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

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

(11) **1-0043905**

(51)[8] **A01N 57/00**

(13) **B**

(21) 1-2018-01512
(22) 15/09/2016
(86) PCT/US2016/051934 15/09/2016
(87) WO 2017/048950 23/03/2017
(30) 62/218,815 15/09/2015 US
(45) 25/03/2025 444
(43) 25/12/2018 369A
(73) 1. ASSEMBLY BIOSCIENCES, INC. (US)
11711 N. Meridian Street, Suite 310, Carmel, IN 46032, United States of America
2. Indiana University Research And Technology Corporation (US)
518 Indiana Avenue, Indianapolis, Indiana 46202, United States of America
(72) TURNER, William (US); ARNOLD, Lee, Daniel (US); MAAG, Hans (DE); LI, Leping (US); BURES, Mark (US); HAYDAR, Simon (US); FRANCIS, Samson (TZ).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN PROTEIN LÕI CỦA VIRUT VIÊM GAN B VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC DỤNG CHỨA CHẤT ĐIỀU BIẾN NÀY

(21) 1-2018-01512

(57) Sáng chế đề cập, một phần, đến hợp chất có các tính chất của chất tác động biến cấu chống lại Cp của virut viêm gan B để sử dụng trong việc điều trị sự lây nhiễm do virut, như viêm gan B. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm dược dụng chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất điều biến protein lõi của virut viêm gan b và chế phẩm dược dụng chứa chất điều biến này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virrut viêm gan B (HBV) là nguyên nhân gây ra bệnh viêm gan do virut mà có thể còn dẫn đến bệnh gan mạn tính và làm tăng nguy cơ xơ gan và ung thư gan (caxinom tế bào gan). Trên thế giới, có khoảng 2 tỷ người bị lây nhiễm HBV, khoảng 360 triệu người bị nhiễm mạn tính, và sự lây nhiễm HBV gây ra hơn 500.000 ca tử vong mỗi năm (2009; WHO, 2009). HBV có thể lây lan thông qua dịch lỏng cơ thể: từ mẹ sang con, thông qua quan hệ tình dục, và thông qua sản phẩm máu. Trẻ em được sinh ra bởi người mẹ dương tính với HBV cũng có thể bị nhiễm, trừ khi được chủng ngừa khi sinh ra.

Hạt virut bao gồm lipit được bao phủ bằng protein bề mặt (HBsAg), protein này bao xung quanh lõi virut. Lõi này gồm vỏ protein, hoặc capsit, được tạo nên từ 120 dime protein lõi (Cp), mà đến lượt mình vỏ protein, hoặc capsit này chứa hệ gen virut ADN vòng tháo xoắn (rcADN) cũng như protein của virut và vật chủ. Trong tế bào bị nhiễm, hệ gen này được phát hiện thấy là ADN vòng được đóng theo cách cộng hóa trị (cccADN) trong nhân của tế bào chủ. cccADN là khuôn mẫu cho ARN virut và theo đó là cho khuôn mẫu cho protein virut. Trong bào chất, Cp lắp ráp xung quanh phức hợp của ARN virut có chiều dài đầy đủ (được gọi là ARN tiền hệ gen hoặc pgARN và polymeraza virut (P). Sau khi lắp ráp, P phiên mã ngược pgARN thành rcADN bên trong không gian giới hạn của capsit để tạo ra lõi virut chứa đầy ADN. Để thuận tiện, quy trình lắp ráp được chia thành thời điểm lắp ráp capsit và đóng gói pgARN. Các bước diễn ra trước sự kiện này là "phía trước"; các bước diễn ra sau khi đóng gói ARN là "phía sau".

Hiện nay, HBV mạn tính chủ yếu được điều trị bằng các chất tương tự nucleos(t)it (ví dụ entecavir), các chất này ức chế virut trong khi bệnh nhân vẫn phải

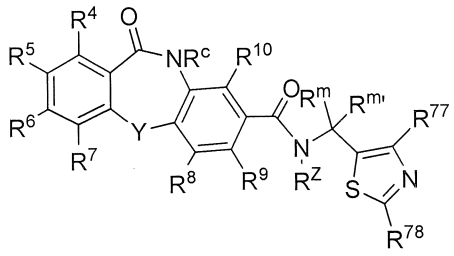
duy trì điều trị mà không loại bỏ được hoàn toàn tình trạng lây nhiễm này, ngay cả sau nhiều năm điều trị. Ngay khi bệnh nhân bắt đầu dùng chất tương tự nucleotit, hầu hết trong số họ đều phải tiếp tục dùng chúng hoặc có nguy cơ xuất hiện đáp ứng miễn dịch đe dọa tính mạng đối với việc virut phục hồi. Ngoài ra, việc trị liệu bằng nucleos(t)it có thể dẫn đến sự xuất hiện hiện tượng kháng thuốc chống virut (Deres and Rubsamen-Waigmann, 1999; Tennant et al., 1998; Zhang et al., 2003) và – ở một số ít bệnh nhân- các sự kiện bất lợi đã được báo cáo (Ayoub and Keeffe, 2011).

Liệu pháp điều trị thay thế duy nhất cho các chất tương tự nucleos(t)it đã được FDA phê chuẩn là điều trị bằng interferon α hoặc interferon α được pegyl hóa. Không may là, tỷ lệ gặp các sự kiện bất lợi và profin của interferon α có thể dẫn đến khả năng dung nạp kém, và nhiều bệnh nhân không thể kết thúc liệu trình trị liệu. Hơn nữa, chỉ có một tỷ lệ phần trăm rất ít các bệnh nhân được xem là thích hợp đối với trị liệu bằng interferon, vì dường như là chỉ có một nhóm nhỏ bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng kéo dài đối với quá trình trị liệu bằng interferon. Kết quả là, trị liệu dựa trên interferon chỉ được sử dụng cho một tỷ lệ phần trăm rất ít trong tổng số các bệnh nhân đã được chẩn đoán - những người được chọn để điều trị.

Do đó, các liệu pháp điều trị HBV hiện nay có thể cho tác dụng giảm nhẹ đến theo dõi đề phòng. Các chất tương tự nucleos(t)it ức chế sự sinh sản của virut, điều trị các triệu chứng, nhưng không loại bỏ hoàn toàn được sự lây nhiễm. Interferon α có các tác dụng phụ nghiêm trọng và khả năng dung nạp ít hơn đối với các bệnh nhân và chỉ là phương pháp điều trị thành công hạn chế trên số lượng nhỏ bệnh nhân. Rõ ràng là vẫn có nhu cầu đối với các liệu pháp điều trị sự lây nhiễm HBV hiệu quả hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mà có thể có các tính chất như được mô tả dưới dây, trong đó hợp chất này theo một số phương án có thể được biểu diễn bằng công thức:



trong đó:

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^c, R^m, $R^{m'}$, R^{77},R^{78}, R^Z và Y là như được định nghĩa trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm do virut, như bệnh viêm gan B, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ, sáng chế đề cập một phần đến hợp chất có các tính chất của chất tác động biến cấu chống lại Cp của virut viêm gan B, một protein được phát hiện thấy là dime, multime, và là vỏ protein của lõi HBV. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, hợp chất theo sáng chế cuối cùng có thể nhắm đích sự multime hóa của protein lõi virut, mà đóng vai trò trung tâm đối với sự lây nhiễm HBV, trong đó protein lõi này multime hóa thành vỏ, hoặc capsit, và/hoặc hợp chất theo sáng chế cuối cùng có thể, ví dụ, nhắm đích sự tương tác của protein lõi virut với các đại phân tử khác, như axit nucleic của virut hoặc vật chủ, protein vật chủ, hoặc các protein virut khác. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế theo một số phương án có thể được xem là CpAM -- chất cải biến biến cấu protein lõi. Sự tương tác của CpAM với protein lõi có thể ưu tiên theo cách biến cấu dạng tích cực lắp ráp của Cp dime và dẫn đến sự lắp ráp capsit virut tại thời điểm hoặc vị trí không thích hợp hoặc dẫn đến các tương tác không chuẩn giữa các cấu trúc siêu phân tử, tất cả đều tạo ra các capsit khiếm huyết. Ngoài ra hoặc theo cách khác, CpAM có thể ảnh hưởng đến các bước "phía trên" của sự lắp ráp capsit bằng cách thay đổi nồng độ hoặc bản chất của Cp có sẵn dưới dạng dime so với capsit hoặc các dạng multime khác. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc CpAM có thể ảnh hưởng một cách rõ rệt đến các chức năng phía trên của sự lắp ráp capsit như điều biến sự phiên mã cccADN, độ ổn định ARN và/hoặc tương tác protein-protein.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các đặc điểm và các chi tiết khác của phần bộc lộ này bây giờ sẽ được mô tả một cách cụ thể hơn. Trước khi sáng chế được mô tả thêm, một số thuật ngữ nhất định sử dụng trong bản mô tả, phần ví dụ và các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm được đưa ra ở đây. Các định nghĩa này phải được hiểu dựa vào phần còn lại của phần bộc lộ này và như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây

đều có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Các định nghĩa

Như được dự định ở đây, thuật ngữ "một" bao gồm các tham chiếu số ít cũng như các tham chiếu số nhiều trừ khi được nêu khác đi. Ví dụ, thuật ngữ "chất thực hiện lắp ráp" có thể bao gồm một hoặc nhiều chất thực hiện như vậy.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1-6, 1-4, hoặc 1-3 nguyên tử cacbon, được đề cập ở đây là C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkyl, và C_{1-3}alkyl, một cách tương ứng. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-2-butyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, v.v..

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng ở đây chỉ hydrocacbon chưa no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2-6 hoặc 3-4 nguyên tử cacbon, được đề cập ở đây là C_{2-6}alkenyl, và C_{3-4}alkenyl, một cách tương ứng. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, alyl, butenyl, pentenyl, v.v..

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với oxy (alkyl-O-). Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alkoxy có 1-6 hoặc 2-6 nguyên tử cacbon, được đề cập ở đây là C_{1-6}alkoxy, và C_{2-6}alkoxy, một cách tương ứng. Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở metoxy, etoxy, isopropoxy, v.v..

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng ở đây chỉ hydrocacbon chưa no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2-6, hoặc 3-6 nguyên tử cacbon, được đề cập ở đây là C_{2-6}alkynyl, và C_{3-6}alkynyl, một cách

tương ứng. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, metylpropynyl, v.v..

Thuật ngữ "xycloalkyl" hoặc "nhóm vòng cacbon" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có, ví dụ, 3-6, hoặc 4-6 cacbon, được đề cập ở đây là C_{3-6}xycloalkyl hoặc C_{4-6}xycloalkyl, một cách tương ứng. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" như được sử dụng ở đây chỉ F, Cl, Br, hoặc I.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "nhóm thơm khác loại" như được sử dụng ở đây chỉ hệ vòng thơm đơn vòng có 5-6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ từ một đến ba nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Khi có thể, vòng heteroaryl này có thể được liên kết với gốc liền kề thông qua cacbon hoặc nitơ. Ví dụ về vòng heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furan, thiophen, pyrol, thiazol, oxazol, isothiazol, isoxazol, imidazol, pyrazol, triazol, pyridin hoặc pyrimidin v.v..

Thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "nhóm dị vòng" là thuật ngữ đã được thừa nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này và chỉ cấu trúc vòng có 4-7 cạnh no hoặc chưa no một phần, cấu trúc vòng của chúng bao gồm từ một đến ba nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Khi có thể, vòng heteroxyclyl có thể được liên kết với gốc liền kề thông qua cacbon hoặc nitơ. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrolidin, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, oxetan, azetidin, tetrahydrofuran hoặc dihydrofuran v.v..

Thuật ngữ "hydroxy" và "hydroxyl" như được sử dụng ở đây chỉ gốc –OH.

"Điều trị" như được sử dụng ở đây bao gồm việc làm thuyên giảm, ngăn ngừa, làm đảo ngược, cải thiện hoặc khống chế sự phát bệnh, bệnh, rối loạn, quá trình, tình trạng bệnh hoặc sự kiện, bao gồm sự lây nhiễm virut. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "điều trị" còn được hiểu là bao gồm việc sử dụng thuốc để ức chế, phong bế, làm đảo ngược, giới hạn hoặc khống chế sự tiến triển của sự lây nhiễm virut.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược phẩm" chỉ chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất dược và tùy ý chất mang dược dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hợp chất dược" hoặc "thuốc" chỉ hợp chất tự do, muối, solvat dược dụng của nó như hydrat, dạng tinh thể đặc trưng của hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tiền dược chất thích hợp về mặt trị liệu của hợp chất này.

"Chấp nhận được về mặt dược học hoặc hoặc dược lý học" bao gồm các thực thể phân tử và chế phẩm không sản sinh ra phản ứng bất lợi, dị ứng hoặc các phản ứng không thích hợp khác khi được sử dụng cho động vật, hoặc người, khi thích hợp. Để sử dụng cho người, các chế phẩm phải đáp ứng các tiên chuẩn về tính vô trùng, tính gây sốt, và tính an toàn chung và độ tinh khiết như được yêu cầu bởi Văn phòng của FDA về các tiêu chuẩn sinh học.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" như được sử dụng ở đây chỉ bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất đẳng trương và chất làm chậm sự hấp thụ, và các chất tương tự, mà tương thích với việc sử dụng trong dược phẩm. Việc sử dụng các môi trường và chất này cho các hợp chất có dược tính là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chế phẩm cũng có thể chứa các hoạt chất khác tạo ra các chức năng bổ trợ, bổ sung, hoặc trị liệu tăng cường.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và, do đó, tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể. Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" khi được sử dụng ở đây gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang. Các hợp chất này có thể được ký hiệu bằng ký hiệu "(+)," "(-)," "R" hoặc "S," tùy thuộc vào cấu hình của phần tử thế quanh nguyên tử cacbon không đối xứng, nhưng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng cấu trúc có thể biểu thị tâm không đối xứng hoàn toàn. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau của các hợp chất này và hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang có thể được ký hiệu bằng "(±)" về danh pháp, nhưng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng cấu trúc có thể biểu thị tâm không đối xứng hoàn toàn.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và, do đó, tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hình học tạo ra từ sự sắp xếp phần tử thế xung quanh liên kết đôi cacbon-cacbon. Ký hiệu biểu thị liên kết mà có thể là liên kết đơn, đôi hoặc ba như được mô tả ở đây. Phần tử thế xung quanh liên kết đôi cacbon-cacbon được ký hiệu là có cấu hình "*Z*" hoặc "*E*" trong đó thuật ngữ "*Z*" và "*E*" được sử dụng

theo tiêu chuẩn của IUPAC. Trừ khi được nêu khác đi, cấu trúc mô tả liên kết đôi bao gồm cả chất đồng phân "*E*" và "*Z*". Phần tử thế xung quanh liên kết đôi cacbon-cacbon theo cách khác có thể được gọi là "cis" hoặc "trans," trong đó "cis" biểu thị phần tử thế trên cùng phía của liên kết đôi và "trans" biểu thị phần tử thế trên phía đối diện của liên kết đôi.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa vòng cacbon hoặc vòng dị vòng và do đó, tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hình học tạo ra từ sự sắp xếp phần tử thế xung quanh vòng. Sự sắp xếp của phần tử thế xung quanh vòng cacbon hoặc dị vòng được ký hiệu là có cấu hình *"Z"* hoặc *"E"* trong đó thuật ngữ *"Z"* và *"E"* được sử dụng theo tiêu chuẩn của IUPAC. Trừ khi được nêu khác đi, cấu trúc mô tả vòng cacbon hoặc vòng dị vòng bao gồm cả chất đồng phân *"Z"* và *"E"*. Phần tử thế xung quanh vòng cacbon hoặc vòng dị vòng cũng có thể được gọi là "cis" hoặc "trans", trong đó thuật ngữ "cis" biểu thị phần tử thế trên cùng phía của mặt phẳng của vòng và thuật ngữ "trans" biểu thị phần tử thế trên phía đối diện của mặt phẳng của vòng. Hỗn hợp của các hợp chất trong đó phần tử thế được bố trí trên cả phía đối diện và cùng phía của mặt phẳng của vòng được ký hiệu là "cis/trans."

Các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo cách tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường chứa các tâm bất đối xứng hoặc không đối xứng, hoặc bằng cách điều chế hỗn hợp raxemic sau đó là phương pháp phân giải đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về các phương pháp phân giải này là (1) gắn hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh với chất phụ trợ không đối xứng, tách hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang thu được bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký và giải phóng sản phẩm tinh khiết về mặt quang học khỏi chất phụ trợ, (2) tạo thành muối bằng cách sử dụng chất phân giải có hoạt tính quang học, (3) tách trực tiếp hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh quang học trên cột sắc ký lỏng không đối xứng hoặc (4) phân giải động bằng cách sử dụng các chất phản ứng enzym hoặc hóa học chọn lọc lập thể. Hỗn hợp raxemic cũng có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của chúng bằng các phương pháp đã biết rõ, như sắc ký lỏng pha không đối xứng hoặc kết tinh hợp chất trong dung môi không đối xứng. Tổng hợp chọn lọc lập thể, phản ứng hóa học hoặc enzym trong đó chất phản

ứng đơn lẻ tạo thành hỗn hợp không đồng đều của các chất đồng phân lập thể trong quá trình tạo ra tâm lập thể mới hoặc trong quá trình biến đổi tâm lập thể đã tồn tại trước đó, là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tổng hợp chọn lọc lập thể bao gồm cả các biến đổi chọn lọc đối ảnh và chọn lọc không đối quang, và có thể bao gồm việc sử dụng các chất phụ trợ không đối xứng. Chẳng hạn, xem Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Hợp chất được bộc lộ ở đây có thể tồn tại ở dạng solvat hóa cũng như dạng không được solvat hóa với dung môi dược dụng như nước, etanol, và các chất tương tự, và dự định rằng sáng chế bao gồm cả dạng được solvat hóa và không được solvat hóa. Theo một phương án, hợp chất là vô định hình. Theo một phương án, hợp chất là dạng đa hình đơn lẻ. Theo phương án khác, hợp chất là hỗn hợp của các dạng đa hình. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng đồng vị, các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị này giống với các hợp chất được nêu trong bản mô tả này, ngoại trừ là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, một cách tương ứng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều nguyên tử H được thay thế bằng đơteri.

Một số hợp chất theo sáng chế nhất định được đánh dấu bằng đồng vị (*ví dụ,* các hợp chất được đánh dấu bằng ^{3}H và ^{14}C) là hữu dụng trong các thử nghiệm phân bố hợp chất và/hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị triti hóa (*tức là,* ^{3}H) và cacbon-14 (*tức là,* ^{14}C) được đặc biệt ưu tiên vì dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri (*tức là,* ^{2}H) có thể thu được một số ưu điểm trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn (*ví dụ,* chu kỳ bán rã *in vivo* tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng đồng vị nhìn chung có thể được điều chế theo các quy trình tương tự với các quy trình được bộc lộ trong phần ví dụ thực hiện

sáng chế trong bản mô tả này bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Thuật ngữ "muối dược dụng," chỉ muối hoặc ion lưỡng tính của hợp chất dược mà hòa tan hoặc phân tán được trong nước hoặc dầu, thích hợp để điều trị rối loạn và hiệu quả đối với ứng dụng đã định của chúng. Muối có thể được điều chế, chẳng hạn, trong quá trình tách riêng và tinh chế cuối cùng các hợp chất hoặc được điều chế riêng rẽ bằng cách cho nhóm amino của các hợp chất phản ứng với axit thích hợp. Ví dụ, hợp chất có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, như, nhưng không giới hạn ở, metanol và nước, và được xử lý bằng ít nhất một đương lượng của axit, chẳng hạn axit clohydric. Muối thu được có thể kết tủa và được tách riêng bằng cách lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Theo cách khác, dung môi và axit dư có thể được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra muối. Các muối đại diện bao gồm axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, format, isethionat, fumarat, lactat, maleat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, oxalat, maleat, pivalat, propionat, sucxinat, tartrat, tricloaxetat, trifloaxetat, glutamat, para-toluensulfonat, undecanoat, clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric, và các muối tương tự. Nhóm amino của hợp chất cũng có thể được thế bốn bậc bằng alkyl clorua, bromua, và iodua như metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, lauryl, myristyl, stearyl, và các gốc tương tự.

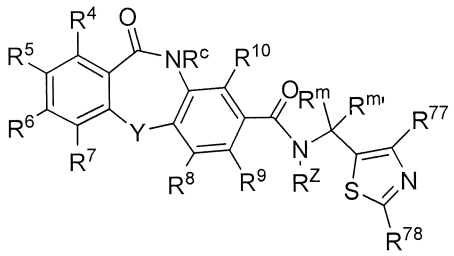
Muối cộng bazơ có thể được điều chế, chẳng hạn, trong quá trình tách riêng và tinh chế cuối cùng hợp chất dược bằng phản ứng của nhóm carboxyl với bazơ thích hợp như hydroxit, cacbonat, hoặc bicacbonat của cation kim loại như lithi, natri, kali, canxi, magie, hoặc nhôm, hoặc amin hữu cơ bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba. Muối amin bậc bốn có thể thu được, ví dụ, từ metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, dietylamin, etylamin, tributylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin, N-metylpiperidin, N-metylmorpholin, dixyclohexylamin, procain, dibenzylamin, N,N-dibenzylphenetylamin, 1-ephenamin, và N,N'-dibenzyletylendiamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperidin, piperazin, và các hợp chất tương tự.

Thuật ngữ “tiền dược chất thích hợp về mặt trị liệu,” chỉ tiền dược chất hoặc ion lưỡng tính thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của đối tượng và hiệu quả đối với ứng

dụng đã định của chúng. Thuật ngữ "tiền dược chất" chỉ hợp chất mà được biến đổi in vivo thành hợp chất dược, ví dụ, bằng cách thủy phân trong máu. Thuật ngữ "tiền dược chất," chỉ hợp chất chứa, nhưng không giới hạn ở, phần tử thế được biết là "este thích hợp về mặt trị liệu." Thuật ngữ "este thích hợp về mặt trị liệu," chỉ nhóm alkoxycacbonyl được gắn với phân tử gốc trên nguyên tử cacbon có sẵn. Cụ thể hơn, "este thích hợp về mặt trị liệu," chỉ nhóm alkoxycacbonyl được gắn với phân tử gốc trên một hoặc nhiều nhóm aryl, xycloalkyl và/hoặc dị vòng có sẵn. Hợp chất chứa este thích hợp về mặt trị liệu là một ví dụ, nhưng không được dự định làm giới hạn phạm vi của các hợp chất được xem là tiền dược chất. Ví dụ về nhóm este tiền dược chất bao gồm pivaloyloxymetyl, axetoxymetyl, phtalidyl, indanyl và metoxymetyl, cũng như các nhóm như vậy khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ khác về nhóm este tiền dược chất được tìm thấy trong T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả về mặt dược học" và "lượng hiệu quả", như được sử dụng ở đây, chỉ lượng của chế phẩm dược mà sẽ gợi ra tác dụng hoặc đáp ứng trị liệu mong muốn khi được sử dụng theo chế độ điều trị mong muốn. US2011/0144086 mô tả việc sử dụng một số phân tử diabenzothiazepin (DBT) làm "chất ức chế kênh anion bề mặt trùng sốt rét" chống bệnh sốt rét. Tuy nhiên, không có nghiên cứu nào về phân tử DBT làm chất kháng virut đã được báo cáo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng công thức:



trong đó:

Y được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_y$, C=O, $C(R^{11})_2$, NR_Y và O trong đó y bằng 0, 1, hoặc 2;

R^{11}, trong mỗi lần xuất hiện, được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và C_{1-6}alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba halogen);

R_Y được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, propyl, propenyl, butyl, phenyl và benzyl, trong đó R_Y khi không phải là H có thể được thế tùy ý bằng hydroxyl;

R^Z được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, propyl, phenyl và benzyl;

mỗi $R^{m'}$ và R^m độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6}alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl), và C_{2-6}alkenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl);

R^c được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6}alkyl và C_{2-6}alkenyl;

R^{77} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, và C_{1-6}alkyl;

R^{78} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, C_{1-6}alkyl, carboxy, -C(O)-O- C_{1-6}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl, -NR'R''; phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}); benzyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}); heteroaryl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}); heteroaryl hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), X^2-R^{79}, và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79};

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_w$ (trong đó w bằng 0, 1, hoặc 2), O, -C(O)- và NR';

R^{79} được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxyl, halogen, C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, dị vòng (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), -C(O)-NR'R'', -C(=NH)-NR'R'', heteroaryl, phenyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxy, và C_{1-6}alkyl), C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, carboxy, NR'R'', -C(O)-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -NR'-C(O)- C_{1-6}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong

đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và -NR'-$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2));

R^{73} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, oxo, C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, dị vòng (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, oxo, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), -C(O)-NR'-C_{1-6}alkyl, -C (=NH)-NR'R'', heteroaryl, phenyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, carboxy, oxo, NR'R'', -C(O)-C_{1-6}alkyl, - C_{3-6}xycloalkyl, NR'-C(O)- C_{1-6}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 1, 2 hoặc 3), -NR'-$S(O)_w$- C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), C(O)-NR'- C_{1-6}alkyl, C(O)-C_{1-3}alkylen-NR'-C(O)-O- C_{1-6}alkyl, X^2- R^{79}; và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79};

R' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, và propyl;

R'' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, propyl, (tùy ý được thế bằng hydroxyl), butyl (tùy ý được thế bằng hydroxyl), –C(O)-metyl và –C(O)-etyl, hoặc R' và R'' cùng với nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một, hai hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, NH_2, -C(O)-O-C_{1-3}alkyl, -C(O)-C_{1-3}alkyl, carboxy, oxo, và C_{1-3}alkyl;

mỗi trong số các gốc R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkynyl, C_{2-6}alkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, và NR'R'';

trong đó trong mỗi lần xuất hiện, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-3}alkoxy, NR'R'', -NR'-$S(O)_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), NR'-C(O)-C_{1-3}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-3}alkyl, và $S(O)_w$-NR'R''(trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); C_{1-6}alkoxy có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{1-3}alkyl, NR'R'', -NR'-$S(O)_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và $S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0,

1 hoặc 2); C_{1-6}alkylen có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-6}xycloalkyl, hydroxyl, xyano, và halogen;

và muối dược dụng và N-oxit của nó.

Theo một số phương án, Y có thể được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_y$, C=O, $C(R^{11})_2$, và O. Ví dụ, Y có thể là $S(O)_y$.

Theo một phương án, y có thể bằng 1 hoặc 2. Theo phương án khác, y có thể bằng 0. Theo phương án khác, y có thể bằng 1. Theo phương án khác nữa, y có thể bằng 2.

Ví dụ, theo một số phương án, Y có thể là C=O. Theo một số phương án, Y có thể là NH.

Ví dụ, theo một số phương án, R^{78} có thể được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, và xyano; phenyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}; và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79}.

Ví dụ, theo một số phương án, R^{78} có thể được chọn từ nhóm bao gồm CF_3, xyano, và phenyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}.

Ví dụ, theo một số phương án, R^{78} có thể được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}; benzyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), pyridinyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), pyrimidinyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), benzoimidazol (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), quinolinyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}, thiazolyl, và pyrazolyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}).

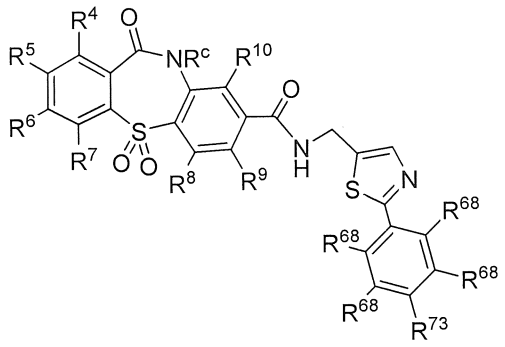
Ví dụ, theo một số phương án, R^{78} có thể là -NR'R'', trong đó R' và R'' cùng với nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một, hai hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, NH_2, -C(O)-O-C_{1-3}alkyl, -C(O)-C_{1-3}alkyl, carboxy, oxo, và C_{1-3}alkyl.

Theo một phương án, R^{77} có thể là H. Theo một số phương án, R^7 có thể là H hoặc halogen. Theo phương án khác, R^{10} có thể là H, halogen hoặc metyl.

Theo một số phương án nhất định, mỗi $R^{m'}$ và R^m có thể là H. Theo các phương án khác, R^Z có thể là H.

Ví dụ, theo một số phương án, mỗi trong số R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} có thể là H.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng công thức:



trong đó:

R^{73} được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, oxo, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), -C(O)-NR'-C_{1-6}alkyl, -C (=NH)-NR'R'', heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), phenyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, oxo, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, carboxy, -C(O)-C_{1-6}alkyl, - C_{3-6}xycloalkyl, NR'-C(O)- C_{1-6}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -NR'-$S(O)_w$- C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), C(O)-NR'- C_{1-6}alkyl, C(O)-C_{1-3}alkylen-NR'- C(O)-O- C_{1-6}alkyl, X^2- R^{79}; và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79};

R^{68} độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxyl, C_{1-6}alkyl và C_{1-6}alkoxy;

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_w$ (trong đó w bằng 0, 1, hoặc 2), O, -C(O)- và NR';

R^{79} được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxyl, halogen, C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, dị vòng (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), -C(O)-NR'R'', -C(=NH)-NR'R'', heteroaryl, phenyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxy, và C_{1-6}alkyl), C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, carboxy, NR'R'', -C(O)-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -NR'-C(O)-C_{1-6}alkyl, NR'-C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và -NR'-$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2));

R' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, và propyl;

R'' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, propyl, (tùy ý được thế bằng hydroxyl), butyl (tùy ý được thế bằng hydroxyl), –C(O)-metyl và –C(O)-etyl, hoặc R' và R'' cùng với nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một, hai hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, NH_2, -C(O)-O-C_{1-3}alkyl, -C(O)-C_{1-3}alkyl, carboxy, oxo, và C_{1-3}alkyl;

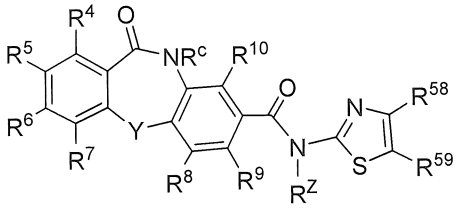
mỗi trong số các gốc R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkynyl, C_{2-6}alkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, và NR'R'';

trong đó trong mỗi lần xuất hiện, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-3}alkoxy, NR'R'', -NR'-$S(O)_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), NR'-C(O)-C_{1-3}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-3}alkyl, và $S(O)_w$-NR'R''(trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); C_{1-6}alkoxy có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ

nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{1-3}alkyl, NR'R'', -NR'-$S(O)_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và $S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); C_{1-6}alkylen có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-6}xycloalkyl, hydroxyl, xyano, và halogen;

và muối dược dụng và N-oxit của nó.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng công thức:



trong đó:

Y được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_y$, C=O, $C(R^{11})_2$, NR_Y và O trong đó y bằng 0, 1, hoặc 2;

R_Y được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, propyl, propenyl, butyl, phenyl và benzyl;

R^Z được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, propyl, phenyl và benzyl;

R^c được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6}alkyl và C_{2-6}alkenyl;

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_w$ (trong đó w bằng 0, 1, hoặc 2), O, -C(O)- và NR';

mỗi R^{58} và R^{59} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, NR'R'', -C(O)-C_{1-6}alkyl, -C(O)-C_{1-6}alkoxy, phenyl, heteroaryl, C_{3-6}xycloalkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và -NR'-$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); hoặc tạo ra vòng phenyl, dị vòng hoặc heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{2-6}alkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, và NR'R'') và được ngưng tụ với vòng mà chúng gắn vào;

R' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, và propyl;

R'' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, propyl (tùy ý được thế bằng hydroxyl), butyl (tùy ý được thế bằng hydroxyl), –C(O)-metyl và –C(O)-etyl, hoặc R' và R'' cùng với nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo ra dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NH_2, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, -C(O)-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl;

R^{11}, trong mỗi lần xuất hiện, được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, và C_{1-6}alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba halogen);

mỗi trong số các gốc R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkynyl, C_{2-6}alkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, và NR'R'';

trong đó trong mỗi lần xuất hiện, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-3}alkoxy, NR'R'', -NR'-S(O)$_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), NR'-C(O)- C_{1-3}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-3}alkyl, -NR'-S(O)$_w$, và S(O)$_w$-NR'R''; C_{1-6}alkoxy có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{1-3}alkyl, NR'R'', -NR'-S(O)$_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và S(O)$_w$-NR'R''(trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); C_{1-6}alkylen có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-6}xycloalkyl, hydroxyl, xyano, và halogen;

và muối dược dụng và N-oxit của nó.

Ví dụ, theo một số phương án, Y có thể được chọn từ nhóm bao gồm S(O)$_y$, C=O, C(R^{11})$_2$, NR_Y và O trong đó y bằng 0, 1, hoặc 2.

Ví dụ, sáng chế cũng đề xuất, một phần, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây và muối dược dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dược dụng chứa hợp chất theo sáng chế, và tá dược dược dụng.

Ví dụ, sáng chế cũng đề xuất, một phần, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm (S)-11-oxo-N-((2-(4-(2-(pyrolidin-2-yl)etoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(2-(1-

metylpyrolidin-2-yl)etoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (R)-N-((2-(4-((1-metylpyrolidin-3-yl)metoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (E)-N-((2-(4-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 11-oxo-N-((2-(4-(4-(piperidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(4-(dietylamino)but-1-yn-1-yl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 11-oxo-N-((2-(5-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(5-(3-morpholinopropoxy)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(5-(3-(dietylamino)propoxy)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 11-oxo-N-((2-(5-(4-(piperidin-1-yl)butyl)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(5-(4-morpholinobutyl)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(5-(4-(dietylamino)butyl)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; axit (R)-4-(3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)morpholin-3-carboxylic; axit (S)-4-(3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)morpholin-3-carboxylic; (S)-N-((2-

(4-(3-(3-metylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (R)-N-((2-(4-(3-(3-metylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (R)-N-((2-(4-(3-(2-metylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(3-(2-metylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-(dimetylamino)propoxy)xyclohexyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-((2R,6R)-2,6-dimetylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-((2S,6S)-2,6-dimetylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-((2R,6S)-2,6-dimetylmorpholino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(5-(3-hydroxypropoxy)pyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-(xyclobutyl(metyl)amino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 11-oxo-N-((2-(4-(3-(pyrolidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; metyl (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-D-prolinat; (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-D-prolin; etyl (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-prolinat; isopropyl (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-prolinat; metyl (S)-4-(3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)morpholin-3-carboxylat; metyl (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-

10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-alaninat; (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-alanin; metyl N-(3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-N-metyl-L-alaninat; N-(3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-N-metyl-L-alanin; metyl (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-valinat; (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-valin; metyl (2-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)etyl)-L-prolinat; (2-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)etyl)-L-prolin; metyl (4-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenyl)but-3-yn-1-yl)-L-prolinat; (4-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenyl)but-3-yn-1-yl)-L-prolin; N-((2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((1-etylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-morpholinopropyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; metyl (3-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-prolinat; (3-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)propyl)-L-prolin; N-((2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-N-((2-(4-(2-morpholinoetoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-11-oxo-N-((2-(4-(piperidin-4-yloxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-

dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((1-etylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(3-(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(3-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(3-(2-xyanopyrolidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(3-(2-(1H-tetrazol-5-yl)pyrolidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-N-((2-(4-(4-morpholinobut-1-yn-1-yl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-N-((2-(4-(4-morpholinobutyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-metoxypiperidin-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-N-((2-(4-(3-morpholinopropyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((1-etylazetidin-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((1-isopropylazetidin-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)metyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-((3-(dietylamino)azetidin-1-yl)metyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-([1,3'-biazetidin]-

1'-ylmetyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(azetidin-1-ylmetyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; metyl (4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)-L-prolinat; (4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)-L-prolin; metyl (S)-4,4-diflo-1-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat; axit (S)-4,4-diflo-1-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylic; metyl (S)-4-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)morpholin-3-carboxylat; axit (S)-4-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)morpholin-3-carboxylic; N-([2,2'-bithiazol]-5-ylmetyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-([2,4'-bithiazol]-5-ylmetyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-morpholinopropyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; 9-metyl-11-oxo-N-((2-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; 9-metyl-N-((2-(4-(3-morpholinopropoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-(3-(dietylamino)propoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; 9-metyl-N-((2-(4-(3-morpholinopropyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; 9-metyl-N-((2-(4-(2-morpholinoetoxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-((1-etylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-((1-isopropylpiperidin-4-

yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-((1-etylazetidin-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-((1-isopropylazetidin-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(4-((3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)metyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; metyl (4-(5-((9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)-L-prolinat; (4-(5-((9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)-L-prolin; metyl (S)-4,4-diflo-1-(4-(5-((9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat; axit (S)-4,4-diflo-1-(4-(5-((9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylic; N-([2,2'-bithiazol]-5-ylmetyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(5-flopyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; N-((2-(5-xyanopyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; 11-oxo-N-((2-(4-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-11-oxo-N-((2-(4-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-(azetidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(4-(azetidin-1-yl)but-1-yn-1-yl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(4-(azetidin-1-yl)butyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-N-((2-(4-(3-morpholinopropyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-

dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; (S)-N-((2-(4-(3-(2-xyanopyrolidin-1-yl)propyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; N-((2-(4-(3-(azetidin-1-yl)propyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 9-metyl-11-oxo-N-((2-(4-(3-(piperidin-1-yl)propyl)phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit; 2-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)pyridin 1-oxit; 9-clo-N-((2-(5-xyanopyridin-2-yl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamit; axit 6-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)picolinic; metyl (S)-4,4-diflo-1-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylat; axit 2-metyl-2-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)propanoic; axit (S)-4,4-diflo-1-(4-(5-((9-metyl-5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]thiazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-2-carboxylic; và muối dược dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dược dụng chứa hợp chất theo sáng chế, và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm viêm gan B ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng hoặc bệnh nhân dùng lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, và/hoặc dùng hợp chất thứ nhất theo sáng chế và tùy ý, và ngoài ra, (các) hợp chất khác nhau theo sáng chế. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm viêm gan B ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng hoặc bệnh nhân dùng lượng cho hiệu quả điều trị của dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc hai hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế.

Để sử dụng theo khía cạnh này, liều lượng thích hợp được mong đợi là thay đổi tùy thuộc vào, ví dụ, hợp chất cụ thể được sử dụng, cách thức sử dụng, và bản chất và mức độ trầm trọng của bệnh lây nhiễm cần được điều trị cũng như bệnh lây nhiễm cụ

thể cần được điều trị và nằm trong tầm hiểu biết của bác sĩ điều trị. Thông thường, liều sử dụng được biểu thị có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1000 µg/kg thể trọng. Trong một số trường hợp, liều sử dụng của hợp chất có thể ít hơn 400 µg/kg thể trọng. Trong các trường hợp khác, liều sử dụng của hợp chất có thể ít hơn 200 µg/kg thể trọng. Trong các trường hợp khác, liều sử dụng của hợp chất có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 100 µg/kg thể trọng. Liều này có thể được sử dụng thuận tiện một lần một ngày, hoặc trong các liều chia nhỏ lên đến, ví dụ, bốn lần một ngày hoặc ở dạng giải phóng kéo dài.

Hợp chất có thể được sử dụng bằng đường dùng thông thường bất kỳ, cụ thể: trong ruột, khu trú, qua đường miệng, qua đường mũi, ví dụ ở dạng viên nén hoặc viên nang, thông qua thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ ở dạng dung dịch hoặc huyền phù tiêm được, để tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, hoặc trong màng bụng. Chế phẩm và dược phẩm thích hợp sẽ bao gồm các chế phẩm và dược phẩm được bào chế theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý, và các chế phẩm và dược phẩm bất kỳ đã biết và có sẵn trên thị trường và được sử dụng hiện nay trong môi trường lâm sàng. Do đó, hợp chất có thể được bào chế để dùng qua đường miệng, miệng-má, khu trú, ngoài đường tiêu hóa, qua trực tràng hoặc qua da hoặc ở dạng thích hợp để dùng bằng cách xông hít hoặc bơm khí (qua đường miệng hoặc đường mũi).

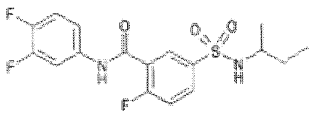
Để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể có dạng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang được điều chế bằng các biện pháp thông thường với các tá dược dược dụng như chất liên kết (ví dụ tinh bột ngô đã được gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza); chất độn (ví dụ lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); chất làm trơn (ví dụ magie stearat, bột talc hoặc silic oxit); chất làm phân rã (ví dụ tinh bột khoai tây hoặc natri tinh bột glycolat); hoặc chất thấm ướt (ví dụ natri lauryl sulphat). Viên nén có thê được bao bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chế phẩm lỏng để sử dụng qua đường miệng có thể có dạng, ví dụ, dung dịch, xirô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể có mặt dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Chế phẩm lỏng như vậy có thể được điều chế bằng các biện pháp thông thường với chất phụ gia dược dụng như chất tạo huyền phù (ví dụ xirô sorbitol,

dẫn xuất xenluloza hoặc chất béo ăn được đã được hydro hóa); chất nhũ hóa (ví dụ lexithin hoặc acaxia); chất dẫn thuốc không chứa nước (ví dụ dầu hạnh nhân, este dạng dầu, rượu etylic hoặc dầu thực vật được cất phân đoạn); và chất bảo quản (ví dụ metyl hoặc propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic). Các chế phẩm cũng có thể chứa muối đệm, chất tạo hương, chất tạo màu và chất làm ngọt khi thích hợp.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng cũng có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng (các) hoạt chất theo cách có kiểm soát hoặc giải phóng kéo dài trong khoảng thời gian kéo dài. Để sử dụng trong miệng-má, chế phẩm có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được bào chế theo cách thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

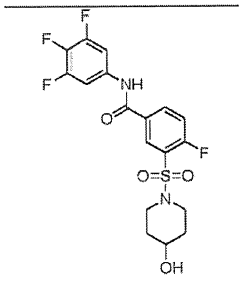
Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Các chế phẩm để tiêm có thể có mặt ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ampun hoặc trong đồ chứa đa liều, cùng với chất bảo quản bổ sung. Các chế phẩm có thể có các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa các chất phụ gia như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Theo cách khác, hợp chất có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ nước vô trùng không có chất gây sốt, trước khi sử dụng. Hợp chất cũng có thể được bào chế để dùng qua trực tràng như thuốc đạn hoặc dung dịch thụt giữ, ví dụ, chứa nền thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Trong một số trường hợp, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng một phần của trị liệu kết hợp cùng với một hoặc nhiều chất kháng virut. Ví dụ về chất kháng virut bao gồm chất tương tự nucleosit, interferon α, và các chất thực hiện lắp ráp khác, chẳng hạn heteroaryldihydropyrimidin (HAP) như metyl 4-(2-clo-4-flophenyl)-6-metyl-2-(pyridin-2-yl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carboxylat (HAP-1). Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân mắc viêm gan B bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng thứ nhất của hợp chất theo sáng chế và lượng thứ hai của chất kháng virut, hoặc tác nhân kháng HBV khác, ví dụ lượng thứ hai của hợp chất thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm: chất xúc tiến lắp ráp capsit HBV khác (như một số hợp chất nhất định được bộc lộ ở đây hoặc ví dụ, GLS4, BAY 41-4109, AT-130, DVR-23 (ví dụ, như được mô tả dưới đây),



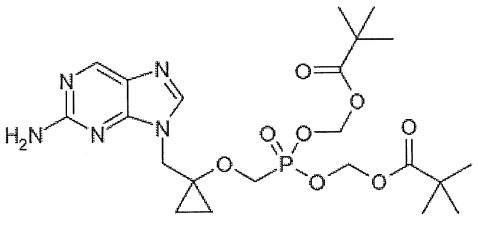
DVR-23

NVR 3-778, NVR1221 (theo mã); và N890 (như được mô tả dưới đây):



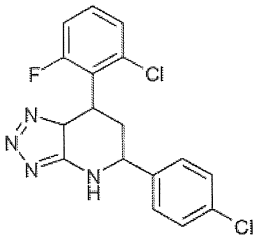
;

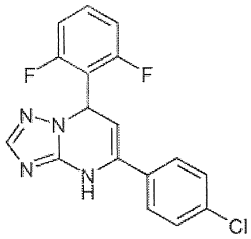
các CpAM khác như các CpAM được bộc lộ trong các đơn yêu cầu cấp patent sau, nội dung của các đơn này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn: WO2014037480, WO2014184328, WO2013006394, WO2014089296, WO2014106019, WO2013102655, WO2014184350, WO2014184365, WO2014161888, WO2014131847, WO2014033176, WO2014033167, và WO2014033170; Chất tương tự nucleosit cản trở polymeraza virut, như entecavir (Baraclude), Lamivudin, (Epivir-HBV), Telbivudin (Tyzeka, Sebivo), Adefovir dipivoxil (Hepsera), Tenofovir (Viread), Tenofovir alafenamit fumarat (TAF), tiền dược chất của tenofavir (ví dụ AGX-1009), L-FMAU (Clevudine), LB80380 (Besifovir) và:



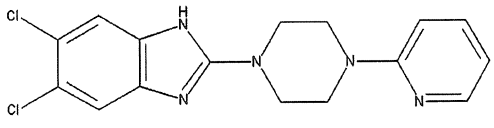
;

chất ức chế đường vào của virut như Myrcludex B và dẫn xuất lipopeptit có liên quan; chất ức chế sự tiết HBsAg như REP 9AC' và polyme lưỡng tính gốc axit nucleic có liên quan, HBF-0529 (PBHBV-001), PBHBV-2-15 như được mô tả dưới đây: :

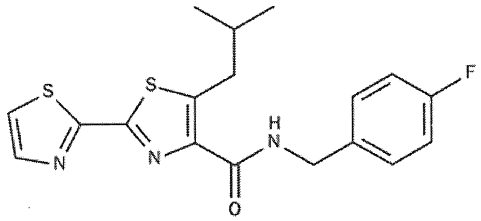

22: HBF-0529


23: PBHBV-2-15

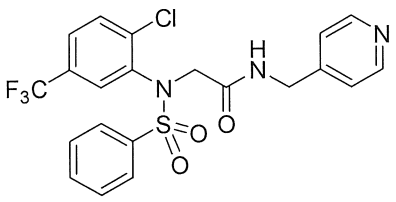
và BM601 như được mô tả dưới đây:

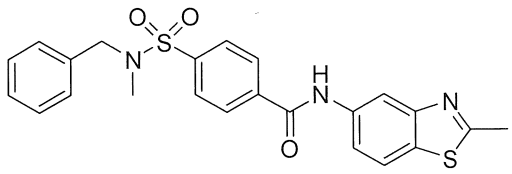

;

chất phá vỡ sự tạo thành nucleocapsit hoặc phá vỡ tính nguyên vẹn của nucleocapsit như NZ-4/W28F:


NZ-4

chất ức chế sự tạo thành cccADN: như BSBI-25, CCC-0346, CCC-0975 (như được mô tả dưới đây):




;

kháng thể thấm qua tế bào (transbody) được hướng chống lại HBc như các kháng thể được mô tả trong Wang Y, et al, Transbody against hepatitis B virus core protein inhibits hepatitis B virus replication in vitro, Int. Immunopharmacol (2014), được tìm thấy ở //dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.028; thể đột biến protein lõi kháng virut (như Cp183-V124W và các đột biến có liên quan như được mô tả trong WO/2013/010069, WO2014/074906, mỗi tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn); chất ức chế tương tác HBx như ARNi, polyme gốc axit nucleic và đối nghĩa nhắm đích HBV ARN; ví dụ, ARNi (ví dụ ALN-HBV, ARC-520, TKM-HBV, ddARNi), đối nghĩa (ISIS-HBV), hoặc polyme gốc axit nucleic: (REP 2139-

Ca); chất kích thích miễn dịch như Interferon alpha 2a (Roferon), Intron A (interferon alpha 2b), Pegasys (peginterferon alpha 2a), IFN 2b được pegyl hóa, IFN lambda 1a và PEG IFN lambda 1a, Wellferon, Roferon, Infergen, chất chủ vận lymphotoxin beta như CBE11 và BS1); chất tăng cường miễn dịch không phải interferon như Thymosin alpha-1 (Zadaxin) và Interleukin-7 (CYT107); chất chủ vận TLR-7/9 như GS-9620, CYT003, Resiquimod; chất ức chế xyclophilin như NVP018; OCB-030; SCY-635; Alisporivir; NIM811 và chất tương tự xyclosporin có liên quan; vacxin như GS-4774, TG1050, vacxin kháng nguyên lõi; chất bắt chước SMAC như birinapant và các chất đối kháng IAP khác; chất điều biến biểu sinh như chất ức chế KMT (chất ức chế EZH1/2, G9a, SETD7, Suv39), chất ức chế PRMT, chất ức chế HDAC, chất chủ vận SIRT, chất ức chế HAT, chất đối kháng WD (ví dụ OICR-9429), chất ức chế PARP, chất ức chế APE, chất ức chế DNMT, chất ức chế LSD1, chất ức chế JMJD HDM, và chất đối kháng Bromodomain; chất ức chế kinaza như chất đối kháng TKB1, chất ức chế PLK1, chất ức chế SRPK, chất ức chế CDK2, chất ức chế ATM & ATR kinaza; chất chủ vận STING; Ribavirin; N-axetyl xystein; NOV-205 (BAM205); Nitazoxanit (Alinia), Tizoxanit; Thể lai SB 9200 axit nucleic phân tử nhỏ (SMNH); DV-601; Arbidol; chất chủ vận FXR (như GW 4064 và Fexaramin); kháng thể, protein trị liệu, trị liệu gen, và các chất sinh học được hướng chống lại các thành phần của virut hoặc tương tác với protein vật chủ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm viêm gan B ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước dùng hợp chất thứ nhất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, và một hoặc nhiều tác nhân HBV khác, mỗi tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất xúc tiến lắp ráp capsit HBV, nucleosit cản trở polymeraza virut HBF, chất ức chế đường vào của virut, chất ức chế sự tiết HBsAg, chất phá vỡ sự tạo thành nucleocapsit, chất ức chế sự tạo thành cccADN, thể đột biến protein lõi kháng virut, kháng thể thấm qua tế bào được hướng chống lại HBc, ARNi nhắm đích ARN HBV, chất kích thích miễn dịch, chất chủ vận TLR-7/9, chất ức chế xyclophilin, vacxin HBV, chất bắt chước SMAC, chất điều biến biểu sinh, chất ức chế kinaza, và chất chủ vận STING. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lây nhiễm viêm gan B ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước dùng lượng của hợp chất theo sáng chế, và dùng chất xúc tiến lắp ráp capsit HBV khác.

Theo một số phương án, lượng thứ nhất và thứ hai cùng nhau là lượng có hiệu quả về mặt dược học. Lượng thứ nhất, lượng thứ hai, hoặc cả hai có thể giống nhau, nhiều hơn, hoặc ít hơn so với lượng hiệu quả của mỗi hợp chất được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu. Lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế và chất kháng virut có thể được đồng sử dụng cho đối tượng, tức là, được sử dụng cho đối tượng đồng thời hoặc riêng rẽ, theo thứ tự bất kỳ đã cho và theo các đường dùng giống nhau hoặc khác nhau. Trong một số trường hợp, có thể có lợi nếu bắt đầu sử dụng hợp chất theo sáng chế trước tiên, ví dụ một hoặc nhiều ngày hoặc một hoặc nhiều tuần trước khi bắt đầu sử dụng chất kháng virut. Hơn nữa, các thuốc bổ sung có thể được đưa ra cùng với trị liệu kết hợp nêu trên.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được liên hợp (ví dụ, được liên kết cộng hóa trị trực tiếp hoặc thông qua cầu nối phân tử với cacbon tự do, nitơ (ví dụ nhóm amino), hoặc oxy (ví dụ este có hoạt tính) của hợp chất theo sáng chế), với gốc phát hiện, ví dụ gốc huỳnh quang (gốc này có thể, ví dụ, tái phát xạ tần suất ánh sáng nhất định trong quá trình liên kết với virut và/hoặc trong quá trình kích thích photon). Các nhóm huỳnh quang được dự định bao gồm AlexaFluor® 488 (Invitrogen) và BODIPY FL (Invitrogen), cũng như fluoresxein, rhodamin, xyanin, indocarboxyanin, anthraquinon, protein huỳnh quang, aminocoumarin, metoxycoumarin, hydroxycoumarin, Cy2, Cy3, và các hợp chất tương tự. Các hợp chất theo sáng chế được liên hợp với gốc phát hiện như vậy có thể được sử dụng trong, ví dụ, phương pháp phát hiện HBV hoặc các con đường sinh học của sự lây nhiễm HBV, ví dụ, *in vitro* hoặc *in vivo*; và/hoặc phương pháp đánh giá hợp chất mới về hoạt tính sinh học.

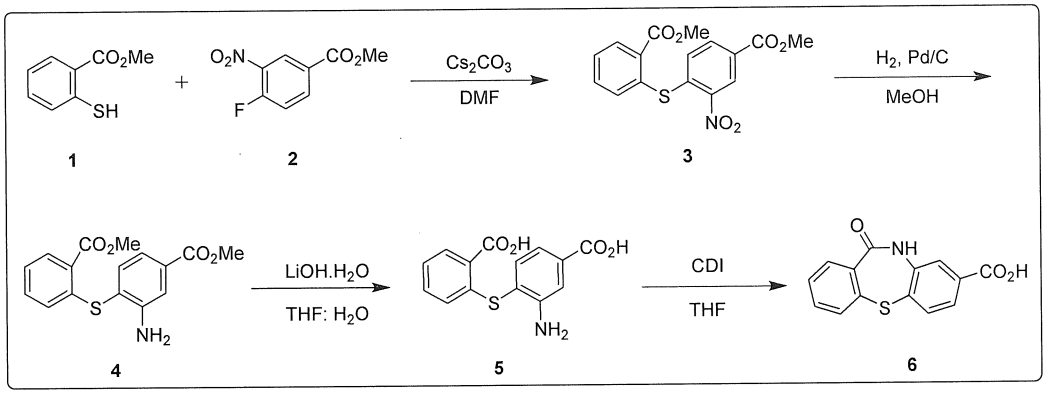
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế theo nhiều cách khác nhau dựa trên phần chỉ dẫn nêu trong bản mô tả này và các quy trình tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong phần mô tả các phương pháp tổng hợp dưới đây, cần phải hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng đã được đề xuất, bao gồm việc lựa chọn dung môi, môi trường phản ứng, nhiệt độ phản ứng, khoảng thời gian thử nghiệm và các quy trình xử lý, có thể được chọn là các điều kiện chuẩn cho phản ứng đó, trừ khi được nêu khác đi. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tổng hợp

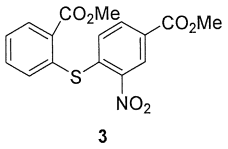
hữu cơ sẽ hiểu rằng chức có mặt trên các phần khác nhau của phân tử phải tương thích với các chất phản ứng và phản ứng đã được đề xuất. Phần tử thế không tương thích với các điều kiện phản ứng là sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, và do đó, các phương pháp thay thế được đưa ra. Nguyên liệu ban đầu dùng cho các ví dụ thực hiện sáng chế là có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế một cách dễ dàng nhờ các phương pháp chuẩn từ các nguyên liệu đã biết. Ít nhất một số hợp chất được xác định là "hợp chất trung gian" ở đây được dự định là hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ 1: Tổng hợp các hợp chất

Tổng hợp axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (6): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-3-nitrobenzoat (3):

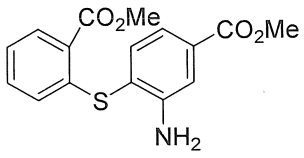


3

Bổ sung xesi cacbonat (58,76 g, 180,8 mmol) và metyl 2-mercaptobenzoat **1** (22,6 mL, 165,47 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (30 g, 150,67 mmol) trong DMF (300 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 55-60°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (1500 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng nước (500 mL), hexan (200 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **3** (48,8 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR**

($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

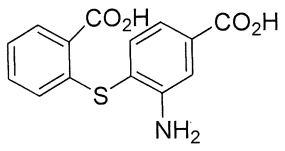
Tổng hợp metyl 3-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio) benzoat (4):



4

Bổ sung 10% Pd/C (20 g, ướt) ở RT trong môi trường khí hydro trong nồi hấp (áp suất 100 psi) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **3** (48 g, 138,32 mmol) trong MeOH (1000 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng 50% MeOH/ CH_2Cl_2 (500 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với dietyl ete (200 mL), được rửa bằng hexan (200 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **4** (40 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 7,95 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,23 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,67 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Tổng hợp axit 3-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio) benzoic (5):

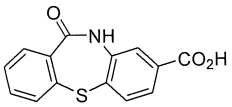


5

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (26 g, 619,0 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **4** (40 g, 126,18 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 400 mL); làm ấm đến RT và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **5** (34,6 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):**

δ 13,00 (br s, 2H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,55 (br s, 2H).

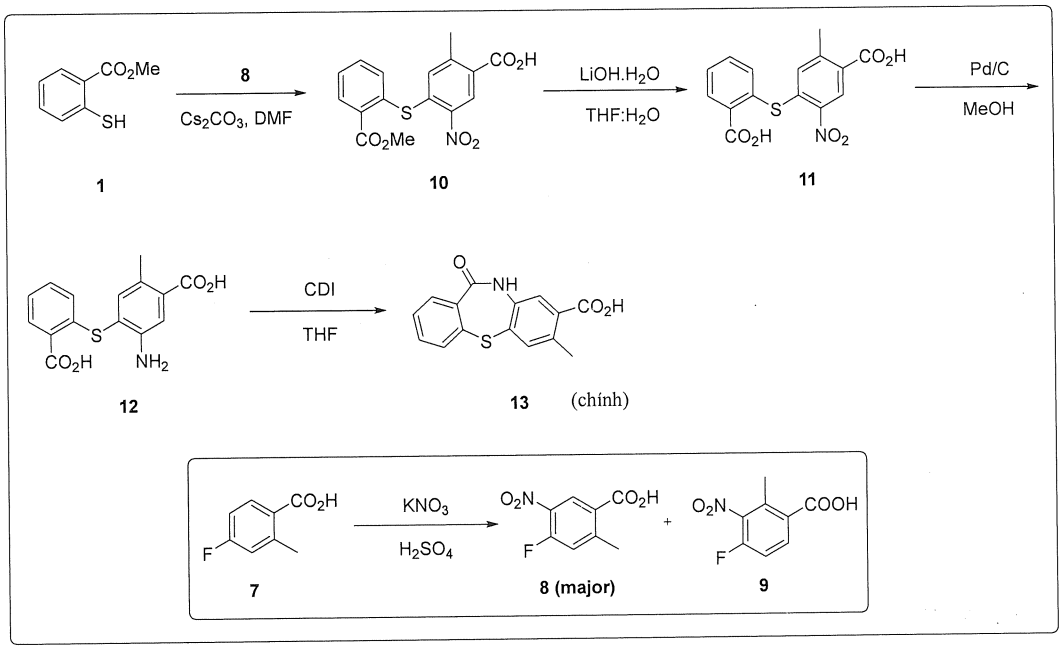
Tổng hợp axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (6):



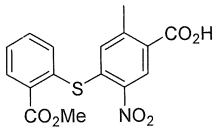
6

Bổ sung CDI (86,88 g, 536,29 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **5** (31 g, 107,26 mmol) trong THF (600 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 2 N đến pH~4. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô thêm bằng cách sử dụng toluen (2 x 200 mL) để thu được hợp chất **6** (26 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,22 (br s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,57-7,44 (m, 3H).

Tổng hợp axit 7-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (13): hợp chất trung gian phổ biến



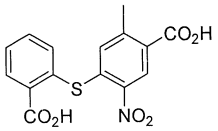
Tổng hợp axit 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metyl-5-nitrobenzoic (10):



10

Bổ sung xesi cacbonat (1,81 g, 5,57 mmol), hợp chất **8** (560 mg, 2,78 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-mercaptobenzoat **1** (514 mg, 3,08 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và pH được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 1 N, được lọc chất rắn đã kết tủa và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **10** (500 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,47 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

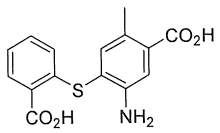
Tổng hợp metyl 3-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-metylbenzoat (11):



11

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (300 mg, 7,31 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **10** (500 mg, 1,45 mmol) trong THF: H_2O (2:1, 15 mL) và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (15 mL), và pH được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 1 N, được lọc chất rắn đã kết tủa và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **11** (500 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,51 (br s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

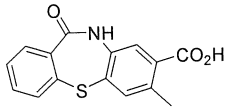
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-metylbenzoic (12):



12

Bổ sung Pd/C (250 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **11** (500 mg) trong MeOH (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **12** (430 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 84,24%; 304,5 (M^++1); (cột; X-Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 3,5 µm); RT 3,75 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 0,8 mL/phút).

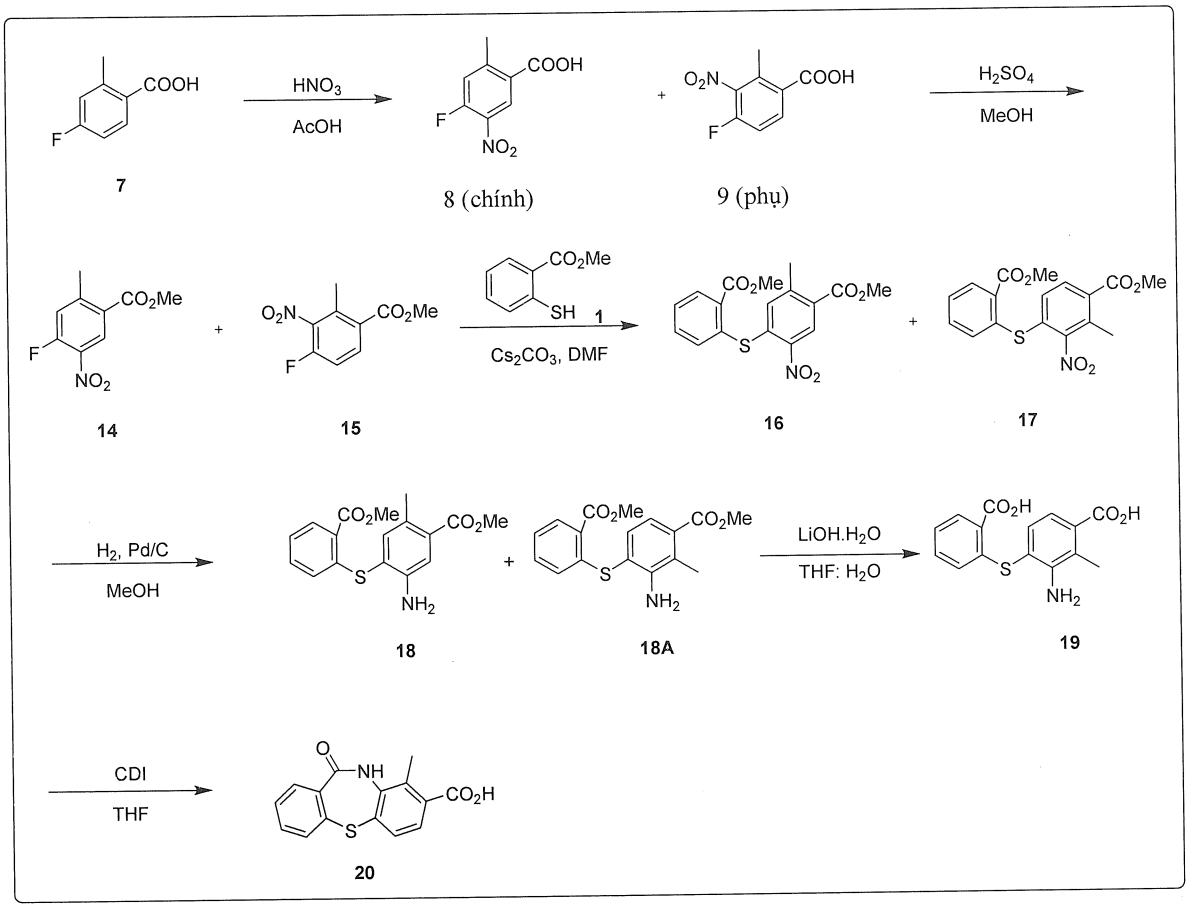
Tổng hợp axit 7-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (13):

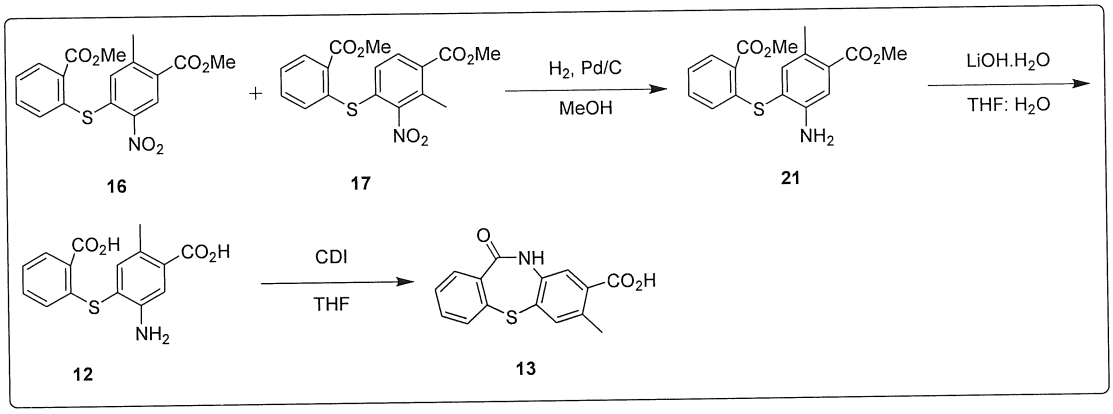


13

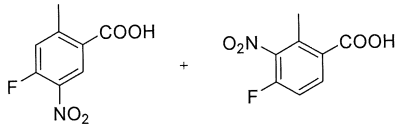
Bổ sung CDI (1,15 g, 7,09 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **12** (430 mg) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và được trung hòa bằng HCl 1 N, được lọc chất rắn đã kết tủa và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **13** (290 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,15 (br s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,69-7,68 (m, 2H), 7,67-7,44 (m, 4H), 2,44 (s, 3H).

Axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (20): hợp chất trung gian phổ biến





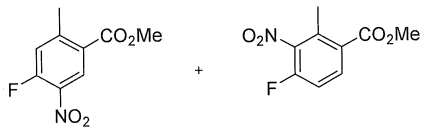
Tổng hợp hỗn hợp của axit 4-flo-2-metyl-3-nitrobenzoic (8) và axit 4-flo-2-metyl-5-nitrobenzoic (9):



8 (chính) 9 (phụ)

Bổ sung axit nitric bốc khói (50 mL) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-flo-2-metylbenzoic **7** (10 g, 64,51 mmol) trong axit axetic (50 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 80°C trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL). Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất **8 và 9** (5,3 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 70% EtOAc/ hexan(R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,30 (br s, 2H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 8,9 5,9, Hz, 1H), 7,60 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,63 (s, 6H), 2,48 (s, 3H); (^{1}H NMR cho thấy hỗn hợp của hợp chất **8 & 9** với tỷ lệ bằng 2: 1).

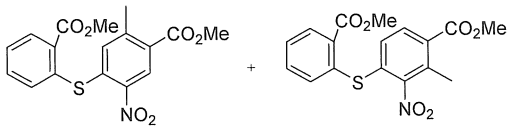
Tổng hợp metyl 4-flo-2-metyl-3-nitrobenzoat (14) và metyl 4-flo-2-metyl-5-nitrobenzoat (15):



14 **15**

Bổ sung axit sulfuric đặc (20 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **8 & 9** (10 g) trong MeOH (100 mL) trong môi trường khí argon và gia nhiệt đến hồi lưu trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất **14 & 15** (6 g) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,51 (d, J =7,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 0,5H), 7,63 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 9,1 Hz, 0,5H), 3,87 (s, 4,5H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (s, 1,5H); (^{1}H NMR cho thấy hỗn hợp của hợp chất **14: 15** với tỷ lệ bằng 2: 1).

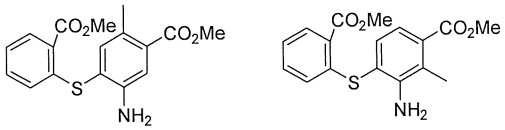
Tổng hợp metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metyl-3-nitrobenzoat (16) và metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metyl-5-nitrobenzoat (17):



16 17

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat **1** (10,4 g, 61,97 mmol), xesi cacbonat (18,5 g, 56,81 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **14 & 15** (11 g) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất **16 & 17** (12 g) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **LC-MS:** 12,57% + 81,14%; 370,8 (M^++1); (cột; X-Select CSH C18, (50 × 3,0 mm, 3,5 µm); RT 2,77 phút. 0,05% Aq. TFA: ACN; 0,8 mL/phút); RT 4,05, 4,14 phút.

Tổng hợp metyl 5-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metylbenzoat (18) và tổng hợp metyl 3-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metylbenzoat (18A):



18 18A

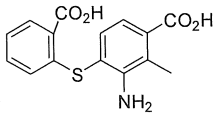
Bổ sung Pd/C (1,4 g, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **16 & 17** (14 g, thô) trong MeOH (500 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro trong nồi hấp (áp suất 6 kg/ cm^2) trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng MeOH (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tái kết tinh với EtOH (20 mL) và được tinh chế thêm qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **18** (8 g, 63%) và **18A** (3 g, 30) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt dính. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4);

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) (18): δ 7,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* =

7,3 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) (18A): δ 7,94 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (td, J =7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

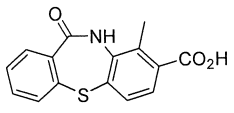
Tổng hợp axit -amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-metylbenzoic (19):



19

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (2,5 g, 10,0 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **18A** (2 g, 6,04 mmol) trong THF: H_2O (4:1, 50 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (10 mL) và được rửa bằng dietyl ete (2 x 50 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~1. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **19** (1,2 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 2v60% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,01 (br s, 2H), 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 7,4, 6,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (br s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Tổng hợp axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (20):

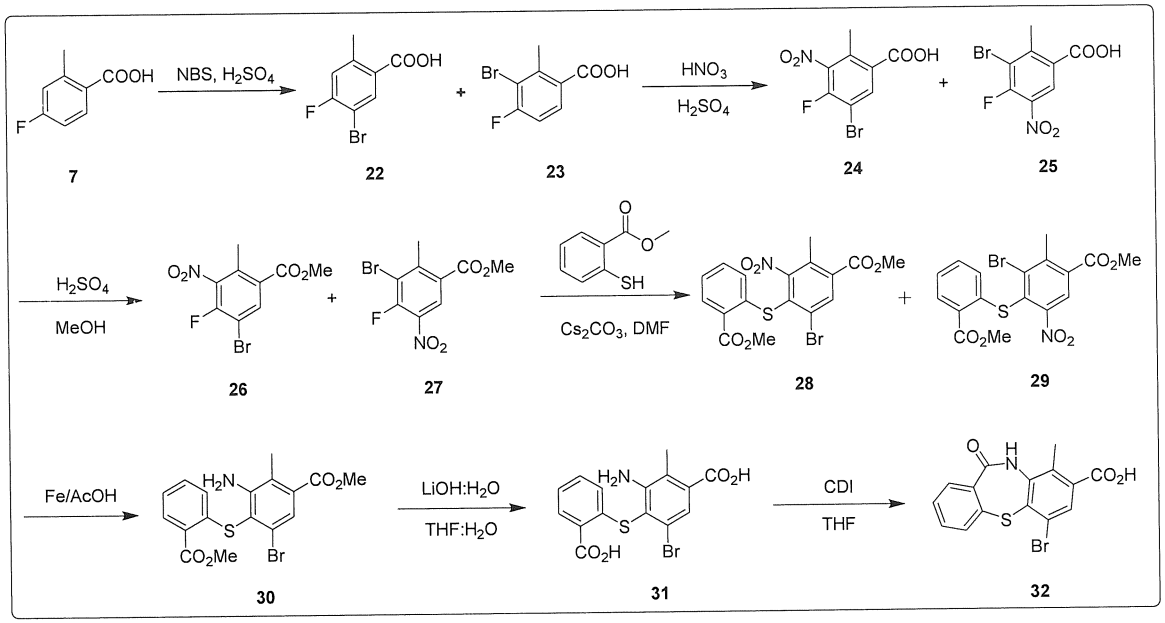


20

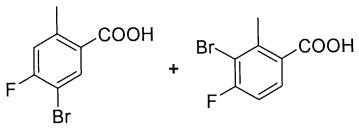
Bổ sung CDI (3,5 g, 21,50 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **19** (2,6 g, 4,30 mmol) trong THF (30 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và độ pH được điều chỉnh bằng HCl 4 N đến ~2. Chất

rắn thu được được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **20** (1,6 g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,20 (br s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 2,47 (s, 3H).

Tổng hợp axit 6-bromo-9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (32): hợp chất trung gian phổ biến



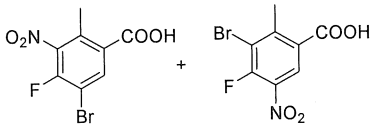
Tổng hợp axit 5-bromo-4-flo-2-metylbenzoic (22) & axit 3-bromo-4-flo-2-metylbenzoic (23):



Bổ sung *N*-bromosucxinimit (10,40 g, 58,44 mmol) từng phần trong 15 phút vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-flo-2-metylbenzoic **7** (10 g, 64,93 mmol) trong H_2SO_4 (200 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí argon, để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá, chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất **22** và **23** với tỷ lệ bằng **2,5:1** (14 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-**

NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 0,4 H), 7,37 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 0,4H), 2,62 (s, 1,2H), 2,50 (s, 3H);

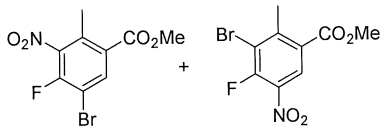
Tổng hợp axit 5-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitrobenzoic & axit 3-bromo-4-flo-2-metyl-5-nitrobenzoic (24&25):



24 25

Bổ sung axit nitric bốc khói (70 mL) từng giọt trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **22 & 23** (14 g, 60,34 mmol) trong axit sulphuric (70 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C, để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (100 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất **24 & 25** với tỷ lệ bằng 2:1 (10 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2). **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,86 (br s, 3H), 8,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,44 (s, 8H);

Tổng hợp metyl 5-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitrobenzoat (26) & metyl 3-bromo-4-flo-2-metyl-5-nitrobenzoat (26&27):

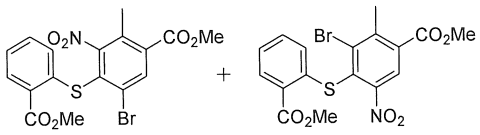


26 27

Bổ sung axit sulfuric đặc (10 mL) từng giọt trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 24 & 25 (10 g, 35,9 mmol) trong MeOH (200 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hỗn hợp của hợp chất 26 & 27 theo tỷ lệ 2:1 (8 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% EtOAc/

hexan (R_f: 0,5); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,48 (d, J = 7,7 Hz, 0,4H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 1,2H), 3,88 (s, 3H), 2,69 (s, 1,2H), 2,42 (s, 3H);

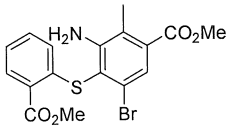
Tổng hợp metyl 5-bromo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metyl-3-nitrobenzoat (28) & metyl 3-bromo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metyl-5-nitrobenzoat (29):



28 29

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat**1** (5,5 g, 32,98 mmol), xesi cacbonat (9,8 g, 30,24 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **26 & 27** (8 g, 27,49 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (150 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với EtOH (10 mL) & dietylete (25 mL) được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất **28** và **29** (6 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 2,38 (s, 3H); LC-MS không có sự ion hóa.

Tổng hợp metyl 3-amino-5-bromo-4-((2-(metoxycacbonyl)phenyl)thio)-2-metylbenzoat (30):

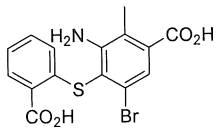


30

Bổ sung bột sắt (6,37 g, 113,89 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **28 & 29** (5 g, 11,39 mmol) trong axit axetic (100 mL); gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được

nghiền thành bột với EtOH (25 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **30** (2,6 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,99 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); **LC-MS:** 97,59%; 412,1 $(M + 2)^+$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

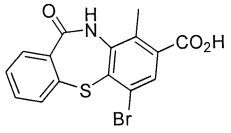
Tổng hợp axit 3-amino-5-bromo-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-metylbenzoic (31):



31

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (2,1 g, 50,00 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **30** (2 g, 4,89 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 25 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và lớp chứa nước được rửa bằng dietylete (2 x 5 mL) Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~1. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô thêm bằng cách đồng sôi sử dụng toluen (10 mL) để thu được hợp chất **31** (1,6 g 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,25 (br s, 2H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H); **LC-MS:** 98,30%; 383,9 $(M + 2)^+$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,08 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

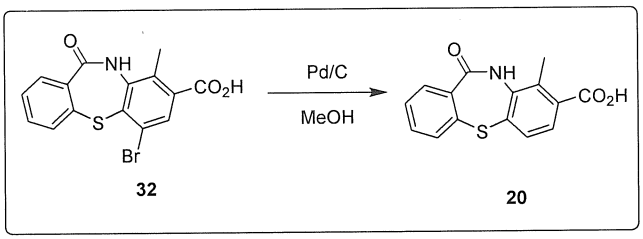
Tổng hợp axit 6-bromo-9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (32):



32

Bổ sung CDI (4,4 g, 26,25 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **31** (2 g, 5,25 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 75 mL). Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 sử dụng HCl 1 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL) và được làm khô thêm bằng cách chưng cất đồng sôi sử dụng toluen để thu được hợp chất **32** (1,2 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,44 (br s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); **LC-MS**: 97,42%; 363,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,23 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

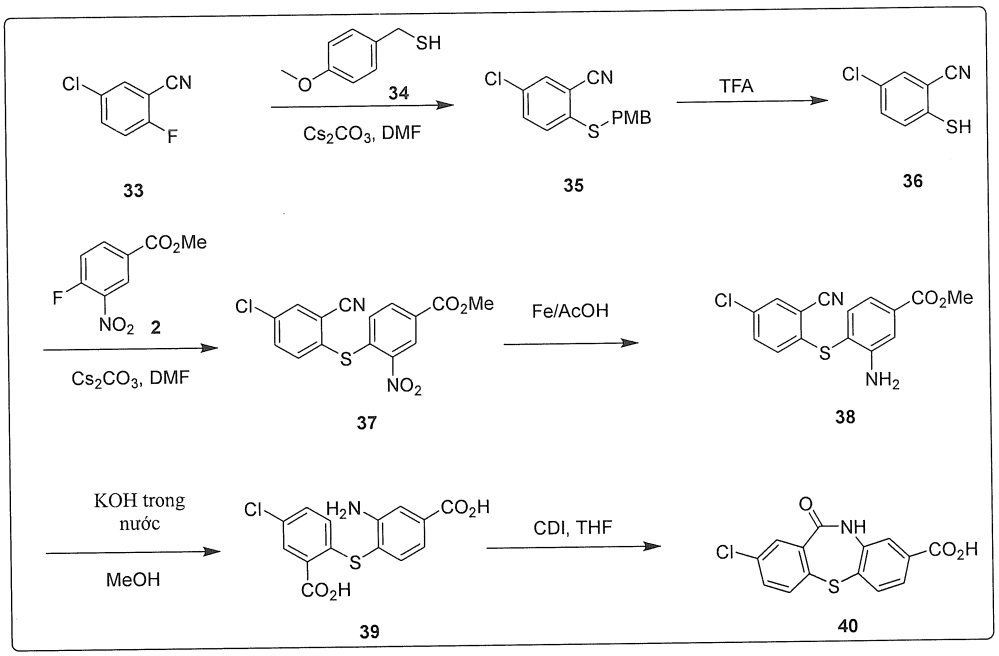
Tổng hợp axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (20): (Phương pháp thay thế)



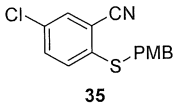
32 **20**

Bổ sung 10% Pd/C (1 g, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa axit 6-bromo-9-metyl-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic **32** (1 g, 2,75 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro ở RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 50%MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được pha loãng bằng nước (20 mL) và chất rắn thu được được lọc được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **20** (300 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,15 (br s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 3,31 (s, 3H); **LC-MS**: 90,04%; 285,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,01 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 2-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (40): Hợp chất trung gian phổ biến

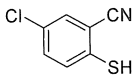


Tổng hợp 5-clo-2-((4-metoxybenzyl) thio) benzonitril (35):



Bổ sung xesi cacbonat (2,30 g, 7,05 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 5-clo-2-flobenzonitril **33** 6,41 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 40°C và bổ sung (4-metoxyphenyl) metanthiol **34** (1,08 g, 7,05 mmol) vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **35** (1 g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,6); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):** δ 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

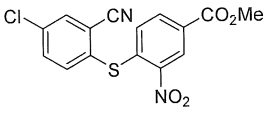
Tổng hợp 5-clo-2-mercaptobenzonitril (36):



36

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **35** (1 g, 3,47 mmol) trong axit trifloaxetic (10 mL) trong môi trường khí trơ được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **36** (590 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):** δ 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H).

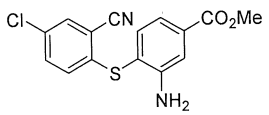
Tổng hợp metyl 4-((4-clo-2-xyanophenyl) thio)-3-nitrobenzoat (37):



37

Bổ sung xesi cacbonat (1,1 g, 3,42 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **36** (620 mg, 3,11 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 40°C và khuấy trong 10 phút. Bổ sung metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (582 mg, 3,42 mmol) ở nhiệt độ 60°C vào dung dịch này và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **37** (600 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

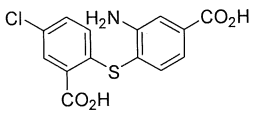
Tổng hợp metyl 3-amino-4-((4-clo-2-xyanophenyl) thio) benzoat (38):



38

Bổ sung bột sắt (724 mg, 12,9 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **37** (450 mg, 1,29 mmol) trong axit axetic (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được nghiền thành bột với 3% EtOAc/ hexan (2 x 5 mL) để thu được hợp chất **38** (290 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,7); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,05 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

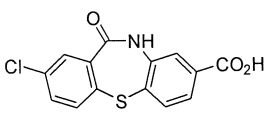
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-carboxyphenyl) thio)-5-clobenzoic (39):



39

Bổ sung kali hydroxit (792 mg, 14,1 mmol) trong nước (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **38** (450 mg, 1,41 mmol) trong MeOH (10 mL); gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 9 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được axit hóa bằng HCl 1 N đến pH~4,0. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **39** (350 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,92 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,64 (br s, 2H).

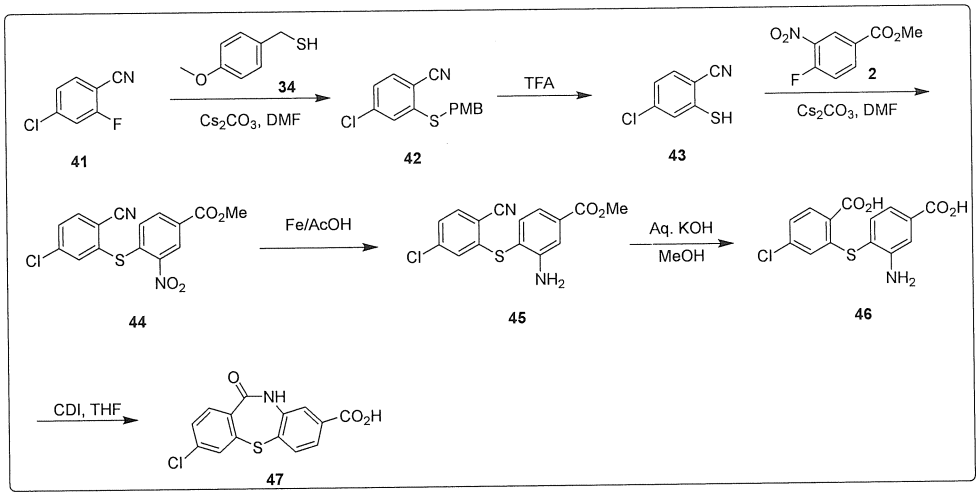
Tổng hợp axit 2-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (40):



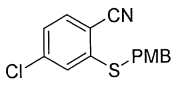
40

Bổ sung CDI (45 mg, 0,27 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **39** (30 mg, 0,09 mmol) trong THF (2 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 7 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến pH~4,0. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng ete (2 x 3 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **40** (15 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,05 (br s, 1H), 10,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 3H), 7,64 (s, 2H).

Tổng hợp axit 3-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (47): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp 4-clo-2-((4-metoxybenzyl) thio) benzonitril (42):

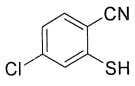


42

Bổ sung xesi cacbonat (2,30 g, 7,05 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-clo-2-flobenzonitril **41** (1 g, 6,41 mmol) trong DMF (25 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 40°C và bổ sung (4-metoxyphenyl) metanthiol **34** (1,08 g, 7,05 mmol) vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% EtOAc/ hexan để thu

được hợp chất **42** (900 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,6); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

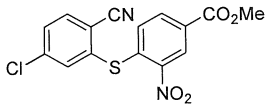
Tổng hợp 4-clo-2-mercaptobenzonitril (43):



43

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **42** (900 mg, 3,11 mmol) trong axit trifloaxetic (10 mL) trong môi trường khí trơ ở RT được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **43** (527 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,13 (s, 1H).

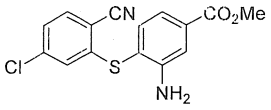
Tổng hợp metyl 4-((5-clo-2-xyanophenyl) thio)-3-nitrobenzoat (44):



44

Bổ sung xesi cacbonat (988 mg, 3,04 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **43** (550 mg, 2,76 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 40°C và khuấy trong 10 phút. Bổ sung metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (515 mg, 3,04 mmol) ở nhiệt độ 60°C vào dung dịch này và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL). Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng 15% EtOAc/ hexan (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **44** (700 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,69 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

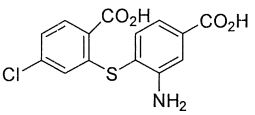
Tổng hợp metyl 3-amino-4-((5-clo-2-xyanophenyl) thio) benzoat (45):



45

Bổ sung bột sắt (1,12 g, 20,11 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **44** (700 mg, 2,01 mmol) trong axit axetic (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/hexan để thu được hợp chất **45** (500 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

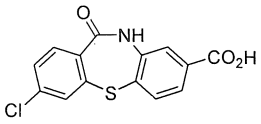
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-carboxyphenyl) thio)-4-clobenzoic (46):



46

Bổ sung kali hydroxit (1,32 mg, 23,5 mmol) trong nước (6 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **45** (500 mg, 1,57 mmol) trong MeOH (6 mL); gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 1 N đến pH~6,0. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng ete (2 x 7 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **46** (375 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,67 (s, 1H).

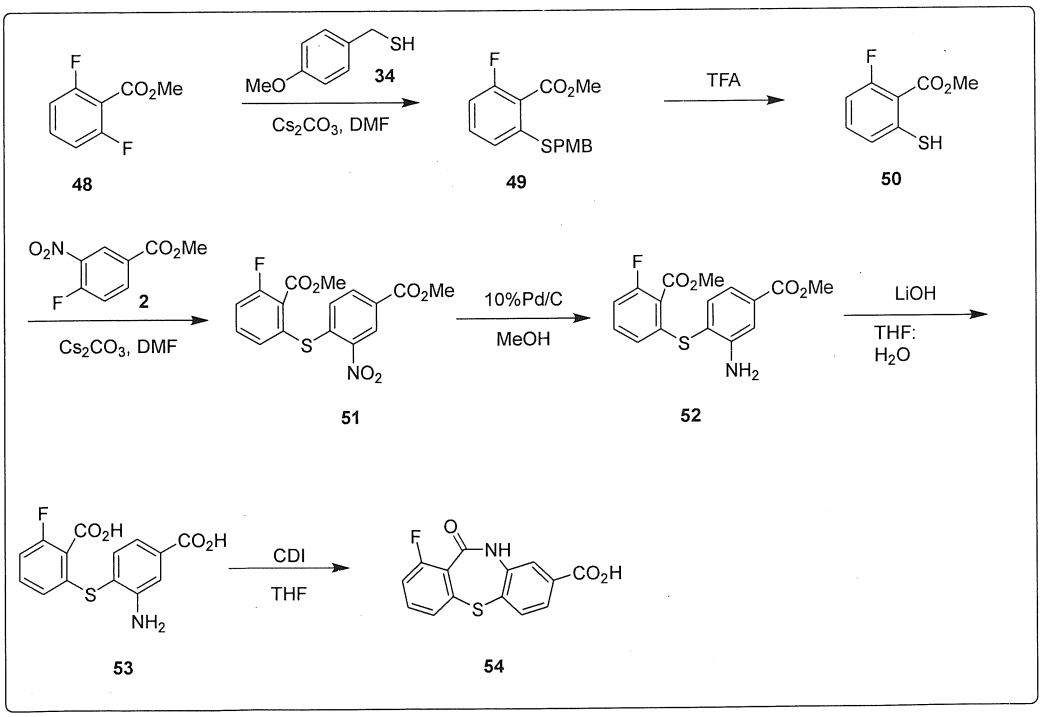
Tổng hợp axit 3-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (47):



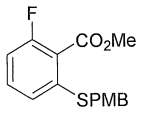
47

Bổ sung CDI (564 mg, 3,48 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **46** (375 mg, 1,16 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (15 mL) và được axit hóa bằng HCl 6 N đến pH~1,0. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **47** (285 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 14,56 (br s, 2H), 10,90 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 4H).

Tổng hợp axit 1-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (54): hợp chất trung gian phổ biến



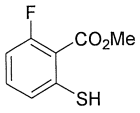
Tổng hợp metyl 2-flo-6-((4-metoxybenzyl) thio) benzoat (49):



49

Bổ sung (4-metoxyphenyl) metanthiol **34** (8,96 g, 58,13 mmol), xesi cacbonat (20,8 g, 63,95 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2, 6-diflobenzoat **48** (10 g, 58,13 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến 10°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 800 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10-15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **49** (7,5 g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan(R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)** δ 7,53-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

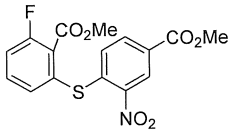
Tổng hợp metyl 2-flo-6-mercaptobenzoat (50):



50

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **49** (7,5 g, 24,5 mmol) trong axit trifloaxetic (100 mL) ở RT trong môi trường khí trơ được gia nhiệt đến 60-65°C và được khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **50** (4,6 g) dưới dạng xirô màu nâu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7).

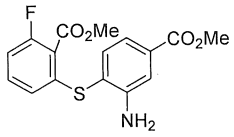
Tổng hợp metyl 2-flo-6-((4-(metoxycacbonyl)-2-nitrophenyl) thio) benzoat (51):



51

Bổ sung hợp chất **50** (4,6 g, thô), xesi cacbonat (11 g, 33,91 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (4,5 g, 22,61 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 60-65 °C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (600 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được nghiền thành bột với 10%EtOAc/ hexan (2 x 20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **51** (7 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 8,65 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

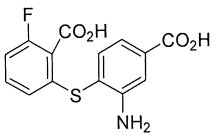
Tổng hợp metyl 2-((2-amino-4-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-6-flobenzoat (52):



52

Bổ sung 10% Pd/C (3,5 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **51** (7,09 g, 19,17 mmol) trong MeOH (200 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong điều kiện hydro ở 80 psi trong 16 giờ trong nồi hấp. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng 40% MeOH/ CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được nghiền thành bột với 20% EtOAc/ hexan (200 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **52** (5 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 7,45-7,36 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

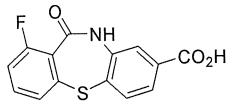
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-carboxyphenyl) thio)-6-flobenzoic (53):



53

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,13 g, 74,62 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **52** (5 g, 14,92 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 90 mL) và khuấy trong 16 giờ và được gia nhiệt đến 80°C trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (200 mL) và được axit hóa bằng HCl 2 N đến pH~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **53** (4 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 12,89 (br s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,14 -7,08 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (br s, 2H).

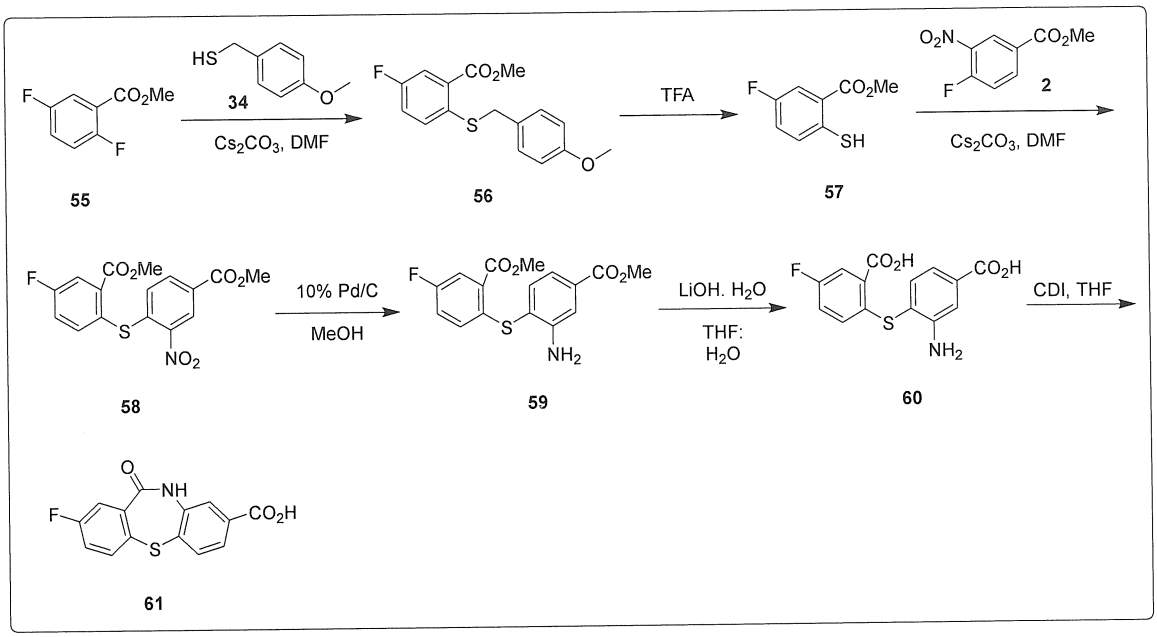
Tổng hợp axit 1-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (54):



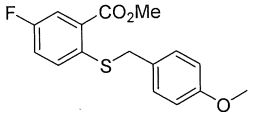
54

Bổ sung CDI (10,56 g, 65,1 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **53** (4 g, 13,02 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 26 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (80 mL) và được axit hóa bằng HCl 2 N đến pH~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **54** (3,3 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,33 (br s, 2H), 11,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H).

Tổng hợp axit 2-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (61): hợp chất trung gian phổ biến



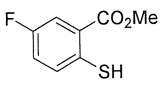
Tổng hợp metyl-5-flo-2-((4-metoxybenzyl) thio) benzoat (56):



56

Bổ sung (4-metoxyphenyl) metanthiol **34** (985 mg, 6,39 mmol), xesi cacbonat (2,07 g, 6,39 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2, 5-diflobenzoat **55** (1 g, 5,80 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-7% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **56** (700 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,64-7,61 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

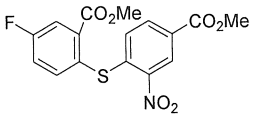
Tổng hợp metyl 5-flo-2-mercaptobenzoat (57):



57

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **56** (700 mg, 2,28 mmol) trong axit trifloaxetic (7 mL) ở RT trong môi trường khí argon được gia nhiệt đến 60-65°C và được khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **57** (380 mg, 89%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

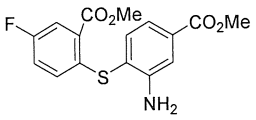
Tổng hợp metyl 5-flo-2-((4-(metoxycacbonyl)-2-nitrophenyl) thio) benzoat (58):



58

Bổ sung hợp chất **57** (360 mg, 1,93 mmol), xesi cacbonat (1,14 g, 3,51 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (350 mg, 1,75 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 60-65°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 7-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **58** (500 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,64 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-((2-amino-4-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-flobenzoat (59):

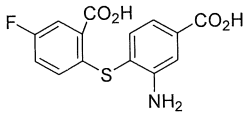


59

Bổ sung 10% Pd/ C (300 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **58** (500 mg, 1,36 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong

môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 8-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **59** (300 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

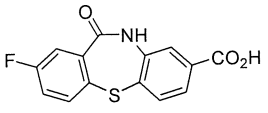
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-carboxyphenyl) thio)-5-flobenzoic (60):



60

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (188 mg, 4,47 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **59** (300 mg, 0,89 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 6 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (15 mL) và được axit hóa bằng HCl 6 N đến pH~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **60** (180 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,99-12,96 (m, 2H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 5,64-5,61 (m, 2H).

Tổng hợp axit 2-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (61): hợp chất trung gian phổ biến

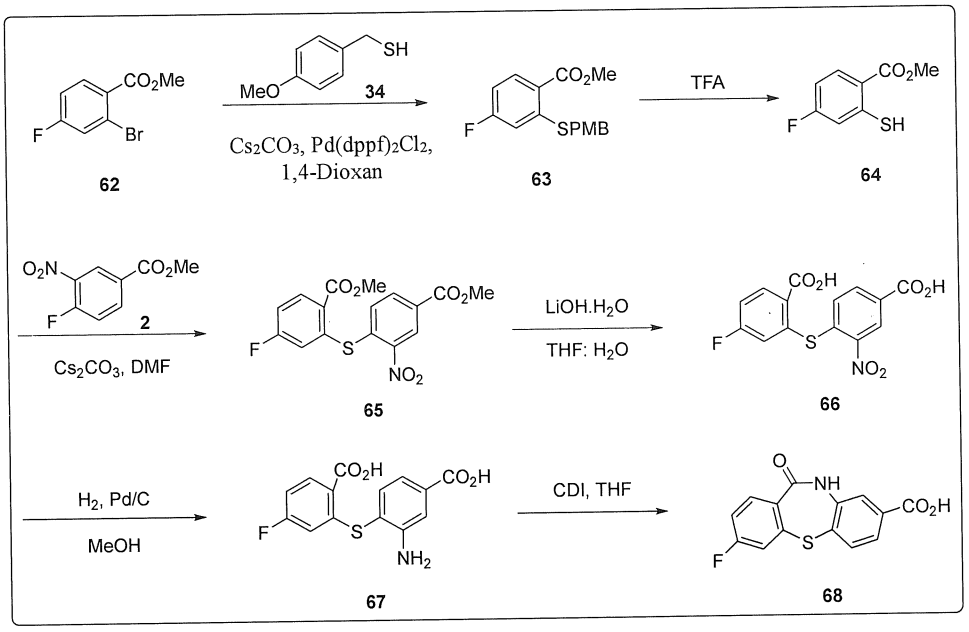


61

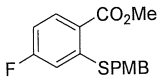
Bổ sung CDI (284 mg, 1,75 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **60** (180 mg, 0,58 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí argon và khuấy

trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được axit hóa bằng HCl 6 N đến pH~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **61** (80 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,30 (br s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H).

Tổng hợp axit 3-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (68): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 4-flo-2-((4-metoxybenzyl) thio) benzoat (63):

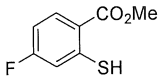


63

Bổ sung (4-metoxyphenyl) metanthiol **34** (1,58 g, 10,25 mmol), xesi cacbonat (4,18 g, 12,80 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-bromo-4-flobenzoat **62** (2 g, 8,58 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung $Pd(dppf)_2Cl_2$ (306 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch này; gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 250 mL). Các chất chiết hữu cơ kết

hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 7% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **63** (1,6 g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)**: δ 8,01 (dd, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

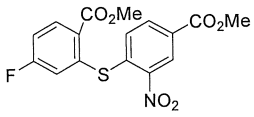
Tổng hợp metyl 4-flo-2-mercaptobenzoat (64):



64

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **63** (2,2 g, 7,18 mmol) trong axit trifloaxetic (30 mL) ở RT trong môi trường khí trơ được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **64** (1,33 g, thô) dưới dạng xirô màu nâu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8).

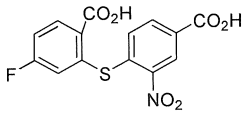
Tổng hợp metyl 4-flo-2-((4-(metoxycacbonyl)-2-nitrophenyl) thio) benzoat (65):



65

Bổ sung xesi cacbonat (2,93 g, 9,01 mmol) và hợp chất **64** (1,2 g, 6,03 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (1,29 g, 6,93 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 55-60°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng pentan (2 x 20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **65** (1,5 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,63 (s, 1H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

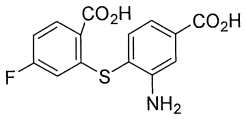
Tổng hợp axit 2-((4-carboxy-2-nitrophenyl) thio)-4-flobenzoic (66):



66

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (690 mg, 16,4 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **65** (1,5 g, 4,10 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 20 mL), gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~6. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **66** (1,2 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,46 (br s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

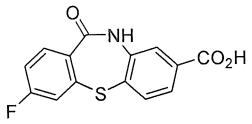
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-carboxyphenyl) thio)-4-flobenzoic (67):



67

Bổ sung 10% Pd/C (300 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **66** (1,2 g, 3,56 mmol) trong MeOH (50 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng MeOH (20 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với 10% EtOAc/*n*-pentan (50 mL) để thu được hợp chất **67** (1 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,96 (br s, 2H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (br s, 2H).

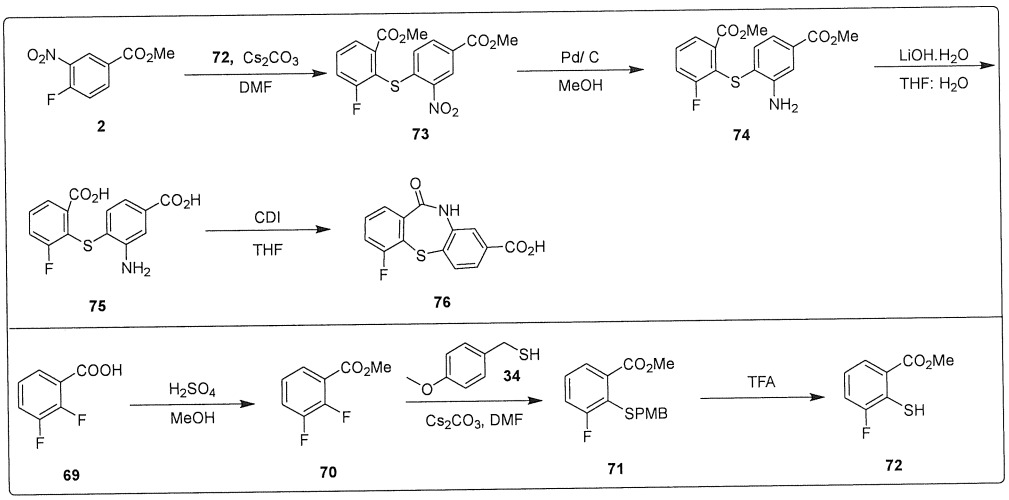
Tổng hợp axit 3-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (68):



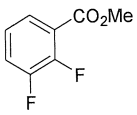
68

Bổ sung CDI (1,61 g, 9,77 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **67** (1 g, 3,25 mmol) trong THF (30 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 2 N đến pH~4. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **68** (760 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,24 (br s, 1H), 10,83 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H).

Tổng hợp axit 4-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (76): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 2, 3-diflobenzoat (70):

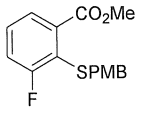


70

Bổ sung H_2SO_4 đặc (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2, 3-diflobenzoic **69** (1 g, 6,28 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến hồi lưu trong 36 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được

pha loãng bằng nước (25 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **70** (800 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)** δ 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,41-7,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

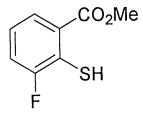
Tổng hợp metyl 3-flo-2-((4-metoxybenzyl) thio) benzoat (71):



71

Bổ sung (4-metoxyphenyl) metanthiol **34** (282 mg, 5,11 mmol), xesi cacbonat (1,66 g, 5,11 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **70** (800 mg, 4,65 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và được chiết bằng ete (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **71** (750 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 7,49-7,36 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H);

Tổng hợp metyl 3-flo-2-mercaptobenzoat (72):

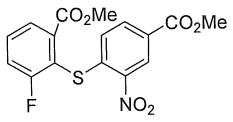


72

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **71** (750 mg, 2,45 mmol) trong axit trifloaxetic (7 mL) ở RT trong môi trường khí trơ được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **72** (1,1 g, thô)

dưới dạng chất lỏng không màu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8).

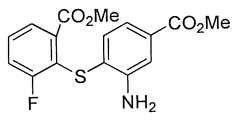
Tổng hợp metyl 3-flo-2-((4-(metoxycacbonyl)-2-nitrophenyl) thio) benzoat (73):



73

Bổ sung metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (5,8 g, 2,91 mmol), xesi cacbonat (10,41 g, 3,20 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **72** (5,96 g, 3,20 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (25 mL). Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng hexan (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **73** (7,8 g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** δ 8,67 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,94-7,75 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77-3,64 (m, 3H).

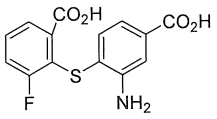
Tổng hợp metyl 2-((2-amino-4-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-3-flobenzoat (74):



74

Bổ sung 10% Pd/C (150 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **73** (670 mg, 1,83 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **74** (500 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz)**: δ 7,58-7,50 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

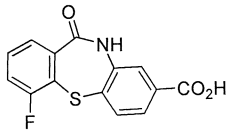
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-carboxyphenyl) thio)-3-flobenzoic (75):



75

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (376 mg, 8,95 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **74** (500 mg, 1,49 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 20 mL); gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (25 mL) và được rửa bằng dietyl ete (2 x 25 mL). Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 2 N đến pH~4 và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô, phần thô này được rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **75** (300 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 12,68 (br s, 2H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H);

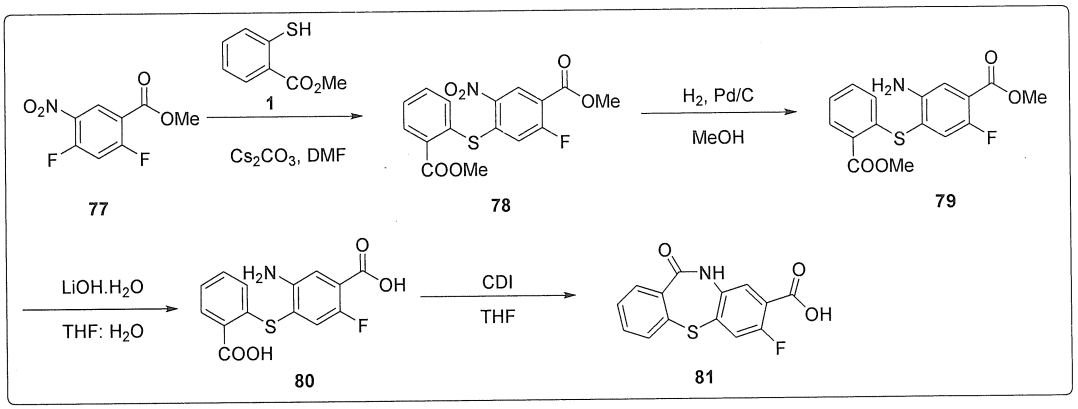
Tổng hợp axit 4-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (76):



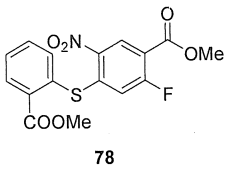
76

Bổ sung CDI (474 mg, 2,92 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **75** (300 mg, 0,97 mmol) trong THF (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~2. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **76** (150 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,38 (br s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 3H).

Tổng hợp axit 7-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (81): hợp chất trung gian phổ biến



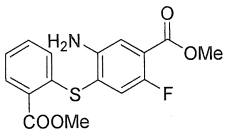
Tổng hợp metyl 2-flo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-nitrobenzoat (78):



78

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat **1** (6,97 g, 41,45 mmol), xesi cacbonat (14,82 g, 45,60 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2,4-diflo-5-nitrobenzoat **77** (9,0 g, 41,45 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến 10°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (800 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 500 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô dưới natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **78** (11 g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 1H), 7,81-7,69 (m, 3H), 6,60 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

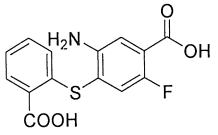
Tổng hợp metyl 5-amino-2-flo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio) benzoat (79):



79

Bổ sung 10% Pd/ C (5 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **78** (11 g, 30,13 mmol) trong MeOH (400 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng 30% MeOH/ CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **79** (6,5 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,01-7,88 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 6,72 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

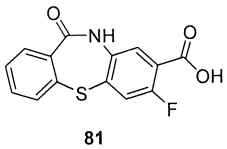
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-flobenzoic (80):



80

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (4 g, 97,01 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **79** (6,5 g, 19,4 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 90 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **80** (4,5 g, 75,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,19 (br s, 2H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 5,42 (br s, 2H).

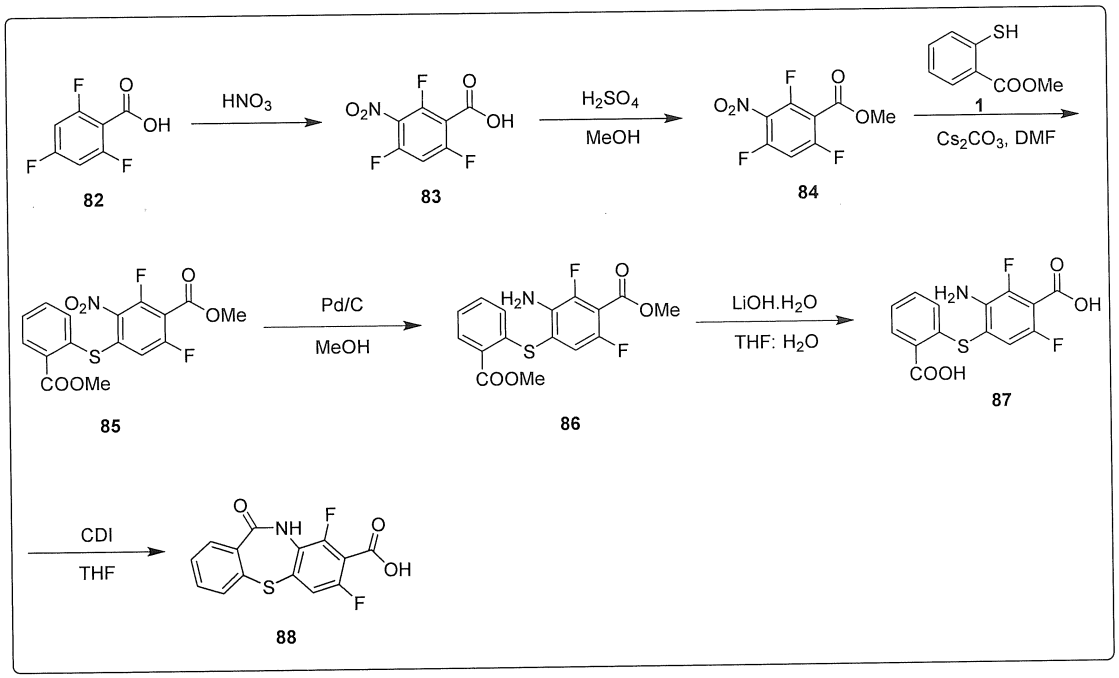
Tổng hợp axit 7-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (81):



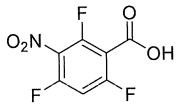
81

Bổ sung CDI (11,88 g, 73,28 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **80** (4,5 g, 14,65 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng HCl 2 N đến pH~4; chất rắn đã kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **81** (3,5 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,61 (br s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 4H).

Tổng hợp axit 7, 9-diflo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (88): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp axit 2, 4, 6-triflo-3-nitrobenzoic (83):

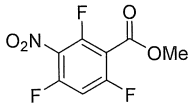


83

Axit nitric bốc khói (20 mL) được bổ sung từng giọt trong 10 phút vào axit 2, 4, 6-triflobenzoic **82** (15 g, 85,22 mmol) ở nhiệt độ 0°C; được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat,

được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **83** (20 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 + 0,05 mL CH_3COOH (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 14,12 (br s, 1H), 7,83 (td, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H).

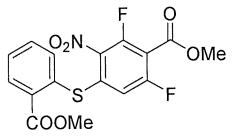
Tổng hợp metyl 2, 4, 6-triflo-3-nitrobenzoat (84):



84

Bổ sung axit sulfuric đặc (20 mL) từng giọt trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **83** (20 g) trong MeOH (200 mL) trong môi trường khí argon và gia nhiệt đến hồi lưu trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-8% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **84** (14 g, 70% trong 2 bước) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,88 (td, J = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Tổng hợp metyl 2,6-diflo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-3-nitrobenzoat (85):

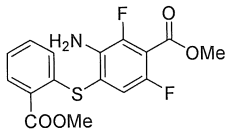


85

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat **1** (11,1 g, 66,07 mmol), xesi cacbonat (38,77 g, 119,14 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **84** (14 g, 59,57 mmol) trong DMF (300 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất **85**

(14,5 g, 64%) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,98 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

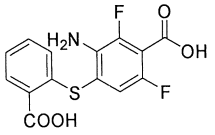
Tổng hợp metyl 3-amino-2, 6-diflo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio) benzoat (86):



86

Bổ sung Pd/C (9 g, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **85** (18 g, 46,99) trong MeOH (400 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro trong nồi hấp (áp suất 5 kg/cm^2) trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng MeOH (500 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **86** (15,1 g, 91%) dưới dạng chất bán rắn không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,00-7,93 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 6,76-6,64 (m, 1H), 5,54-5,47 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Tổng hợp axit 3-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2, 6-diflobenzoic (87):

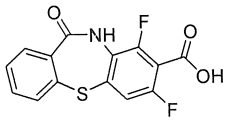


87

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (8,3 g, 197,61 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **86** (15,1 g, 39,42 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 250 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, được pha loãng bằng nước (100 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 100 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (100 mL), pentan (100 mL). Chất rắn thu được được làm khô thêm bằng cách sử dụng toluen (150 mL) để thu được hợp chất **87** (11 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,24 (br s,

1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (br s, 2H).

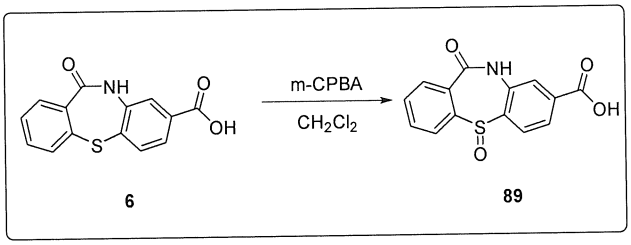
Tổng hợp axit 7, 9-diflo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (88):



88

Bổ sung CDI (14,9 g, 81,97 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **87** (10 g, 30,76 mmol) trong THF (200 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (300 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~3 bằng HCl 2 N. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (100 mL), pentan (50 mL) và dietyl ete (150 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **88** (2,83 g, 30%) dưới dạng chất rắn màu đỏ gạch. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 14,19 (br s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,58- 7,48 (m, 3H).

Tổng hợp 5-oxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (89): hợp chất trung gian phổ biến

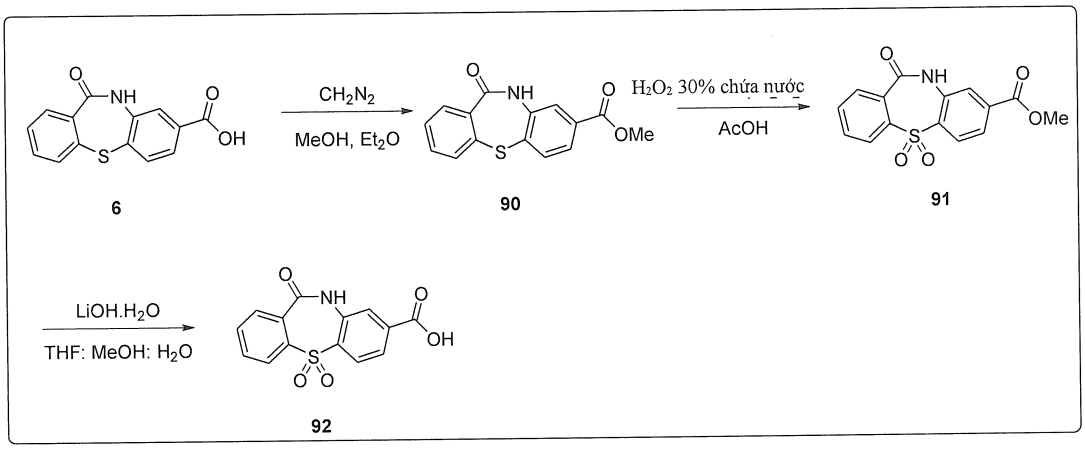


6 89

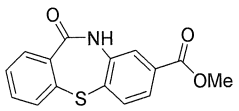
Bổ sung axit *m*-clo perbenzoic (1,59 g, 9,21 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **6** (2,5 g, 9,21 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng là các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 5 mL), isopropanol (10 mL) để thu được hợp chất **89** (2,3 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 + 0,05 mL CH_3COOH (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-**

***d*6, 500 MHz):** δ 13,36 (br s, 1H), 11,08 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,85-7,66 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H);

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (92): hợp chất trung gian phổ biến



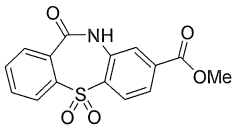
Tổng hợp metyl 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat (90):



90

Bổ sung CH_2N_2 (được điều chế insitu bằng cách sử dụng *N*-nitrosometyl ure (0,95 g, 9,2 mmol) + KOH (0,51 g, 9,22 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 6 (500 mg, 1,84 mmol) trong MeOH: CH_2Cl_2 (1: 1, 20 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 90 (450 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); ^{1}H-NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz): δ 10,82 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 3,82 (s, 3H).

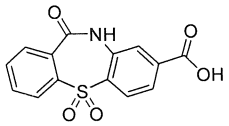
Tổng hợp metyl 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat 5, 5-dioxit (91):



91

Bổ sung hydro peroxit chứa nước nồng độ 30% (100 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **90** (5 g, 17,54 mmol) trong axit axetic (25 mL); để ấm đến 50°C và khuấy trong 72 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (100 mL), 10% EtOAc/ hexan (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **91** (3,5 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 11,58 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,93-7,83 (m, 3H), 3,88 (s, 3H);

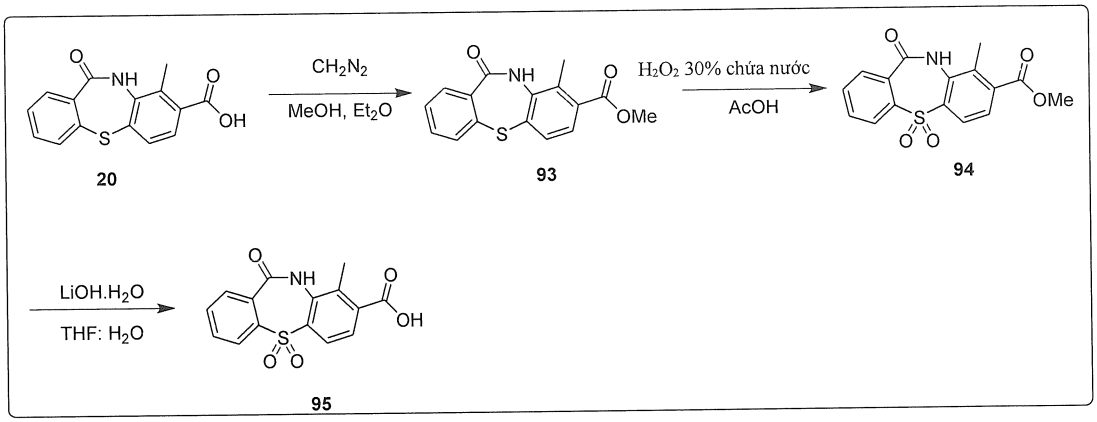
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (92):



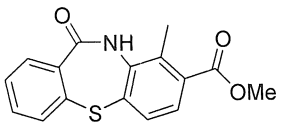
92

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,3 g, 33,12 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **91** (3,5 g, 11,04 mmol) trong hỗn hợp của THF: MeOH: H_2O (2: 2: 1, 25 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được axit hóa bằng HCl 1 N đến pH~2. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng rượu isopropylic (15 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **92** (2,8 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,65 (br s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03-7,82 (m, 6H).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8carboxylic (95): hợp chất trung gian phổ biến



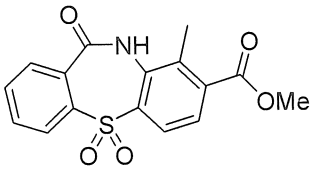
Tổng hợp metyl 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat (93):



93

Bổ sung CH_2N_2 [được điều chế insitu bằng cách sử dụng *N*-nitrosometyl ure (723 mg, 7,01 mmol) + dung dịch KOH nồng độ 30% (100 mL) trong dietyl ete (200 mL)] ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic **20** (400 mg, 1,40 mmol) trong MeOH (30 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **93** (300 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,40 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); **LC-MS**: 95,08%; 299,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,38 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

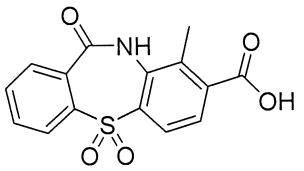
Tổng hợp metyl 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat 5, 5-dioxit (94):



94

Bổ sung hydro peroxit 30% (8 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **93** (300 mg, 1,00 mmol) trong axit axetic (4 mL); để ấm đến 60°C và khuấy trong 72 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL), được khuấy trong 15 phút, chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **94** (210 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 10,86 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 3H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **LC-MS**: 94,24%; 331,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 μm); RT 2,22 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (95):

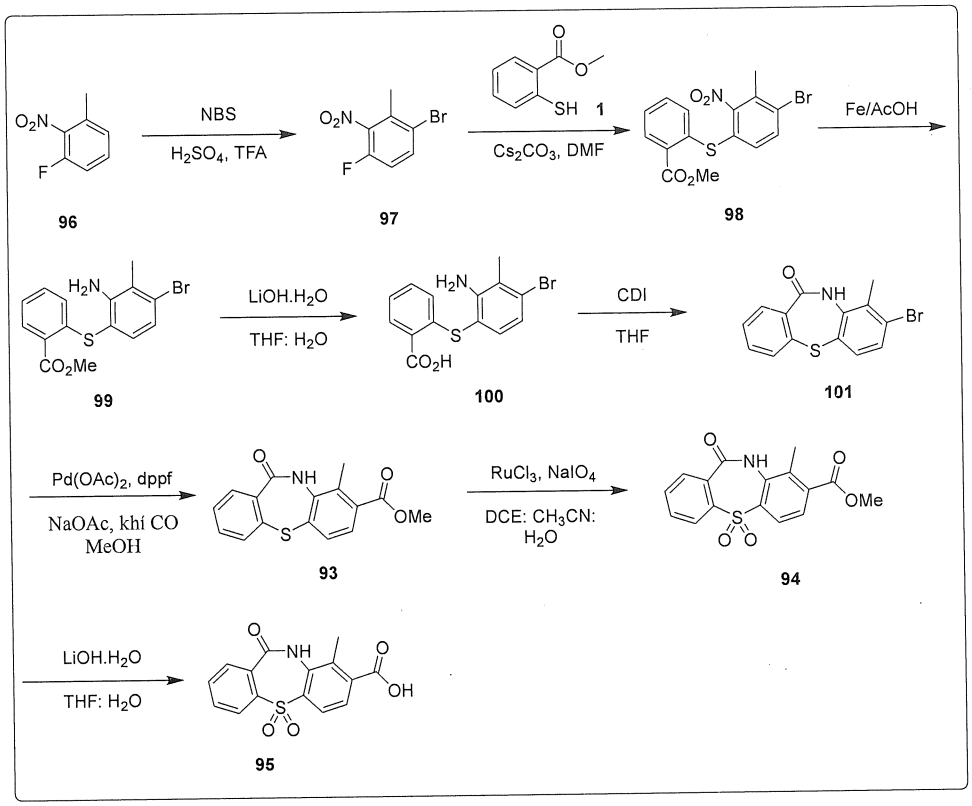


95

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (87 mg, 2,08 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **94** (230 mg, 0,69 mmol) trong THF: MeOH: H_2O (2: 2: 1, 20 mL); để ấm đến RT và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được axit hóa bằng HCl 3 N đến độ pH~3. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **95** (210 mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,62 (br s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,97-7,84 (m, 4H), 7,82-7,79 (m, 1H),

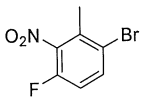
7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). **LC-MS**: 96,06%; 317,9 (M^++1); (cột; X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 1,68 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (104): hợp chất trung gian phổ biến



96 97 98 99 100 101 93 94 95

Tổng hợp 1-bromo-4-flo-2-metyl-3-nitrobenzen (97):

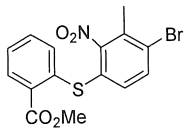


97

Bổ sung axit sulfuric đặc: axit trifloaxetic (1: 2, 45 mL) vào 1-flo-3-metyl-2-nitrobenzen **96** (5 g, 32,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí argon. Bổ sung *N*-bromosucxinimit (8,61 g, 48,37 mmol) từng phần trong 15 phút vào hỗn hợp này; để ấm đến RT và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (200 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 1-

2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **97** (5,1 g, 68%). **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3). **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,96 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 22,35 (m, 3H);

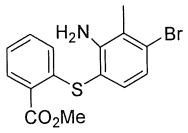
Tổng hợp metyl 2-((4-bromo-3-metyl-2-nitrophenyl) thio) benzoat (98):



98

Bổ sung xesi cacbonat (10,62 g, 32,67 mmol), metyl 2-mercaptobenzoat **1** (4,03 g, 23,97 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **97** (5,1 g, 21,79 mmol) trong DMF (80 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan (100 mL) và dietyl ete (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **98** (7,0 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,09-7,85 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,34 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); **LC-MS:** 98,98%; 383,2 $(M+2)^+$; (Cột; X-select CSH C-18 (50 x 3,0mm, 2,5 um); RT 4,99 phút. NH_4OAc 2,5 mM trong nước : ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp metyl 2-((2-amino-4-bromo-3-metylphenyl) thio) benzoat (99):

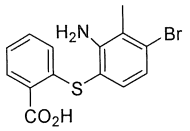


99

Bổ sung bột sắt (10,2 g, 182,7 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **98** (7 g, 18,32 mmol) trong axit axetic (100 mL); gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng nước (2 x 100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **99** (5,8 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **LC-MS**: 98,31%; 353,9 $(M^+ + 2)$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0

mm, 2,7 µm); RT 3,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

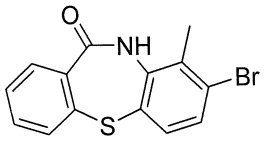
Tổng hợp axit 2-((2-amino-4-bromo-3-metylphenyl) thio) benzoic (100):



100

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,72 g, 40,95 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **99** (4,8 g, 13,63 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 120 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được axit hóa bằng HCl 2 N đến độ pH ~4-5. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **100** (4 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **LC-MS**: 98,82%; 339,9 (M^++2); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,67 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

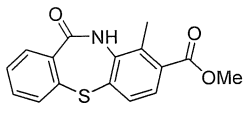
Tổng hợp 8-bromo-9-metyldibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-11(10*H*)-on (101):



101

Bổ sung CDI (13,50 g, 83,32 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **100** (4,7 g, 13,90 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **101** (3 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4) **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,36 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 4H), 2,41 (s, 3H);

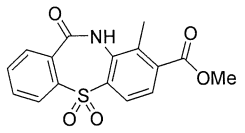
Tổng hợp metyl 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat (93):



93

Bổ sung dppf (259 mg, 0,46 mmol), natri axetat (1,15 g, 14,02 mmol), $Pd(OAc)_2$ (105 mg, 0,46 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **101** (1,5 g, 4,68 mmol) trong MeOH (30 mL) trong bình thép trong môi trường khí trơ và được gia nhiệt đến 100°C trong môi trường khí CO (150 psi) và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **93** (1,1 g, 79%). **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **LC-MS**: 98,18%; 299,9 $(M+1)^+$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,38 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp metyl 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat 5, 5-dioxit (94):

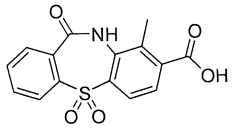


94

Bổ sung natri metaperiodat (2,35 g, 11,03 mmol), ruteni clorua (38 mg, 0,18 mmol) ở RT vào hợp chất **93** (1,1 g, 3,67 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 40 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **94** (1 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,87 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); **LC-MS**: 98,10%; 332,0 $(M+1)^+$; (cột; Ascentis

Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,16 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

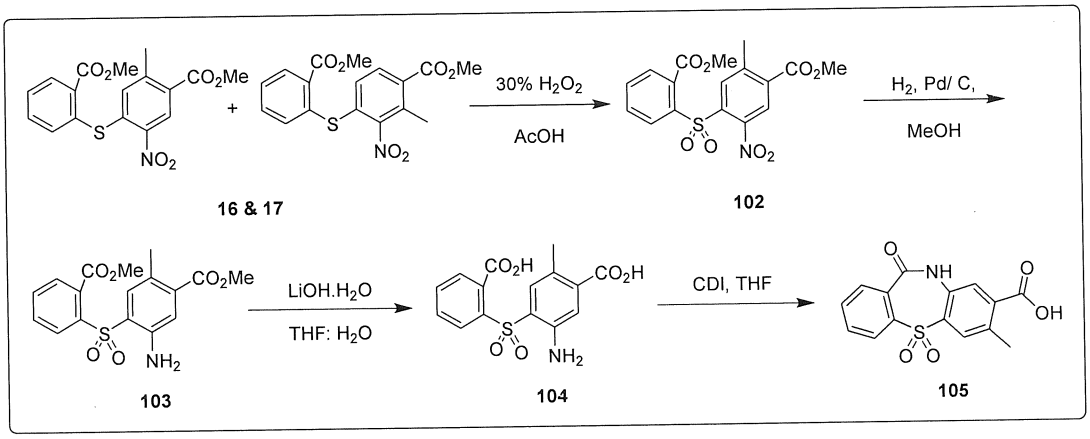
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (95):



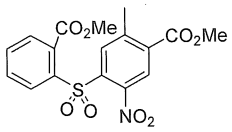
95

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (407 mg, 9,69 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **94** (1,07 g, 3,23 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 18 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL), hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **95** (950 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 3,63 (br s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,96-7,84 (m, 4H), 7,83 -7,78 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H); **LC-MS**: 98,67%; 317,9 $(M+1)^+$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,81 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (105): hợp chất trung gian phổ biến



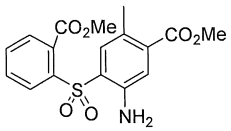
Tổng hợp metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) sulfonyl)-2-metyl-5-nitrobenzoat (102):



102

Bổ sung H_2O_2 30% (20 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-metylbenzoat **16 & 17** (4 g, 12,08 mmol) trong axit axetic (25 mL); gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~7 sử dụng dung dịch Na_2CO_3 nồng độ 10% (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (150 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **102** (1,2 g) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 34,05%; 392,1 $(M-1)^+$; (cột; X-select C18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 4,26 phút. 2,5 mM Aq. NH_4OAc: ACN: 0,8 mL/phút).

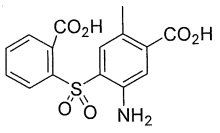
Tổng hợp metyl 5-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) sulfonyl)-2-metylbenzoat (103):



103

Bổ sung 10% Pd/ C (200 mg, 50% ướt) ở RT trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **102** (500 mg, 1,27 mmol) trong MeOH (25 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng MeOH (50 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **103** (300 mg, 60%, trong 2 bước) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 98,20%; 364,1 $(M^+ + 1)$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,45 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,11 (dd, *J* = 7,8,1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H);

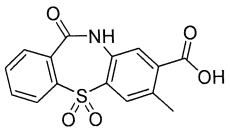
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) sulfonyl)-2-metylbenzoic (104):



104

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (692 mg, 16,48 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **103** (1,2 g, 3,26 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 20 mL); gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy trong 32 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **104** (600 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **LC-MS:** 81,82%; 335,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,78 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,12 (br s, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,74 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,13 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H);

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (105):

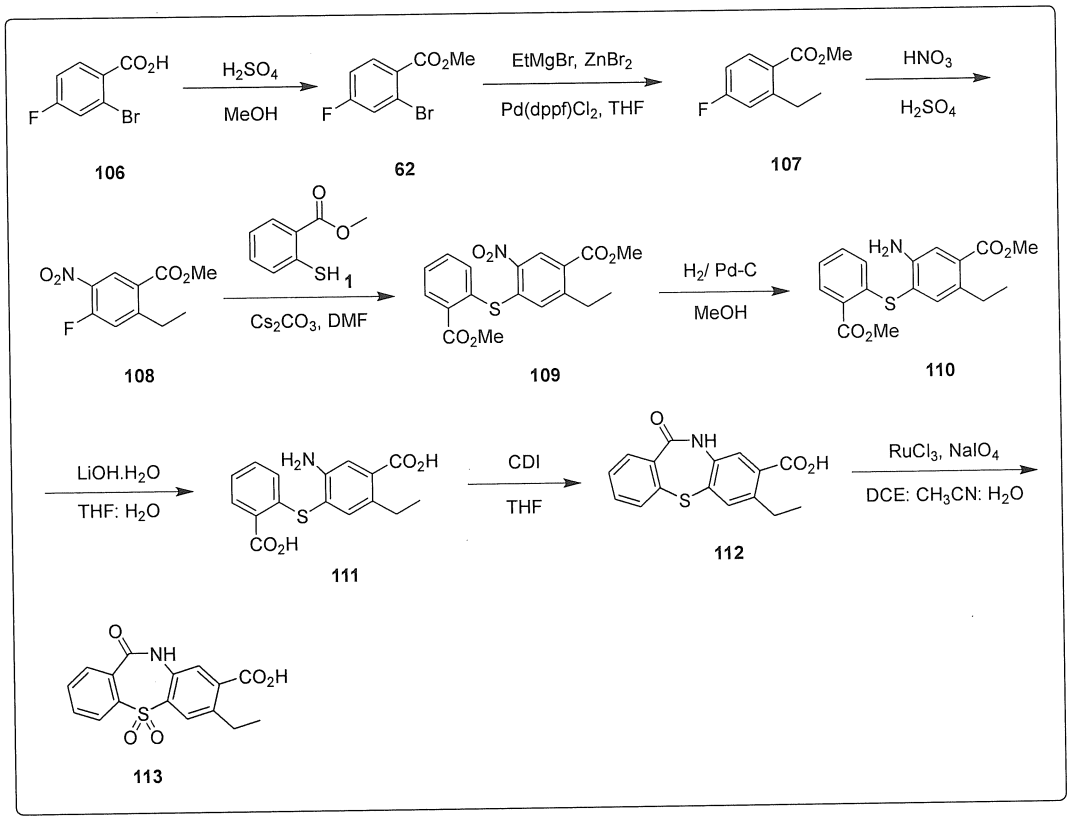


105

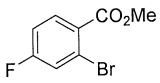
Bổ sung CDI (1,59 g, 9,70 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **104** (650 mg, 1,94 mmol) trong THF (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 6 N đến độ pH ~2. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô thêm và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **105** (350 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 71,53%; 317,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18,

(50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,45 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-etyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (117): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 2-bromo-4-flobenzoat (62):

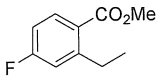


62

Bổ sung axit sulfuric đặc (100 mL) từng giọt trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-bromo-4-flobenzoic 106 (20 g, 91,32 mmol) trong MeOH (200 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL). Chất chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO3 bão hòa (2 x 100 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 62 (16,5 g, 78%) dưới dạng dầu màu vàng

nhạt. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,88 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

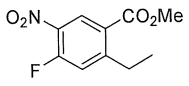
Tổng hợp metyl 2-etyl-4-flobenzoat (107):



107

Bổ sung etyl magie bromua (28,6 mL, 85,83 mmol, dung dịch 3 M trong Et_2O) từng giọt trong 10 phút vào dung dịch đang khuấy chứa kẽm(II) bromua (19,3 g, 85,77 mmol) trong THF (200 mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -78°C, được bổ sung Pd(ddpf)Cl_2 (3,13 g, 4,27 mmol) và hợp chất **62** (10 g, 42,91 mmol), được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2-4% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **107** (6,5 g, 83%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,86 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,92 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Tổng hợp metyl 2-etyl-4-flo-5-nitrobenzoat (108):

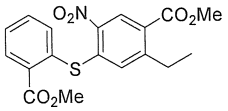


108

Bổ sung axit nitric bốc khói (1,5 mL, 35,70 mmol) từng giọt trong 5 phút vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **107** (6,5 g, 35,71 mmol) trong axit sulphuric đặc (100 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C, để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (300 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL). Chất

chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng 5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **108** (1,8 g, 22%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

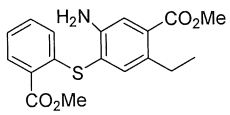
Tổng hợp metyl 2-etyl-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-nitrobenzoat (109):



109

Bổ sung metyl 2-hydroxybenzoat **1** (1,46 g, 8,72 mmol), xesi cacbonat (3,90 g, 11,90 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **108** (1,8 g, 7,92 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng 2-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **109** (2,4 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,59 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Tổng hợp metyl 5-amino-2-etyl-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio) benzoat (110):

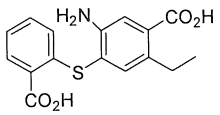


110

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **109** (2,4 g, 6,40 mmol) trong MeOH (50 mL) được tạo chân không trong 5 phút và trong môi trường khí trơ được bổ sung 10% Pd/C (1,2 g, 50% ướt) ở RT và được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong

bong khí) ở RT trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng MeOH (100 mL). Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng 5-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **110** (1,4 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 7,95 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,71 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H); **LC-MS:** 97,16%; 345,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,88 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

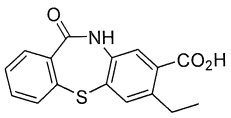
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-etylbenzoic (111):



111

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (852 mg, 20,28 mmol) từng phần trong 10 phút ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **110** (1,4 g, 4,05 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 40 mL), gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~3. Chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng nước (50 mL), *n*-hexan (30 mL) được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **111** (1,0 g 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,38-12,60 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,19 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 5,33 (br s, 2H), 2,74 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H); **LC-MS:** 99,36%; 317,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,09 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

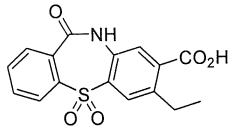
Tổng hợp axit 7-etyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (112):



112

Bổ sung CDI (1,53 g, 9,46 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **111** (1 g, 3,15 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL), được làm lạnh xuống 0°C và độ pH được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL), hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **112** (710 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,12 (br s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 2,85 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

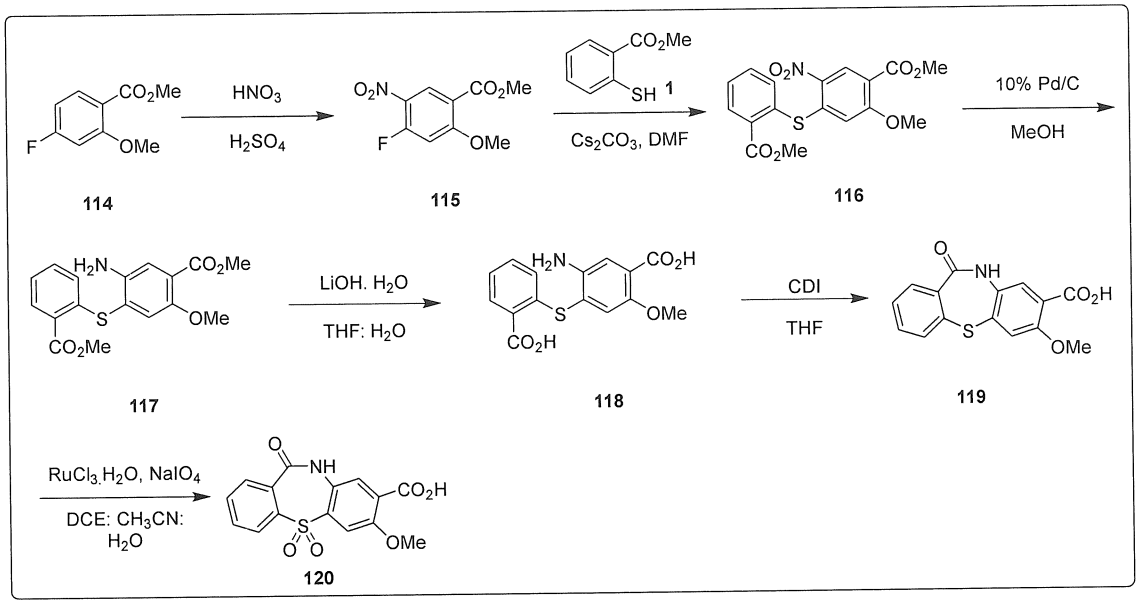
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-etyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (113):



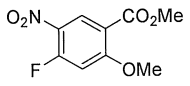
113

Bổ sung natri metaperiodat (1,49 g, 6,99 mmol), ruteni clorua (26,3 mg, 0,11 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **112** (700 mg, 2,34 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 40 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LCMS; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL), hexan (20 mL) và dietylete (20 mL), được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **113** (650 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,39 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 2,91 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H); **LC-MS:** 86,02%; 331,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-metoxy-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (124): hợp chất trung gian phổ biến



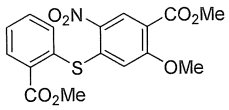
Tổng hợp metyl 4-flo-2-metoxy-5-nitrobenzoat (115):



115

Bổ sung hỗn hợp của axit nitric (0,90 mL, 21,73 mmol) và axit sulfuric (1 mL) ở nhiệt độ -5°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-2-metoxybenzoat **114** (10 g, 27,17 mmol) trong axit sulfuric (14 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 5 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất kết hợp được làm dừng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **115** (5 g, 40%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

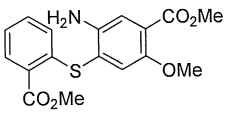
Tổng hợp metyl 2-metoxy-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-nitrobenzoat (116):



116

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat **1** (4 g, 24,01 mmol), xesi cacbonat (8,5 g, 26,16 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **115** (5 g, 21,8 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (250 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **116** (6 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,80 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

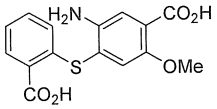
Tổng hợp metyl 5-amino-2-metoxy-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio) benzoat (117):



117

Bổ sung 10% Pd/ C (600 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **116** (6 g, 0,53 mmol) trong MeOH (50 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 20 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **117** (2 g, 36%) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,04 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); **LC-MS:** 95,75%; 347,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,43 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

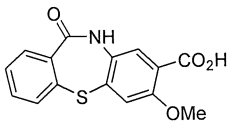
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-metoxybenzoic (118):



118

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,69 g, 40,34 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **117** (2 g, 5,76 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 25 mL); gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được nghiền thành bột với EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **118** (1,4 g 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,19 (br s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,24 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H); **LC-MS:** 96,65%; 319,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,81 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 7-metoxy-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (119):

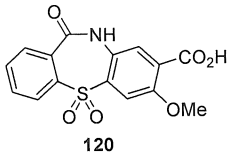


119

Bổ sung CDI (1,95 g, 12,22 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **118** (1,3 g, 4,07 mmol) trong THF (25 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 6 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (2 x 20 mL) được làm khô trong chân không và được nghiền thành bột với 50% EtOAc/ hexan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **119** (1 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/

CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 14,41 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 3,81 (s, 3H);

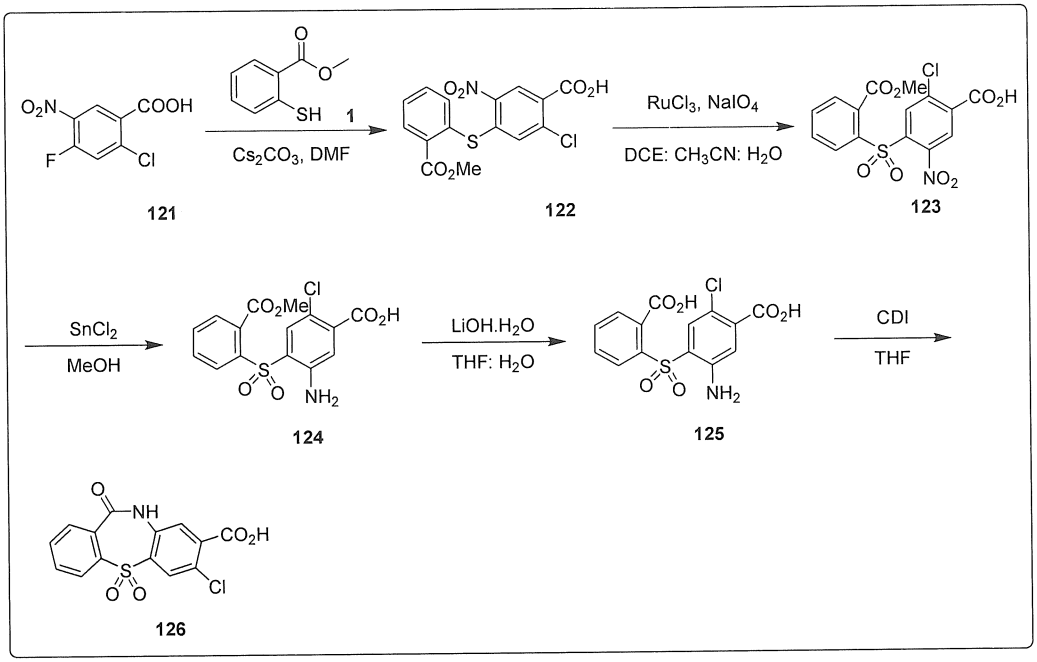
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-metoxy-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (120):



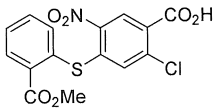
120

Bổ sung natri metaperiodat (2,17 g, 9,96 mmol), ruteni clorua (37,35 mg, 0,16 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 119 (1 g, 3,32 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 40 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 120 (700 mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); TLC được rửa giải hai lần; H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz, DMSO-d_6): δ 13,37 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,90 (s, 3H); LC-MS: 95,49%; 333,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,79 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (130): hợp chất trung gian phổ biến



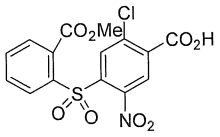
Tổng hợp axit 2-clo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-nitrobenzoic (122):



122

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat 1 (4,2 g, 25,04 mmol), xesi cacbonat (3,1 g, 9,54 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-clo-4-flo-5-nitrobenzoic 121 (5 g, 22,76 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 250 mL). Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 2 N và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1-2 MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 122 (4 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 13,97 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 3,75 (s, 3H); LC-MS (Agilent Ion trap): 77,39%; 366,1 $(M-1)^+$; (cột; X-select C-18 (50 x 3,0 mm, 2,5 um); RT 3,18 phút. NH_4OAc 2,5 mM trong nước: ACN; 0,8 mL/phút).

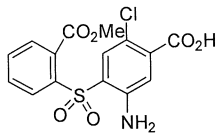
Tổng hợp axit 2-clo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) sulfonyl)-5-nitrobenzoic (123):



123

Bổ sung natri metaperiodat (7 g, 32,72 mmol), ruteni clorua (10 mg, 0,048 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 122 (4 g, 10,89 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 40 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 100 mL). Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 2 N và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 123 (3,1 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 14,53 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99-7,85 (m, 3H), 3,76 (s, 3H); LC-MS (Agilent Ion trap): 99,64%; 397,9 $(M-1)^+$; (cột; X-select C-18 (50 x 3,0 mm, 2,5 um); RT 2,97 phút. NH_4OAc 2,5 mM trong nước: ACN; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp axit 5-amino-2-clo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) sulfonyl) benzoic (124):

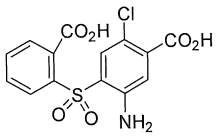


124

Bổ sung thiếc(II) clorua (4,1 g, 21,80 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **123** (2,9 g, 7,26 mmol) trong MeOH (30 mL); gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được bổ sung nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **124** (1,2 g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,66 (br s, 1H), 8,26 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (td, *J* =

7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); **LC-MS:** 92,25%; 369,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,09 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

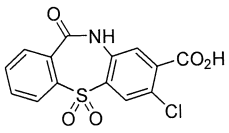
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) sulfonyl)-2-clobenzoic (125):



125

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,1 g, 27,10 mmol) từng phần ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **124** (1 g, 2,71 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 20 mL) và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **125** (800 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 7-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (126):

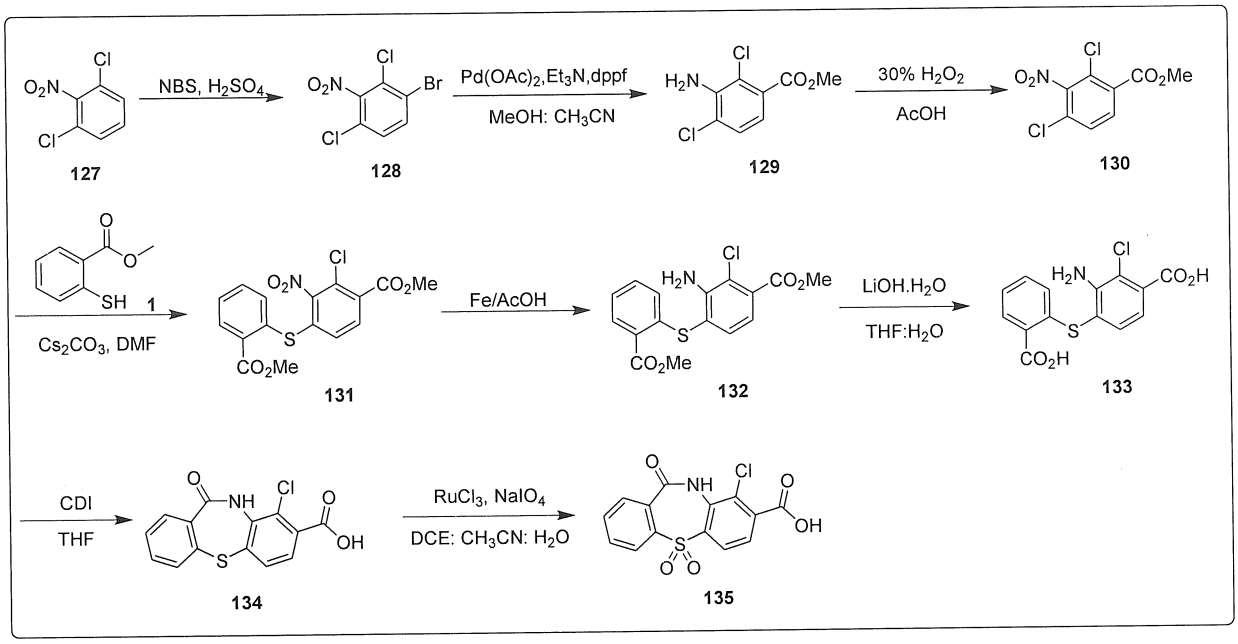


126

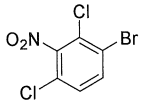
Bổ sung CDI (1,85 g, 11,26 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **125** (800 mg, 2,25 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (2 x 20 mL), hexan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **126** (500 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 14,08 (br s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 3H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,74 (s, 1H); **LC-MS**

(Agilent Ion trap): 86,33%; 336,0 $(M-1)^+$; (cột; X-select C-18 (50 x 3,0 mm, 2,5 um); RT 6,57 phút. NH_4OAc 2,5 mM trong nước: ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 9-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (135): hợp chất trung gian phổ biến



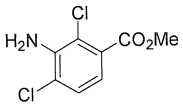
Tổng hợp 1-bromo-2, 4-diclo-3-nitrobenzen (128):



128

Bổ sung *N*-bromosucxinimit (4,6 g, 26,04 mmol) từng phần ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 1,3-diclo-2-nitrobenzen 127 (5 g, 26,04 mmol) trong axit sulfuric đặc (150 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được rót vào nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 128 (4,9 g, 70%). TLC: 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

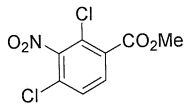
Tổng hợp metyl 3-amino-2, 4-diclobenzoat (129):



129

Bổ sung trietylamin (12 mL, 83,33 mmol), dppf (1,53 g, 2,76 mmol), $Pd(OAc)_2$ (500 mg, 2,27 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **128** (7,5 g, 27,77 mmol) trong MeOH: CH_3CN (4: 1, 100 mL) trong môi trường khí trơ trong bình thép; gia nhiệt đến 100°C, trong môi trường khí CO (150 psi) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **129** (5 g, 82%). **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H);

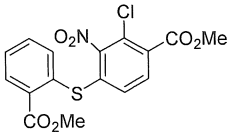
Tổng hợp metyl 2, 4-diclo-3-nitrobenzoat (130):



130

Bổ sung H_2O_2 30% (25 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 129 (5 g, 22,72 mmol) trong axit axetic băng (25 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và EtOAc (200 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 130 (4,1 g, 73%) dưới dạng chất rắn màu nâu. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H);

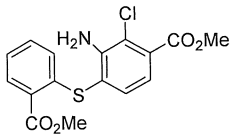
Tổng hợp metyl 2-clo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-3-nitrobenzoat (131):



131

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat 1 (2,75 g, 16,40 mmol), xesi cacbonat (16 g, 49,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 130 (4,1 g, 16,40 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 131 (1 g, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,43 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H);

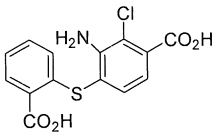
Tổng hợp metyl 3-amino-2-clo-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio) benzoat (132):



132

Bổ sung bột sắt (734 mg, 13,12 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **131** (1 g, 2,62 mmol) trong axit axetic (10 mL); gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không *và* phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL) và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **132** (700 mg, 76%) dưới dạng xirô màu nâu. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7). **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,97 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,26 (br t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,76-5,73 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); **LC-MS**: 90,61%; 351,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,82 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 3-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-clobenzoic (133):

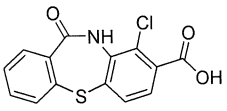


133

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (837 mg, 19,94 mmol) từng phần trong 10 phút ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 132 (700 mg, 1,99 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 20 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 1 N và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 133 (500 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,29 (br s, 2H), 7,97 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,62 (br s, 2H); **LC-MS**: 94,65%; 323,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 9-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (134):

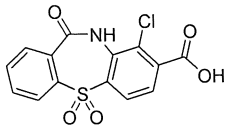


134

Bổ sung CDI (2,30 g, 14,20 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **133** (500 mg, 1,42 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 1 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **134** (300 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,62 (br s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,58-7,54

(m, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H); **LC-MS**: 93,51%; 305,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,02 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

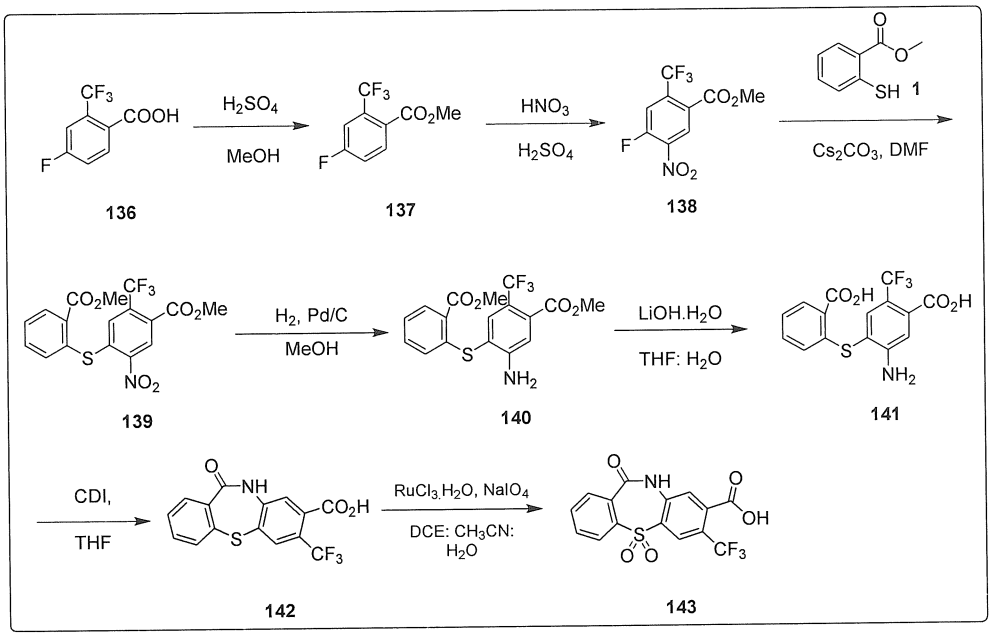
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 9-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (135):



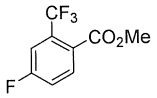
135

Bổ sung natri metaperiodat (622 mg, 2,85 mmol), ruteni clorua (10,70 mg, 0,047 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **134** (290 mg, 0,95 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 20 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **135** (230 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu nâu. TLC: 40% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 14,08 (br s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,85 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H); **LC-MS:** 99,61%; 335,9 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 1,15 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-7-(triflometyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (143): hợp chất trung gian phổ biến



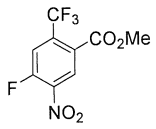
Tổng hợp metyl 4-flo-2-(triflometyl) benzoat (137):



137

Bổ sung axit sulfuric đặc (18,85 mL, 192,20 mmol) từng giọt trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-flo-2-(triflometyl) benzoic 136 (20 g, 96,10 mmol) trong MeOH (200 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (300 mL) và được chiết bằng dietyl ete (2 x 300 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hỗn hợp của hợp chất 137 (10,8 g, 51%) dưới dạng xirô không màu. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,96 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H);

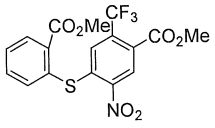
Tổng hợp metyl 4-flo-5-nitro-2-(triflometyl) benzoat (138):



138

Bổ sung axit nitric bốc khói (15 mL) từng giọt trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **137** (10,8 g, 48,64 mmol) trong axit sulphuric đặc (30 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C; gia nhiệt đến 65°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và được làm dừng từ từ bằng nước lạnh đá (300 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL) và nước muối (300 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **138 (3,5 g, 27%)** dưới dạng xirô không màu. TLC: **10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H);

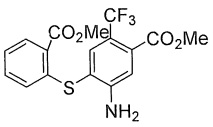
Tổng hợp metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-5-nitro-2-(triflometyl) benzoat (139):



139

Bổ sung metyl 2-mercaptobenzoat **1** (2,52 g, 14,98 mmol) và xesi cacbonat (7,32 g, 22,47 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-5-nitro-2-(triflometyl) benzoat **138** (4,00 g, 14,98 mmol) trong DMF (80 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-7% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **139** (5 g, 81%) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,68 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H);

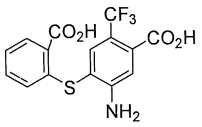
Tổng hợp metyl 5-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) thio)-2-(triflometyl) benzoat (140):



140

Bổ sung 10% Pd/C (2 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **139** (5 g, 12,04 mmol) trong MeOH (100 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 50% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 150 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20-25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **140** (3,5 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,96 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H);

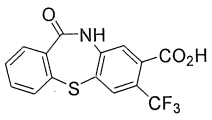
Tổng hợp axit 5-amino-4-((2-carboxyphenyl) thio)-2-(triflometyl) benzoic (141):



141

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,90 g, 45,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **140** (3,5 g, 9,09 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 40 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (30 mL) và được rửa bằng dietylete (2 x 30 mL). Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 6 N đến độ pH ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **141** (2,8 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 13,32 (br s, 2H), 7,97 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,25 (br s, 2H);

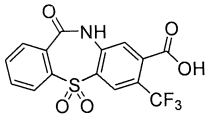
Tổng hợp axit 11-oxo-7-(triflometyl)-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (142):



142

Bổ sung CDI (5,90 g, 36,41 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **141** (2,6 g, 7,28 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường khí trơ; được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được rót vào nước lạnh đá (100 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 6 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **142** (710 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 13,82 (br s, 1H), 11,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,64-7,45 (m, 4H);

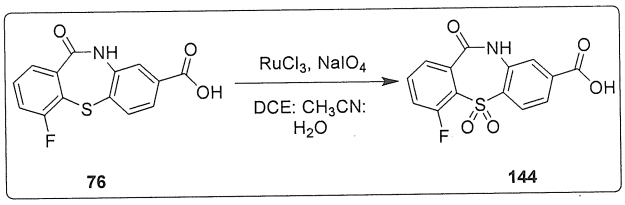
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-7-(triflometyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (143):



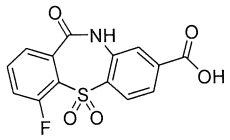
143

Bổ sung natri metaperiodat (3,6 g, 16,81 mmol), ruteni clorua (58 mg, 0,28 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **142** (1,9 g, 5,60 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 100 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (2 x 20 mL). Chất rắn được hòa tan trong 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL) và được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với *n*-hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **143** (1,6 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 11,85 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 2H); **LC-MS**: 98,87%; 289,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,08 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 4-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (144): hợp chất trung gian phổ biến



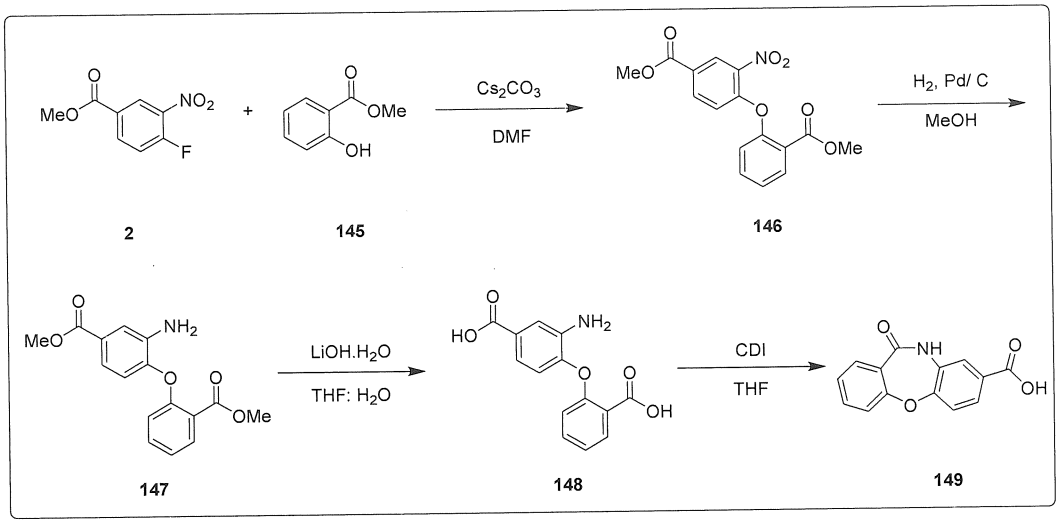
Tổng hợp 5, 5-dioxit của axit 4-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic (144):



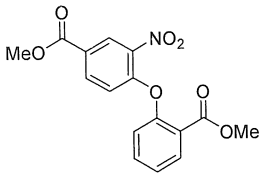
144

Bổ sung natri metaperiodat (663 mg, 3,11 mmol), ruteni clorua (10,7 mg, 0,05 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-flo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic **76** (300 mg, 1,03 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 12 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **144** (220 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,91-13,44 (m, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94-7,84 (m, 3H), 7,77-7,64 (m, 2H); **LC-MS:** 97,70%; 320,0 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 1,27 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (149): hợp chất trung gian phổ biến



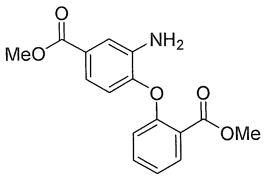
Tổng hợp metyl 4-(2-(metoxycacbonyl) phenoxy)-3-nitrobenzoat (146):



146

Bổ sung metyl 2-hydroxybenzoat **145** (4,2 g, 27,63 mmol), xesi cacbonat (8,98 g, 27,64 mmol), ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (5 g, 25,12 mmol) trong DMF (75 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (200 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng *n*-hexan (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **146** (6,2 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 8,54 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

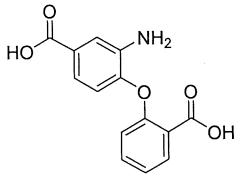
Tổng hợp metyl 3-amino-4-(2-(metoxycacbonyl) phenoxy) benzoat (147):



147

Tạo chân không trong 5 phút và bổ sung 10% Pd/ C (1 g, 50% ướt) trong môi trường khí argon ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **146** (2 g, 6,04 mmol) trong MeOH (50 mL) và được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (200 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **147** (1,4 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz)**: δ 7,84 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

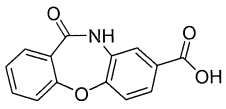
Tổng hợp axit 3-amino-4-(2-carboxyphenoxy) benzoic (148):



148

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (976 mg, 23,23 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **147** (1,4 g, 4,65 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 40 mL); gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~2 bằng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), *n*-pentan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **148** (700 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz)**: δ 7,86 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

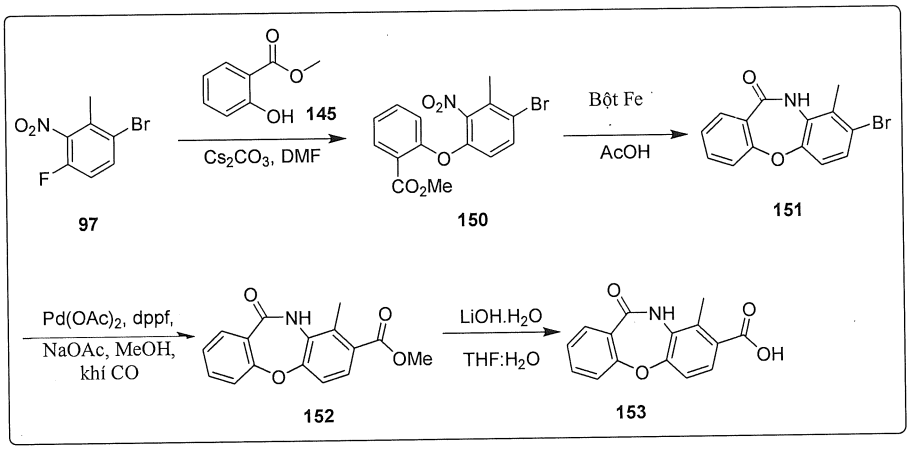
Tổng hợp axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (149):



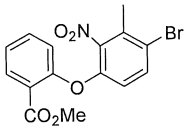
149

Bổ sung CDI (2,07 g, 12,77 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **148** (700 mg, 2,56 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí argon và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng *n*-pentan (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **149** (450 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,03 (br s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H).

Tổng hợp axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (153): hợp chất trung gian phổ biến



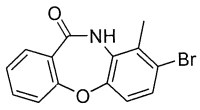
Tổng hợp metyl 2-(4-bromo-3-metyl-2-nitrophenoxy) benzoat (150)



150

Bổ sung xesi cacbonat (3,1 g, 9,54 mmol), metyl 2-hydroxybenzoat **145** (974 mg, 6,41 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **97** (1,5 g, 6,41 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **150** (1,1 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 7,94 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,45 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); **LC-MS:** 97,42%; 364,0 $(M-1)^+$, 365,9 $(M-2)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,78 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

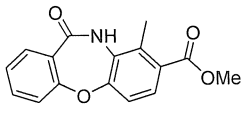
Tổng hợp 8-bromo-9-metyldibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-11(10*H*)-on (151):



151

Bổ sung bột sắt (676 mg, 12,29 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **150** (900 mg, 2,46 mmol) trong axit axetic (30 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (60 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **151** (750 mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,17 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H); **LC-MS:** 92,00%; 305,9 (M^++2); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,10 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

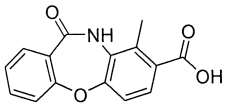
Tổng hợp metyl 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylat (152):



152

Bổ sung dppf (145,7 mg, 0,26 mmol), natri axetat (647 mg, 7,89 mmol), $Pd(OAc)_2$ (59 mg, 0,26 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **151** (800 mg, 2,63 mmol) trong MeOH (80 mL) trong bình thép; gia nhiệt đến 120°C trong môi trường khí CO (80 psi) và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **152** (500 mg, 68%). **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,09 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); **LC-MS:** 97,37%; 283,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,68 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp axit 9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (153):

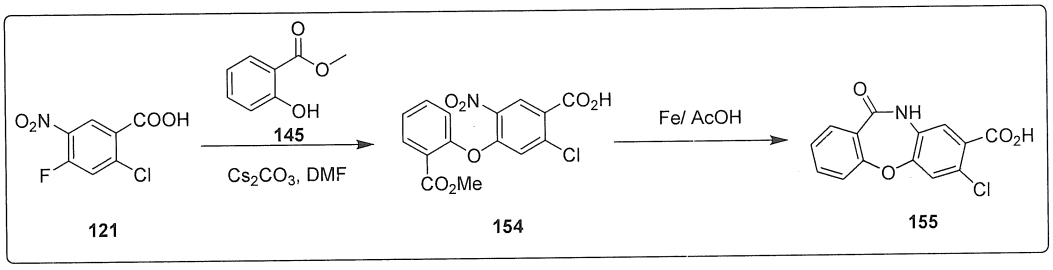


153

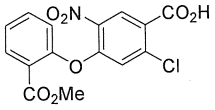
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (245 mg, 5,83 mmol) RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **152** (550 mg, 1,94 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 24 mL) và hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được axit hóa bằng HCl 2 N đến độ pH ~3-4. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), *n*-hexan (20 mL), dietylete (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **153** (310 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ

13,03 (br s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,39-7,26 (m, 3H), 2,47 (s, 3H); **LC-MS:** 99,95%; 269,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,17 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp axit 7-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (155): hợp chất trung gian phổ biến



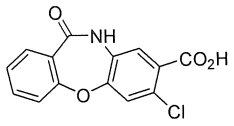
Tổng hợp axit 2-clo-4-(2-(metoxycacbonyl) phenoxy)-5-nitrobenzoic (154):



154

Bổ sung metyl 2-hydroxybenzoat **145** (3,8 g, 25,04 mmol), xesi cacbonat (14,8 g, 45,53 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-clo-4-flo-5-nitrobenzoic **121** (5 g, 22,76 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 100 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa đến ~2 bằng HCl 2 N và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký silicagel bằng cách sử dụng 2-10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **154** (6 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,79 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,52 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,69 (s, 3H); **LC-MS (Agilent Ion trap):** 94,80%; 352,7 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (50 × 3 mm, 2,5 µm); RT 3,02 phút. 2,5% Aq. NH_4OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

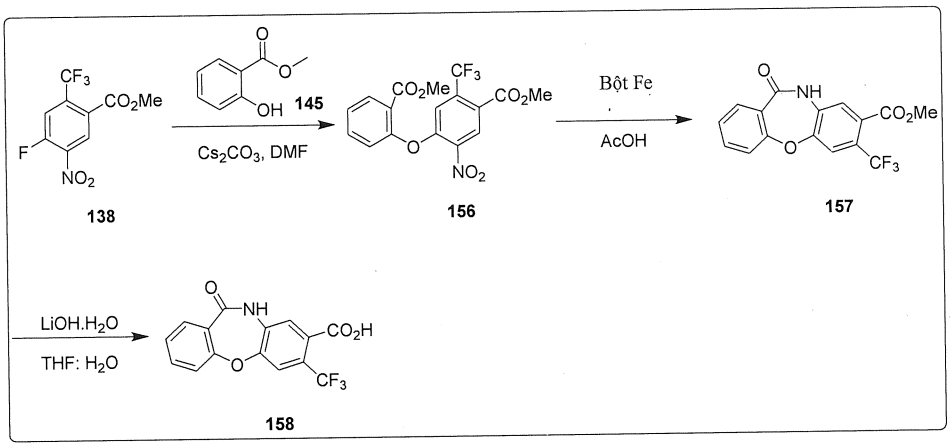
Tổng hợp axit 7-clo-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (155):



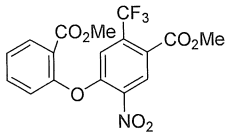
155

Bổ sung bột sắt (9,5 g, 170,94 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **154** (6 g, 17,09 mmol) trong axit axetic (60 mL); gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 6 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **155** (4 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,46 (br s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 2H); **LC-MS (Agilent Ion trap):** 93,44%; 289,9 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (50 × 3 mm, 2,5 µm); RT 2,58 phút. NH_4OAc 2,5% trong nước: ACN; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp axit 11-oxo-7-(triflometyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (158): hợp chất trung gian phổ biến



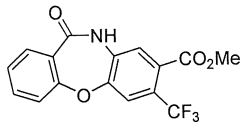
Tổng hợp metyl 4-(2-(metoxycacbonyl) phenoxy)-5-nitro-2-(triflometyl) benzoat (156):



156

Bổ sung metyl 2-hydroxybenzoat **145** (1,7 g, 11,23 mmol), xesi cacbonat (5,49 g, 16,85 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **138** (3 g, 11,23 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan (2 x 50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **156** (3,5 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,63 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (s, 3H); **LC-MS:** 99,37%; 399,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

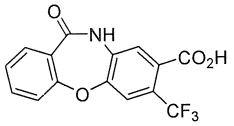
Tổng hợp metyl 11-oxo-7-(triflometyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylat (157):



157

Bổ sung bột sắt (4,6 g, 82,70 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 156 (3,3 g, 8,27 mmol) trong axit axetic (50 mL); gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL) và được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 30-35% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 157 (1,9 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). LC-MS: 98,04%; 338,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,55 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

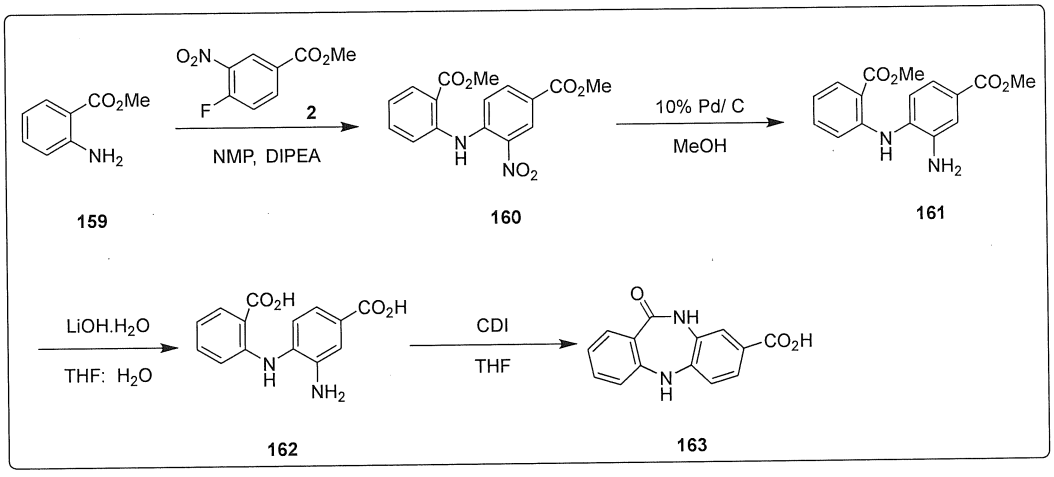
Tổng hợp axit 11-oxo-7-(triflometyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic (158):



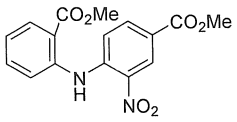
158

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,37 g, 32,64 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **157** (2,2 g, 6,52 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 20 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được axit hóa bằng HCl 6 N đến độ pH ~4 và được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **158** (1,8 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 13,70 (br s, 1H), 10,91 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H); **LC-MS**: 99,92%; 321,9 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 0,94 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút);

Tổng hợp axit 11-oxo-10, 11-dihydro-5H-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (163): hợp chất trung gian phổ biến



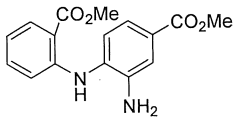
Tổng hợp metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) amino)-3-nitrobenzoat (160):



160

Bổ sung diisopropyletylamin (18 mL, 103,46 mmol), metyl 4-flo-3-nitrobenzoat **2** (9,87 g, 49,21 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-aminobenzoat **159** (5 g, 33,07 mmol) trong *N*-Metyl-2-pyrolidon (13 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 120°C trong ống bít kín và khuấy trong 14 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (100 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng EtOAc (100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **160** (2,9 g, 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11-7,94 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 3,87 (s, 6H).

Tổng hợp metyl 3-amino-4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) amino) benzoat (161):

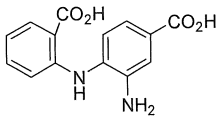


161

Bổ sung 10% Pd/ C (2,5 g, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **160** (5 g, 15,15 mmol) trong MeOH (150 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (600 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete: *n*-pentan (1: 2, 30 mL), được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **161** (2,7 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,92 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,21

(s, 2H), 6,95 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

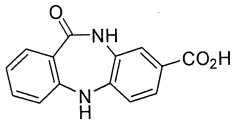
Tổng hợp axit 3-amino-4-((2-carboxyphenyl) amino) benzoic (162):



162

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,4 g, 81,00 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **161** (2,7 g, 9,00 mmol) trong THF: H_2O (2,5: 1, 210 mL); gia nhiệt đến 65°C và được khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~4 bằng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **162** (2,4 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (Rf: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,65 (br s, 2H), 9,20 (br s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H).

Tổng hợp axit 11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (163):

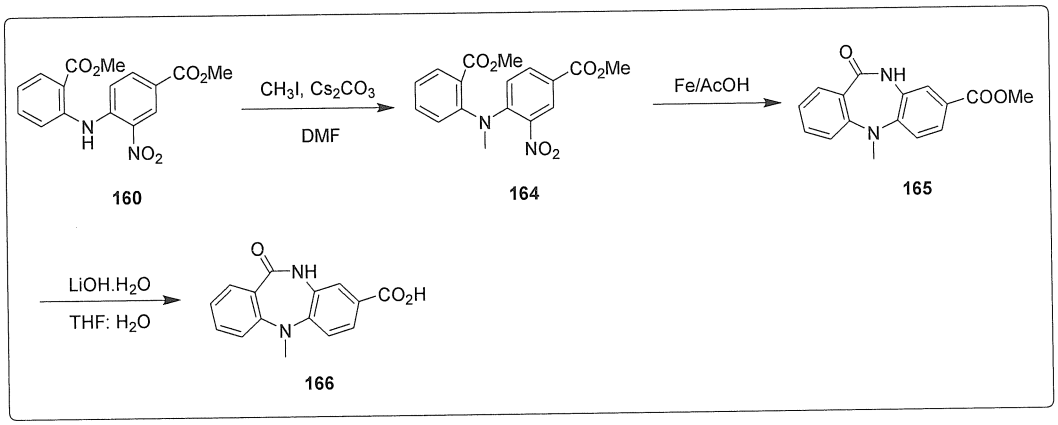


163

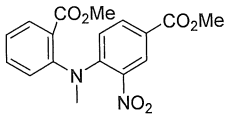
Bổ sung CDI (5,8 g, 35,29 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **162** (2,4 g, 8,82 mmol) trong THF (80 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng *n*-pentan (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **163** (1,9 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,66 (br s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d,

J = 7,9 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 17,4, 8,2 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H).

Tổng hợp axit 5-metyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (177): hợp chất trung gian phổ biến



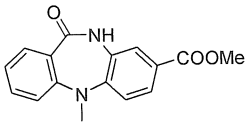
Tổng hợp metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) (metyl) amino)-3-nitrobenzoat (164):



164

Bổ sung xesi cacbonat (5,9 g, 18,15 mmol), metyl iodua (0,84 mL, 13,59 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **160** (3 g, 9,09 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (60 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **164** (2,73 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,07 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

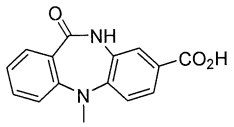
Tổng hợp metyl 5-metyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (165):



165

Bổ sung bột sắt (7 g, 127,2 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **164** (2,73 g, 7,93 mmol) trong axit axetic (36 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50 mL), được khuấy trong 2 giờ và được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 (200 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa chứa nước (100 mL), nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **165** (2 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,33 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

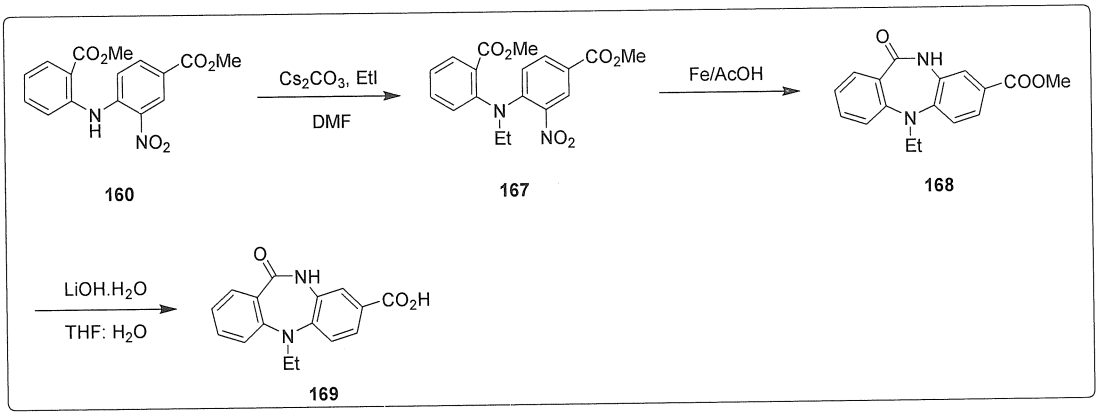
Tổng hợp axit 5-metyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (166):



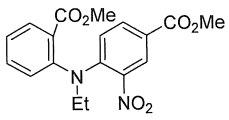
166

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (900 mg, 21,42 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **165** (2 g, 7,09 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 80 mL) và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **166** (1,7 g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,82 (br s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H).

Tổng hợp axit 5-etyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (169): hợp chất trung gian phổ biến



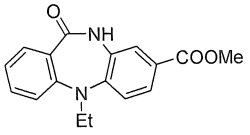
Tổng hợp metyl 4-(etyl (2-(metoxycacbonyl) phenyl) amino)-3-nitrobenzoat (167):



167

Bổ sung xesi cacbonat (6 g, 18,46 mmol), etyl iodua (1,06 mL, 12,82 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **160** (2,9 g, 8,78 mmol) trong DMF (40 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (60 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với *n*-pentan (20 mL) để thu được hợp chất **167** (2,8 g, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,05 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

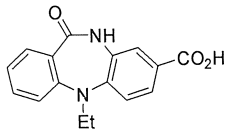
Tổng hợp metyl 5-etyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (168):



168

Bổ sung bột sắt (6,8 g, 125,1 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **167** (2,8 g, 7,82 mmol) trong axit axetic (40 mL) trong môi trường khí trơ; được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50 mL), được khuấy trong 2 giờ và được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (200 mL), được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa chứa nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **168** (2,2 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,35 (br s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 5H), 1,11 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Tổng hợp axit 5-etyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (169):

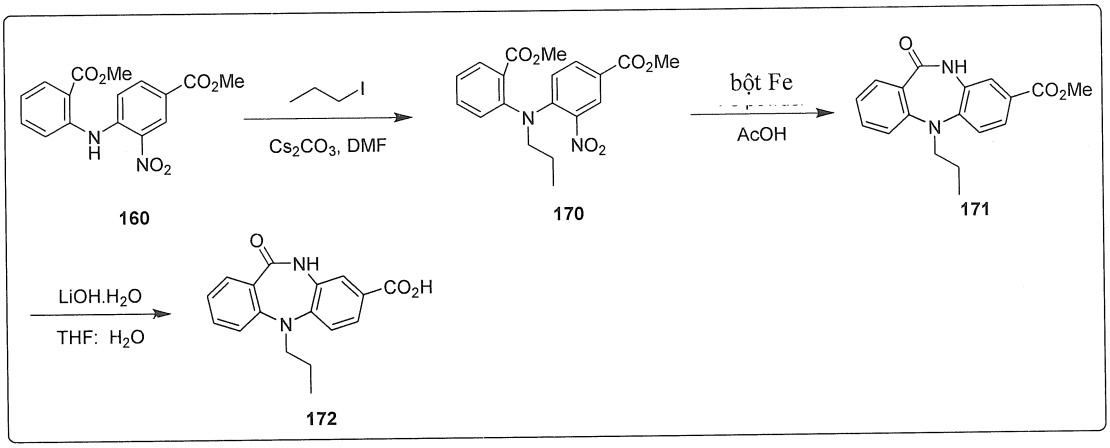


169

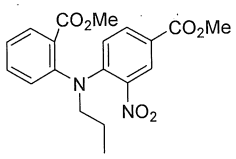
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (890 mg, 21,26 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **168** (2,1 g, 7,09 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 60 mL) và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~2 bằng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **169** (1,6 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,82 (br s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,24

(dd, J = 19,7, 8,2 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,79 (br s, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Tổng hợp axit 11-oxo-5-propyl-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (172): hợp chất trung gian phổ biến



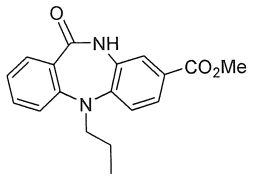
Tổng hợp metyl3-amino-4-(2-(metoxycacbonyl) phenyl) (propyl) amino) benzoat (170):



170

Bổ sung xesi cacbonat (5,9 g, 18,18 mmol), iodo propan (1,17 mL, 12,12 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl metyl 4-((2-(metoxycacbonyl) phenyl) amino)-3-nitrobenzoat **160** (2 g, 6,06 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 14 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (75 mL), nước muối (75 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **170** (1,2 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,07 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

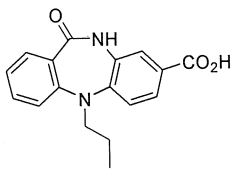
Tổng hợp metyl 11-oxo-5-propyl-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1,4] diazepin-8-carboxylat (171):



171

Bổ sung bột sắt (2,8 g, 51,6 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **170** (1,2 g, 3,22 mmol) trong AcOH (12 mL) trong môi trường khí argon và gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2, được lọc qua xelit và được rửa bằng CH_2Cl_2 (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL), dung dịch nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete: pentan (1:1, 50 mL) được lọc, cuối cùng được rửa bằng pentan (30 mL) để thu được hợp chất **171** (700 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,34 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75-3,65 (br s, 2H), 1,54-1,55 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); **LC-MS**: 93,58%; 310,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,45 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 11-oxo-5-propyl-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (172):

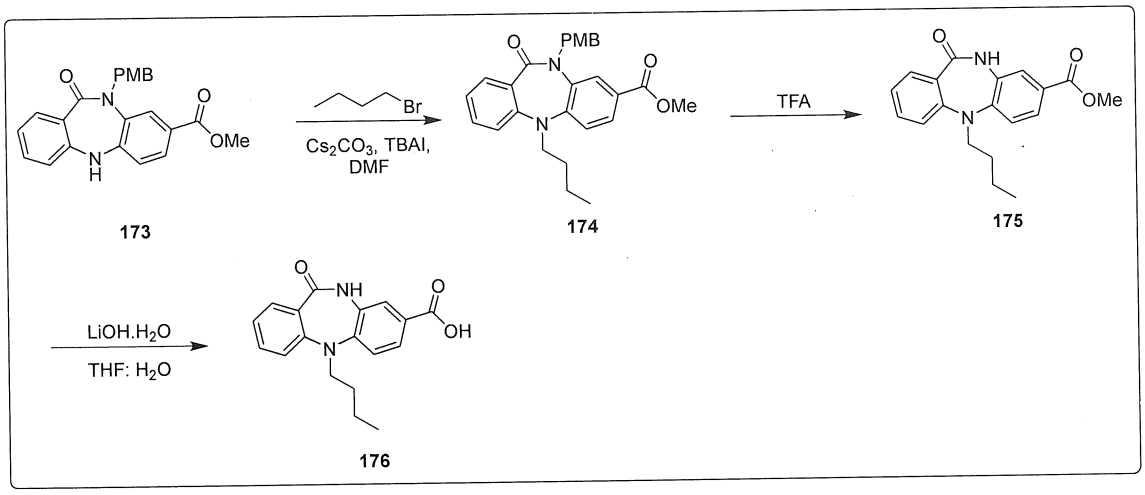


172

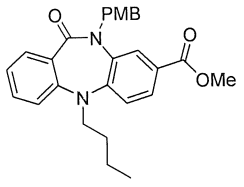
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (284 mg, 6,76 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **171** (700 mg, 2,25 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 20 mL); và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng,

các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~4 bằng HCl 1 N và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (30 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **172** (550 mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 12,81 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 9,0, 8,1 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,71 (br d, J = 17,6 Hz, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H); **LC-MS**: 96,38%; 296,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,14 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 5-butyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5H-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (176): hợp chất trung gian phổ biến



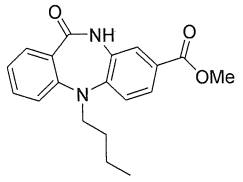
Tổng hợp metyl 5-butyl-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (174):



Bổ sung xesi cacbonat (1,25 g, 3,86 mmol), TBAI (cat 10 mg), bromo butan (1,4 mL, 12,8 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **173** (500 mg, 1,28 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi

hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2x50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1% EtOAc/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **174** (300 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,60 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,41-1,23 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H); **LC-MS**: 91,60%; 445,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,04 phút; 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp metyl 5-butyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (175):

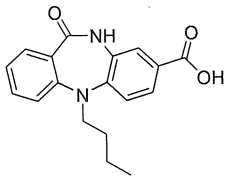


175

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-butyl-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **174** (300 mg, 0,67 mmol) trong axit trifloaxetic (2 mL) ở RT; được gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **175** (200 mg thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2);**^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,32 (br s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,58 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H); **LC-MS**: 89,47%; 325,3 (M^++1); (cột;

X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 4,26 phút; NH4OOCH 2,5 mM trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

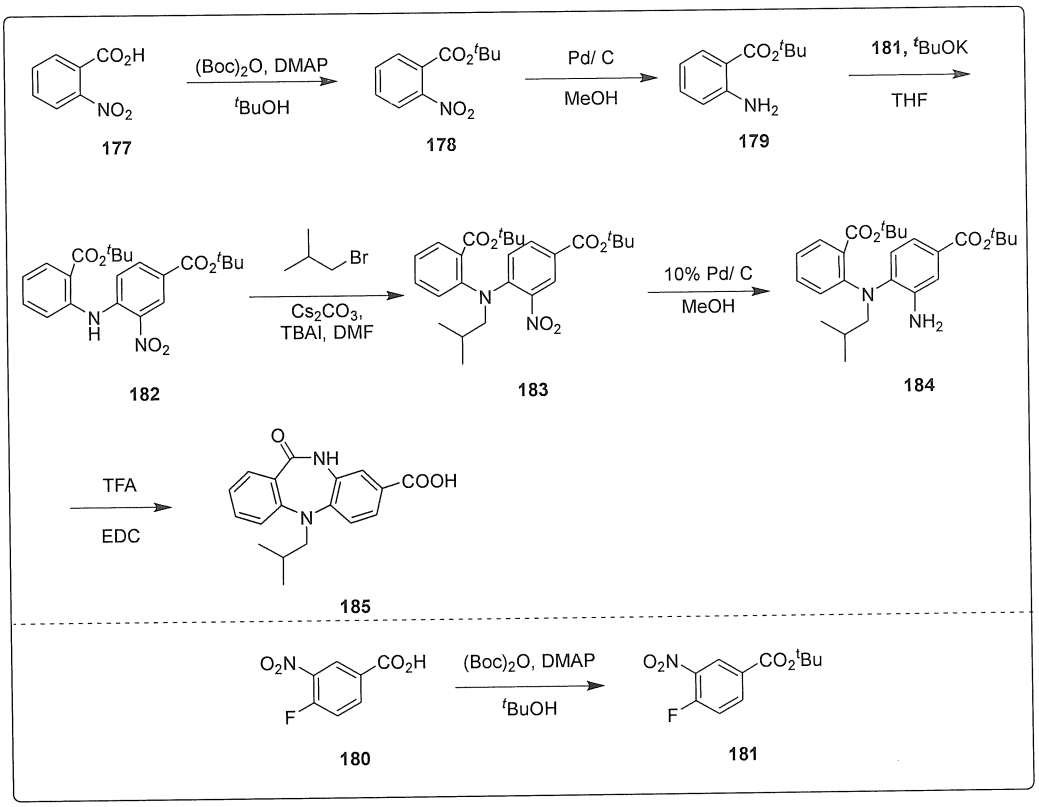
Tổng hợp axit 5-butyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (176):



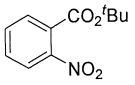
176

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (78 mg, 1,85 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **175** (200 mg, 0,61 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 10 mL); gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~4 bằng HCl 1 N và được khuấy trong 10 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (30 mL), ete (20 mL) và pentan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **176** (110 mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,82 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86-3,64 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H); **LC-MS**: 99,00%; 311,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,28 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 5-isobutyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (185): hợp chất trung gian phổ biến



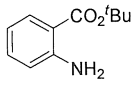
Tổng hợp *tert*-butyl 2-nitrobenzoat (178):



178

Bổ sung Boc-anhydrit (78,35 g, 359,02 mmol), DMAP (2,90 g, 23,93 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-nitrobenzoic 177 (20 g, 119,67 mmol) *t*-butanol (540 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (150 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 178 (19 g, 71%) dưới dạng xirô không màu. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,6); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 1,50 (s, 9H);

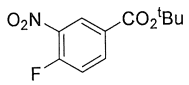
Tổng hợp *tert*-butyl 2-aminobenzoat (179):



179

Bổ sung 10% Pd/C (10 g, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **178** (19 g, 85,11 mmol) trong MeOH (200 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng MeOH (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **179** (17 g, thô) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,64 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 6,56 (br s, 2H), 6,51-6,47 (m, 1H), 1,53 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl 4-flo-3-nitrobenzoat (181):

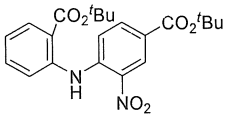


181

Bổ sung Boc-anhydrit (35 g, 162,16 mmol), DMAP (1,3 g, 10,81 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-flo-3-nitrobenzoic 180 (10 g, 54,05 mmol) *t*-butanol (270 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (150 mL), được rửa bằng nước (75 mL), nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 2-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 181 (14 g, thô) dưới dạng xirô không màu. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H);

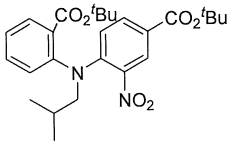
Tổng hợp *tert*-butyl 4-((2-(tert-butoxycacbonyl) phenyl) amino)-3-nitrobenzoat (182):



182

Bổ sung kali tertbutoxit (82,9 mL, 82,90 mmol, dung dịch 1,0 M trong THF) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **181** (8 g, 42,42 mmol) trong THF khô (150 mL) trong môi trường khí argon và được khuấy trong 45 phút; bổ sung hợp chất **179** (15 g, 62,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL) và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 100% EtOAc để thu được hợp chất **182** (6 g 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 10,94 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 18H);

Tổng hợp *tert*-butyl 4-((2-(*tert*-butoxycacbonyl) phenyl) (isobutyl)amino)-3-nitrobenzoat (183):

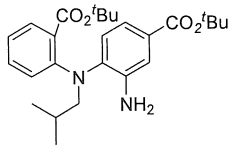


183

Bổ sung xesi cacbonat (6,28 g, 19,32 mmol), TBAI (713 mg, 1,93 mmol), 1-bromo-2-metylpropan (8,4 mL, 48,66 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **182** (4 g, 9,65 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 85°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (2 x 75 mL) và được rửa bằng nước (150 mL), nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 2-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **183** (1 g, 22%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*:

0,5); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,98 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 6H);

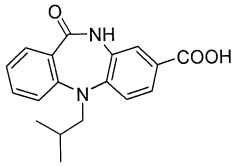
Tổng hợp *tert*-butyl 3-amino-4-((2-(*tert*-butoxycacbonyl) phenyl) (isobutyl) amino) benzoat (184):



184

Bổ sung 10% Pd/C (1,5 g, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **183** (1,5 g, 3,19 mmol) trong MeOH (100 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng MeOH (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **184** (1,4 g, định lượng) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,42 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,17 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,86-1,8-0 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 6H);

Tổng hợp axit 5-isobutyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (185):

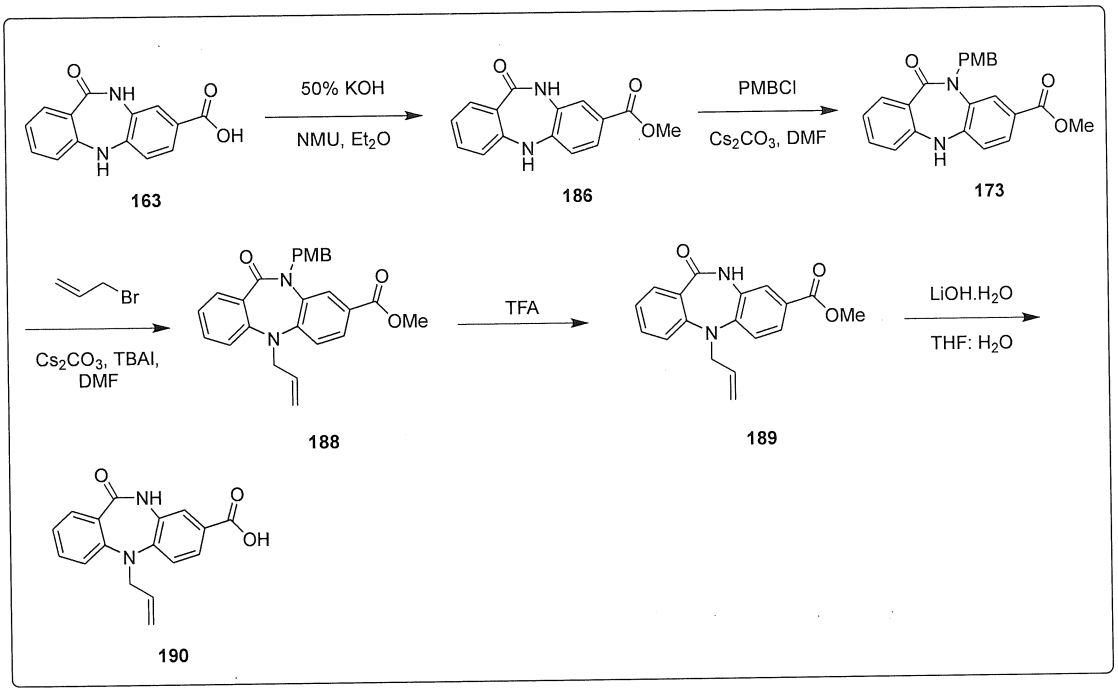


185

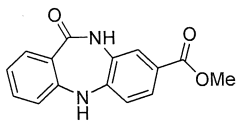
Bổ sung axit trifloaxetic (3,5 mL, 45,55 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **184** (1 g, 2,27 mmol) trong 1, 2-dicloetan (25 mL) trong

môi trường khí trơ; được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 9 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~8 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 mL), được rửa bằng EtOAc (2 x 75 mL). Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến ~1 bằng HCl 1 N và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **185** (500 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu nâu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 12,81 (br s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H);

Tổng hợp axit 5-alyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (190): hợp chất trung gian phổ biến



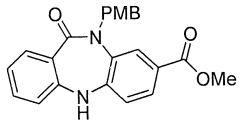
Tổng hợp metyl 11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (186):



186

Bổ sung diazometan trong dietyl ete (được điều chế mới bằng cách bổ sung *N*-nitrosometyl ure (9,1 g, 88,58 mmol) vào hỗn hợp chứa dung dịch KOH nồng độ 50% (100 mL) và dietylete (200 mL) ở nhiệt độ 0°C) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 11-oxo-10, 11-dihydro-5H-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic **163** (4,5 g, 17,71 mmol) trong 50% MeOH/ CH_2Cl_2 trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **186** (3 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH / CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 9,94 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H); **LC-MS**: 87,13%; 269,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,05 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp metyl 10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (173):

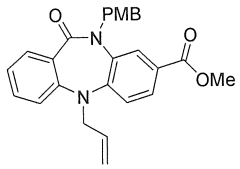


173

Bổ sung Cs_2CO_3 (4,3 g, 13,43 mmol), PMBCl (2,1 g, 13,43 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **186** (3 g, 11,19 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 ml) và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% EtOAc/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **173** (1,7 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05-6,99

(m, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); **LC-MS**: 94,69%; 389,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,55 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

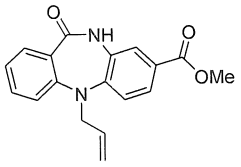
Tổng hợp metyl 5-alyl-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (188):



188

Bổ sung xesi cacbonat (1,5 g, 4,63 mmol), TBAI (0,057 mg, 0,15 mmol), 3-bromoprop-1-en (1,3 mL, 15,4 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **173** (600 mg, 1,54 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL) và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **188** (555 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,6);**^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 4H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,71-5,57 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); **LC-MS**: 96,23%; 429,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,81 phút; 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

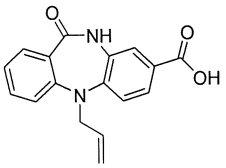
Tổng hợp metyl 5-alyl-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (189):



189

Hỗn hợp chứa metyl 5-alyl-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **188** (550 mg, 1,28 mmol) trong axit trifloaxetic (3 mL) ở RT được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **189** (300 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 10,38 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,79-5,65 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 17,2, 1,0 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 3,81 (s, 3H); **LC-MS**: 99,27%; 309,0 (M^++1); cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,36 phút; 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 5-alyl-11-oxo-10, 11-dihydro-*5H*-dibenzo [*b*, *e*] [1,4] diazepin-8-carboxylic (190):

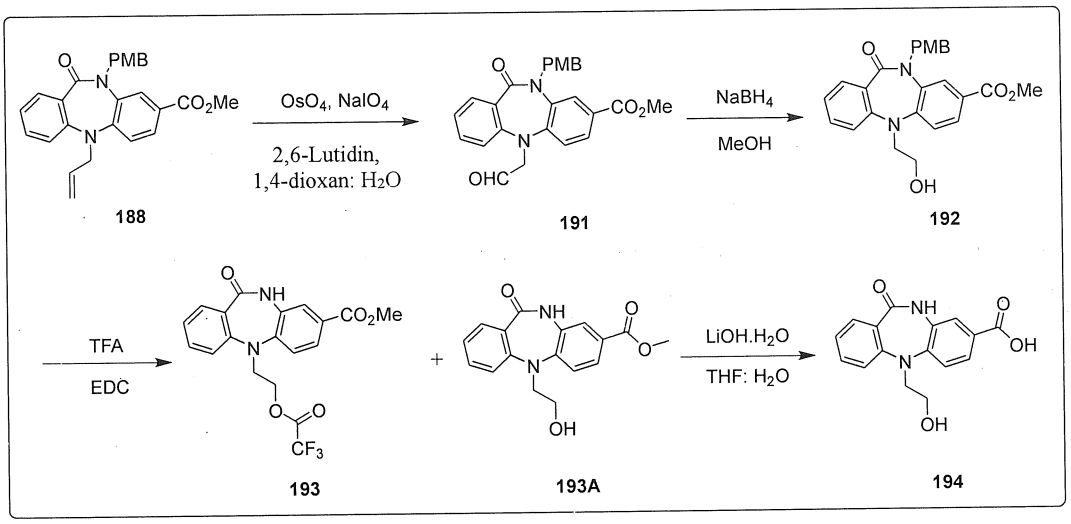


190

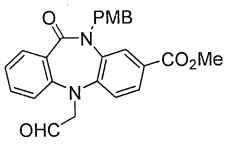
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (122 mg, 2,92 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **189** (300 mg, 0,97 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 15 mL); gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa đến ~4 bằng HCl 1 N và được khuấy trong 15 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (40 mL), dietylete (20 mL) và pentan (20 mL)

và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **190** (200 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 12,85 (br s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,80-5,66 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 17,3, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,4 Hz, 2H); **LC-MS**: 96,58%; 294,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 5-(2-hydroxyetyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (194): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-5-(2-oxoetyl)-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (191):

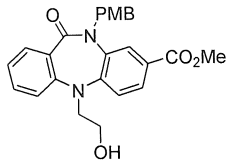


191

Bổ sung 2, 6-lutidin (0,27 mL, 2,30 mmol) ở nhiệt độ 25°C sau đó là bổ sung osmi tetroxit (3,75 mL, 0,058 mmol, dung dịch nồng độ 0,4% trong *t*-butanol), natri metaperiodat (1 g, 4,67 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-alyl-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **188** (500 mg, 1,16 mmol) trong 1, 4 dioxan: H_2O (1: 1: 2, 40 mL) và khuấy ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng

được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **191** (600 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **LC-MS:** 40,34%; 431,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,53 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

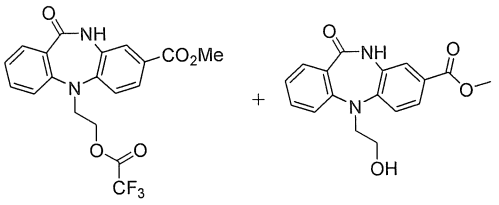
Tổng hợp metyl 5-(2-hydroxyetyl)-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (192):



192

Bổ sung natri borohydrua (203 mg, 5,34 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-5-(2-oxoetyl)-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat 191 (1,15 g, thô) trong MeOH (30 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 40-50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 192 (400 mg, 40%, trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,16- 7,10 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H); LC-MS: 94,51%; 432,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,35 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

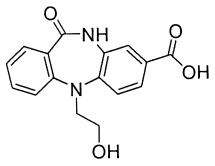
Tổng hợp metyl 11-oxo-5-(2-(2, 2, 2-trifloaxetoxy) etyl)-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat (193):



193 193A

Hỗn hợp chứa metyl 5-(2-hydroxyetyl)-10-(4-metoxybenzyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylat **192** (400 mg, 0,92 mmol) trong axit trifloaxetic (0,11 mL, 1,51 mmol) trong môi trường khí trơ ở RT được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được **203** (450 mg, hỗn hợp chứa **193** (chính) & **193A** (phụ)) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **LC-MS**: 80,01%; 409,0 (M^++1), 12,26%; 313,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,40 phút, 1,91 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp axit 5-(2-hydroxyetyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] [1, 4] diazepin-8-carboxylic (194):

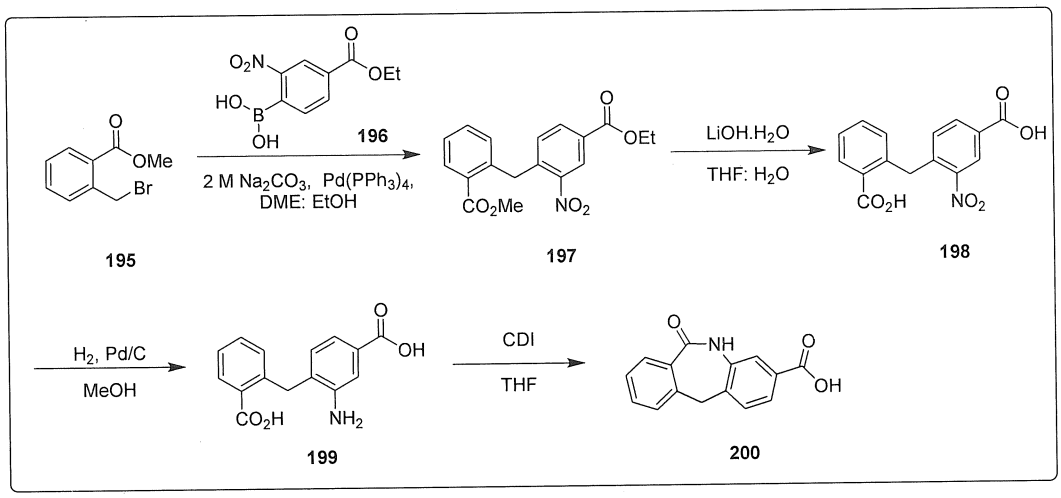


194

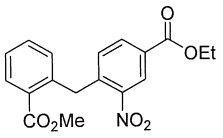
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (221 mg, 5,26 mmol) từng phần trong 10 phút ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **193 & 193A** (430 mg, hỗn hợp của hợp chất) trong THF: H_2O (1: 1, 14 mL) và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 M đến ~1. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **194** (250 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 12,84 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H),

7,54-7,47 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,66 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H); **LC-MS**: 92,62%; 298,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,66 phút, 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp axit 6-oxo-6, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] azepin-3-carboxylic (210): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp etyl 4-(2-(metoxycacbonyl) benzyl)-3-nitrobenzoat (197):

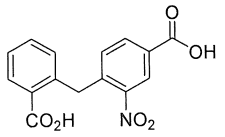


197

Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (1,81 g, 1,57 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-(bromometyl) benzoat **195** (9 g, 39,30 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan (72 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút. Bổ sung axit (4-(etoxycacbonyl)-2-nitrophenyl) boronic **196** (10,6 g, 44,41 mmol) đã được hòa tan trong 1, 2 dimetoxy etan: EtOH (2: 1, 108 mL) và dung dịch natri cacbonat 2 M (72 mL) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút ở RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-6% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **197** (5,6 g, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,45 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz,

1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

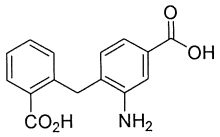
Tổng hợp axit 4-(2-carboxybenzyl)-3-nitrobenzoic (198):



198

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (6,82 g, 162,31 mmol) từng phần trong 10 phút ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **197** (5,6 g, 16,23 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 615 mL), gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~1. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **198** (3,2 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (CD_3OD-d_4, 400 MHz):** δ 8,34 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H).

Tổng hợp axit 3-amino-4-(2-carboxybenzyl) benzoic (199):

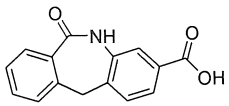


199

Bổ sung 10% Pd/C (200 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **198** (1 g, 3,32 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng MeOH (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (30 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **199** (830 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 12,48 (br s, 1H), 7,81

(d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,3 Hz,1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz,1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H); **LC-MS**: 91,07%; 271,9 (M^++1); (cột; X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 3,5 µm); RT 2,51 phút. 0,05% TFA trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

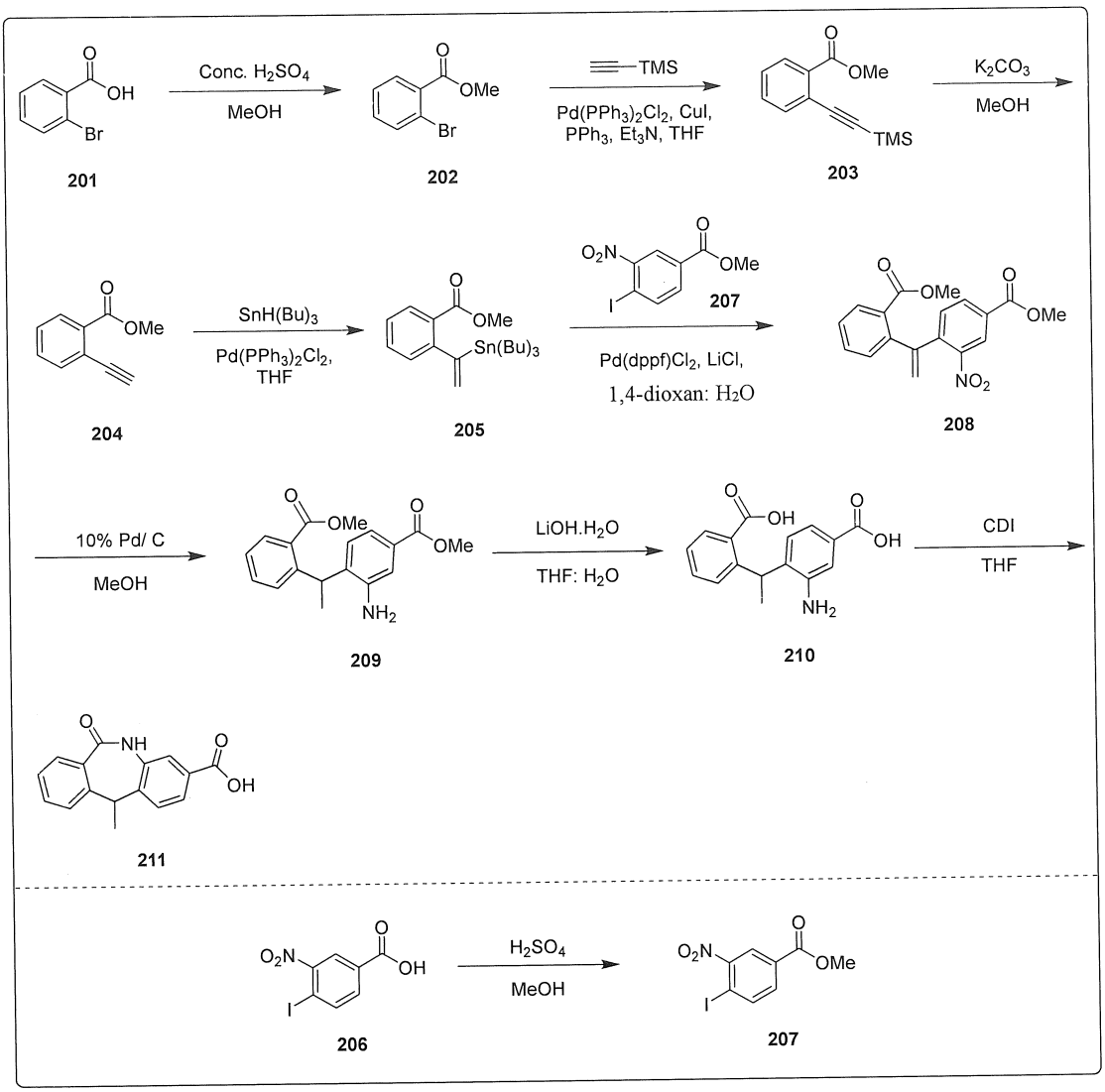
Tổng hợp axit 6-oxo-6, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] azepin-3-carboxylic (200):



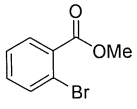
200

Bổ sung CDI (2,02 g, 12,25 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **199** (830 mg, 3,06 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 4 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **200** (515 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 12,93 (br s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,34 (td J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H); **LC-MS**: 99,31%; 253,9 (M^++1); (cột; X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 3,5 µm); RT 2,75 phút. 0,05% TFA trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp axit 11-metyl-6-oxo-6, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] azepin-3-carboxylic (211): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 2-bromobenzoat (202):

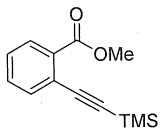


202

Bổ sung axit sulfuric đặc (4 mL, 75,04 mmol) từng giọt trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-bromobenzoic **201** (15 g, 74,62 mmol) trong MeOH (150 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất

202 (14 g, 93%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5). **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,81-7,77 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

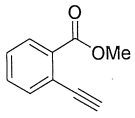
Tổng hợp metyl 2-((trimetylsilyl) etynyl) benzoat (203):



203

Bổ sung triphenylphosphin (426 mg, 1,62 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,57 g, 6,51 mmol), etynyltrimetylsilan (18,4 mL, 130,23 mmol), trietyl amin (18,7 mL, 130,2 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-bromobenzoat **202** (14 g, 65,11 mmol) trong THF (150 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong điều kiện argon trong 15 phút. Bổ sung đồng iodua (1,23 g, 6,51 mmol) ở RT vào dung dịch này và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit được rửa bằng EtOAc (200 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước (150 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **203** (11 g, 73%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)** δ 7,92-7,88 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,44 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

Tổng hợp metyl 2-etynylbenzoat (204):

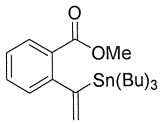


204

Bổ sung kali cacbonat (40 g, 290,94 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **203** (45 g, 193,96 mmol) trong MeOH (500 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit được rửa bằng CH_2Cl_2 (2 x 500 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **204** (31 g, 33%)

dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)**: δ 7,97-7,91 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

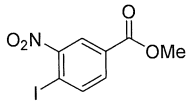
Tổng hợp metyl 2-(1-(tributylstannyl) vinyl) benzoat (205):



205

Bổ sung tributyl thiếc hydrua (20,43 mL, 75 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **204** (10 g, 62,5 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (877 mg, 1,25 mmol) trong THF (37 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **205** (28 g, 54%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)**: δ 7,87 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 6H), 1,30-1,20 (m, 6H), 0,90-0,83 (m, 15H).

Tổng hợp metyl 4-iodo-3-nitrobenzoat (207):

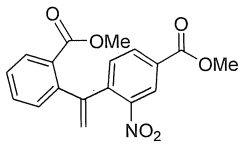


207

Bổ sung axit sulphuric đặc (15 mL) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-iodo-3-nitrobenzoic **206** (15 g, 51,36 mmol) trong MeOH (150 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 100 mL) được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **207** (13 g, 83%) dưới dạng chất rắn

màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)** δ 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

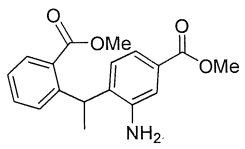
Tổng hợp metyl 4-(1-(2-(metoxycacbonyl) phenyl) vinyl)-3-nitrobenzoat (208):



208

Bổ sung metyl 4-iodo-3-nitrobenzoat **207** (1,86 g, 6,08 mmol), lithi clorua (813 mg, 19,35 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **205** (25 g, 5,52 mmol) trong 1, 4-dioxan (40 mL) trong môi trường khí trơ trong ống bít kín và sục trong điều kiện argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (2 g, 2,76 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước (2 x 50 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **208** (1,3 g, 70%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,30 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

Tổng hợp metyl 3-amino-4-(1-(2-(metoxycacbonyl) phenyl) etyl) benzoat (209):

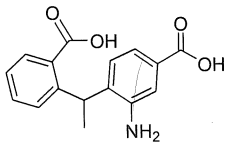


209

Bổ sung 10% Pd/ C (40 mg, khô) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **208** (100 g, 0,29 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **209** (70 mg, 77%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 20% EtOAc/

hexan (R_f: 0,7); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,68 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,85 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 6H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

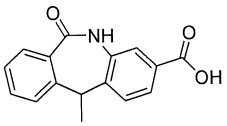
Tổng hợp axit 3-amino-4-(1-(2-carboxyphenyl) etyl) benzoic (210):



210

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,07 g, 22,3 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **209** (1,4 g, 4,47 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 20 mL) và gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (50 mL), *n*-pentan (30 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **210** (900 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 12,50 (br s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Tổng hợp axit 11-metyl-6-oxo-6, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] azepin-3-carboxylic (211):

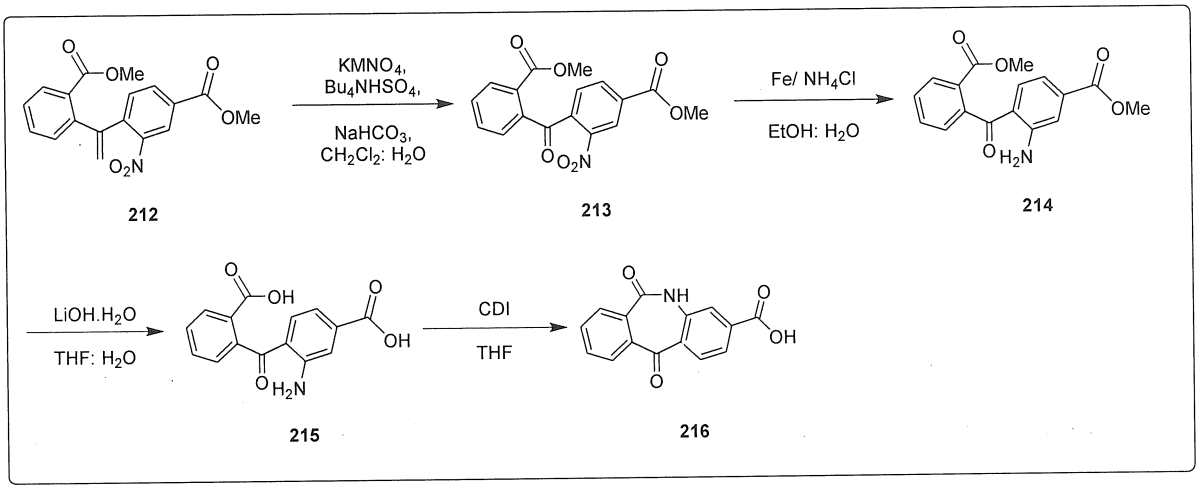


211

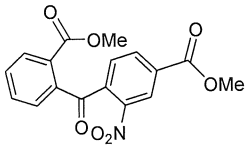
Bổ sung CDI (2,5 g, 15,7 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **210** (900 mg, 3,15 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (15 mL) và pH được điều chỉnh đến ~4 bằng HCl 2 N. Chất rắn thu được được lọc được rửa bằng nước (30 mL), dietyl ete (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được

hợp chất **211** (750 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **LC-MS:** 96,89%; 267,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,14 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 6, 11-dioxo-6, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] azepin-3-carboxylic (216): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp metyl 4-(2-(metoxycacbonyl) benzoyl)-3-nitrobenzoat (213):

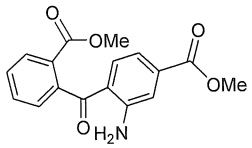


213

Bổ sung $KMNO_4$ (37 g, 234,6 mmol), tetrabutylamoni hydrosulfat (7,9 g, 23,46 mmol), natri bicacbonat (9,8 g, 117,3 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-(1-(2-(metoxycacbonyl) phenyl) vinyl)-3-nitrobenzoat **212** (8 g, 23,46 mmol) trong hỗn hợp của CH_2Cl_2: H_2O (1: 1, 500 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng axit axetic (20 mL) và dung dịch natri bisulfat nồng độ 10% (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 500 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **213** (4 g, 50%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500**

MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 18,0, 1,6 Hz, 1H), 7,82-7,65 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

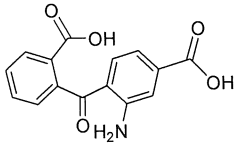
Tổng hợp metyl 3-amino-4-(2-(metoxycacbonyl) benzoyl) benzoat (214):



214

Bổ sung bột sắt (6,5 g, 116,48 mmol) và amoni clorua (6,1 g, 115,09 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **213** (4 g, 11,66 mmol) trong hỗn hợp của EtOH: H_2O (1: 1, 60 mL); gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (200 mL), được lọc qua xelit, được rửa bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1% MeOH/ CH_2Cl_2 (50 mL) để thu được hợp chất **214** (2 g, 56%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,7); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (td, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,4,1,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Tổng hợp axit 3-amino-4-(2-carboxybenzoyl) benzoic (215):

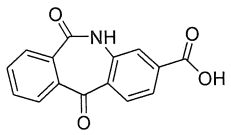


215

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (1,34 g, 31,94 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **214** (2 g, 6,38 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 30 mL); để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng nước (50 mL), được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **215** (1,5 g 84%) dưới dạng chất

rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,04 (br s, 2H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (br s, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,4,1,4 Hz, 1H).

Tổng hợp axit 6, 11-dioxo-6, 11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b*, *e*] azepin-3-carboxylic (216):

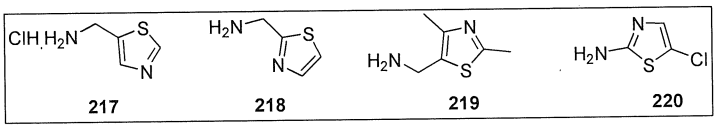


216

Bổ sung CDI (2,13 g, 13,15 mmol) 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **215** (750 mg, 2,63 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (15 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~4 bằng HCl 2 N. Chất rắn thu được được lọc được rửa bằng nước (30 mL), dietylete (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **216** (600 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,30 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

Amin dùng cho các hợp chất:

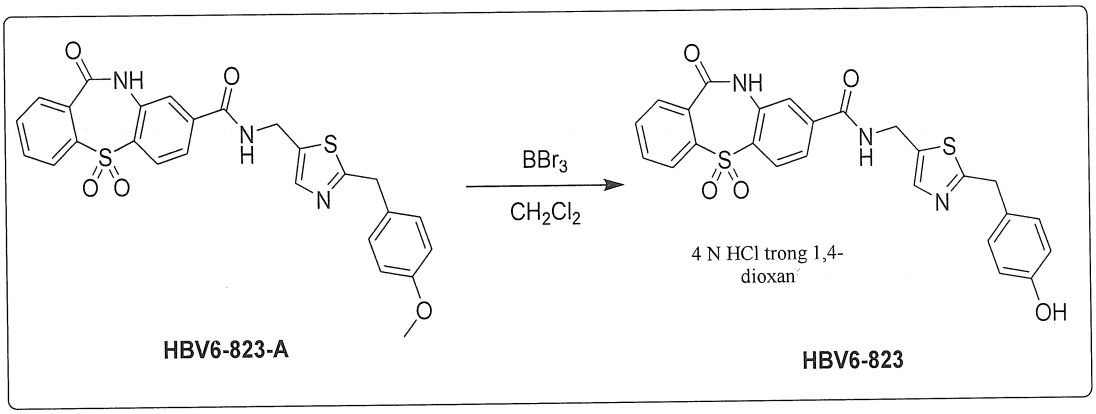
Các amin thương mại được sử dụng trong điều chế các hợp chất:



217 218 219 220

Điều chế amin:

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) benzonitril hydroclorua (227):



Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-clothiazol (222): Bổ sung natri azit (5,8 g, 89,23 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 2-clo-5-(clometyl) thiazol **221** (10 g, 59,52 mmol) trong EtOH (150 mL) trong môi trường khí argon và gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng EtOAc (100 mL) và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **222** (10 g, 97%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **LC-MS:** 99,33%; 174,7 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,28 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-clothiazol-5-yl) metanamin (223): Bổ sung triphenyl phosphin (15,05 g, 57,45 mmol) từng phần trong 15 phút ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **222** (10 g, 57,47 mmol) trong THF: H_2O (15: 1, 160 mL) và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **223** (10 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2). **LC-MS:** 21,47% + 7,59%; 149,0 (M^++1); (cột; X-select CSH C-18 (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 0,73 phút & 0,82 phút. 2,5 mM NH4OOCH (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH4OOCH (trong nước); 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat (224): Bổ sung trietylamin (19,48 mL, 135,05 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa

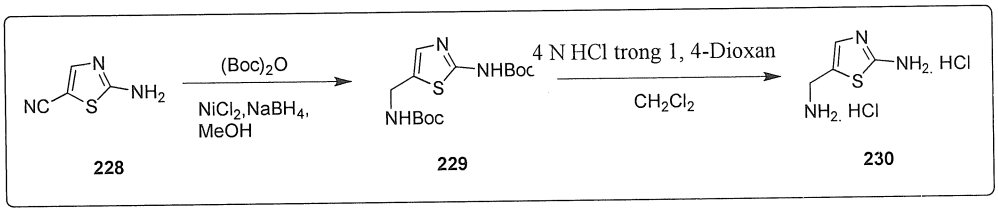
hợp chất **223** (10 g, 67,56 mmol) trong CH_2Cl_2 (150 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 10 phút. Bổ sung Boc-anhydrit (17,67 g, 81,05 mmol) ở cùng nhiệt độ vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **224** (8 g, 56% trong 2 bước) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (226): Bổ sung natri cacbonat (1,49 g, 14,08 mmol), axit (4-xyanophenyl) boronic 225 (710 mg, 4,82 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat 224 (1 g, 4,02 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H2O (4: 1, 30 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung Pd(PPh3)4 (464 mg, 0,40 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 226 (550 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 30% EtOAc/ hexan (Rf: 0,3); 1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: 97,93%; 315,9 (M++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,52 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) benzonitril hydroclorua (227): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 226 (550 mg, 1,74 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được

phần thô. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 227 (400 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8,68 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,38 (q, J = 5,4 Hz, 2H); LC-MS: 98,49%; 215,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,43 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5-(aminometyl) thiazol-2-amin dihydroclorua (230):

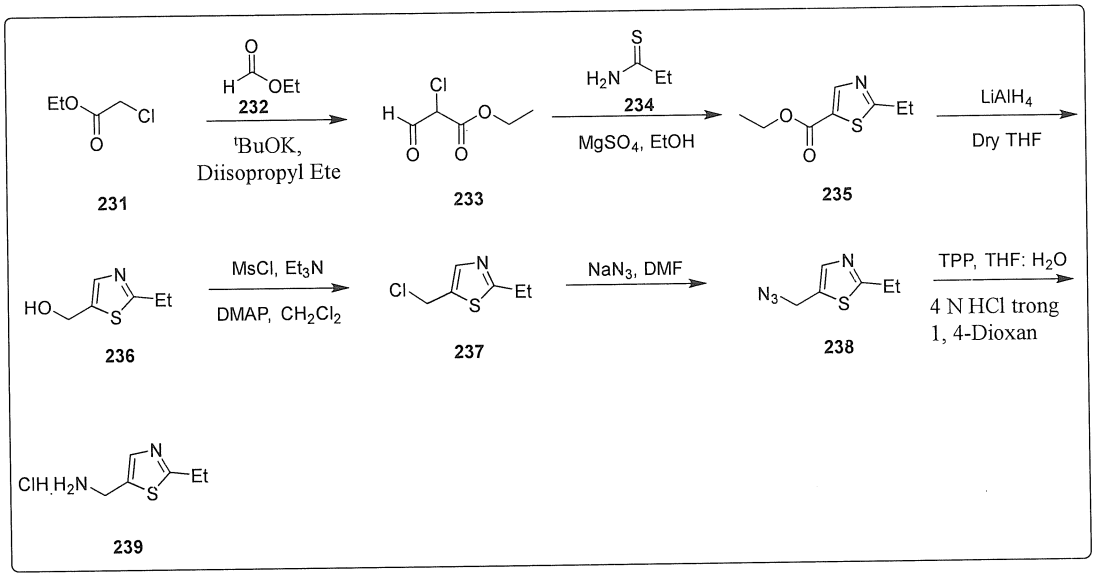


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-((tert-butoxycacbonyl) amino) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (229): Bổ sung Boc-anhydrit (1,5 mL, 7,20 mmol), niken (II) clorua (571 mg, 2,40 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-aminothiazol-5-carbonitril **228** (300 mg, 2,40 mmol) trong MeOH (50 mL). Bổ sung natri borohydrua (638 mg, 16,80 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và nước (75 mL), được lọc qua xelit. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **229** (300 mg) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,24 (br s, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,17 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Tổng hợp 5-(aminometyl) thiazol-2-amin dihydroclorua (230): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0-5°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **229** (300 mg) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng CH_2Cl_2 (5 mL), EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **230** (120 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10%

MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 9,31 (br s, 1H), 8,53 (br s, 2H), 8,14 (br s, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 4,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Tổng hợp (2-etylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (239):



Tổng hợp etyl 2-clo-3-oxopropanoat (233): Bổ sung kali *tert*-butoxit (5,49 g, 45,08 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 2-cloaxetat **231** (5 g, 40,98 mmol) và **232** (3,03 g, 40,98 mmol) trong diisopropyl ete (100 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến ~ 6 bằng cách sử dụng HCl 5 N. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng dietyl ete (200 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **233** (6 g) dưới dạng xirô màu nâu nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **LC-MS:** 21,49% + 75,58%; 149,0 (M^+-1); (cột; X-Select C-18, (50 × 3,0 mm, 3,5 µm); RT 0,56 phút, 0,77 phút. 5 Mm NH_4OAc trong nước: ACN 0,8 mL/phút).

Tổng hợp etyl 2-etylthiazol-5-carboxylat (235): Bổ sung propanthioamit **234** (594 mg, 6,67 mmol), magie sulfat khô (4 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **233** (1g) trong etanol (25 mL) trong môi trường khí argon và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 100 mL), nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và

cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh sử dụng 6% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **235** (330 mg, 27%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,29 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,04 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Tổng hợp (2-etylthiazol-5-yl) metanol (236): Bổ sung hợp chất **235** (500 mg, 2,70 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù đang khuấy chứa lithi nhôm hydrua (205 mg, 5,40 mmol) trong THF khô (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng dung dịch natri hydroxit nồng độ 20% chứa nước (3 mL), được lọc qua xelit và được rửa bằng EtOAc (3 x 100 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **236** (310 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,51 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Tổng hợp 5-(clometyl)-2-etylthiazol (237): Bổ sung trietyl amin (0,6 mL, 4,20 mmol), DMAP (25,6 mg, 0,21 mmol) và metansulfonyl clorua (0,19 mL, 2,51 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **236** (300 mg, 2,09 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **237** (500 mg, thô) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **LC-MS:** 30,71%; 162,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,14 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

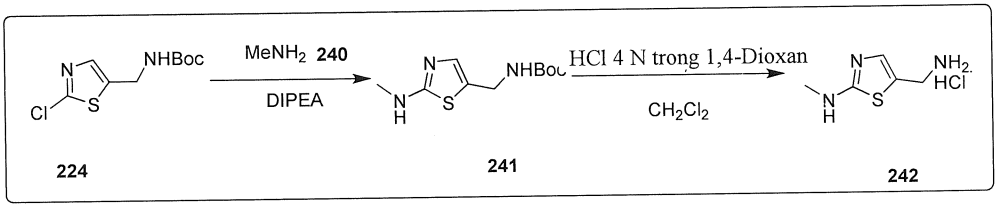
Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-etylthiazol (238): Bổ sung natri azit (294 mg, 4,52 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **237** (500 mg, 2,26 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất

chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh sử dụng 15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **238** (250 mg, 71%) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,56 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,03 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,6 Hz, 3H);

Tổng hợp (2-etylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (239): Bổ sung triphenyl phosphin (780 mg, 2,97 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 238 (250 mg, 1,48 mmol) trong THF: H_2O (5:1, 12 mL) và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Chất rắn thu được được làm khô thêm sử dụng toluen (2 x 5 mL) để thu được amin thô.

Hợp chất nêu trên được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL), được bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 mL), dietyl ete (2 mL) và pentan (5 mL) để thu được hợp chất **239** (180 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,48 (br s, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,25 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

Tổng hợp 4-(aminometyl)-*N*-metylthiazol-2-amin hydroclorua (242):

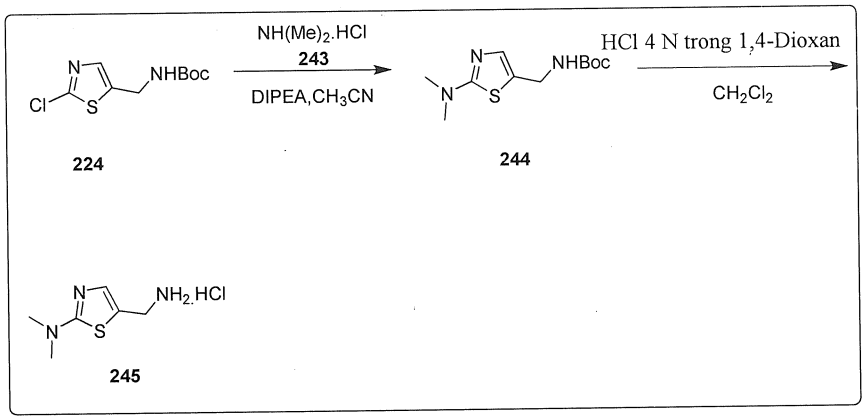


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(metylamino) thiazol-4-yl) metyl) carbamat (241): Hỗn hợp của hợp chất **224** (100 mg, 0,41 mmol) và metyl amin **240** (5 mL, dung dịch nồng độ 33% trong EtOH) trong ống bít kín trong môi trường khí argon được bổ sung diisopropyl etylamin (0,2 mL, 1,21 mmol) trong môi trường khí argon ở RT và được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 70% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **241** (90 mg, 92%) dưới dạng chất rắn dính không màu. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2);

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,26 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,05 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp 4-(aminometyl)-*N*-metylthiazol-2-amin hydroclorua (242): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **241** (90 mg, 0,37 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được nghiền thành bột với dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **242** (70 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu nâu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,73-9,27 (m, 1H), 8,39 (br s, 3H), 7,35 (s, 1H), 4,08 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H).

Tổng hợp 4-(aminometyl)-*N*, *N*-dimetylthiazol-2-amin hydroclorua (245):

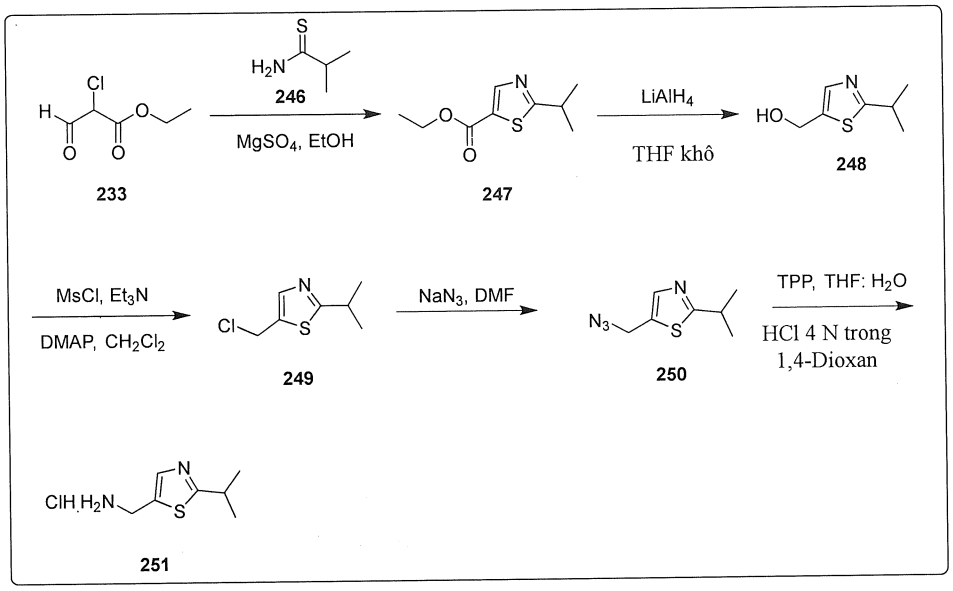


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(dimetylamino) thiazol-4-yl) metyl) carbamat (244): Bổ sung dimetyl amin hydroclorua **243** (648 mg, 8,06 mmol) và diisopropyl etylamin (0,2 mL, 1,21 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **224** (100 mg, 0,41 mmol) trong CH_3CN (3 mL) trong môi trường khí argon và được gia nhiệt đến 120°C trong 54 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (2 x 50 mL) được rửa bằng nước (20 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **244** (80 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-**

d$_6$, **400 MHz):** δ 7,29 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp 4-(aminometyl)-*N*, *N*-dimetylthiazol-2-amin hydroclorua (245): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **244** (100 mg, 0,38 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được nghiền thành bột với dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **245** (75 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 8,44 (br s, 3H), 7,38 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 6H).

Tổng hợp (2-isopropylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (251):



Tổng hợp etyl 2-isopropylthiazol-5-carboxylat (247): Bổ sung 2-metylpropanthioamit **246** (1,5 g, 14,56 mmol), magie sulfat khô (5 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **233** (3,05 g) trong etanol (60 mL) trong môi trường khí argon và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL), được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế

qua sắc ký cột nhanh sử dụng 2% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **247** (550 mg, 17%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$)** δ 8,31 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,36-3,29 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp (2-isopropylthiazol-5-yl) metanol (248): Bổ sung lithi nhôm hydrua (210 mg, 5,52 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **247** (550 mg, 2,76 mmol) trong THF khô (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng dung dịch natri hydroxit nồng độ 15% chứa nước (3 mL), được lọc qua xelit và được rửa bằng EtOAc (100 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **248** (360 mg, 83%) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3). **^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d*$_6$)** δ 7,47 (s, 1H), 5,43 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 5,6, 0,6 Hz, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Tổng hợp 5-(clometyl)-2-isopropylthiazol (249): Bổ sung trietyl amin (0,64 mL, 4,45 mmol), DMAP (27,2 mg, 0,22 mmol) và metansulfonyl clorua (0,2 mL, 2,67 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **248** (350 mg, 2,23 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **249** (500 mg, thô) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **LC-MS:** 70,54%; 175,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,34 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

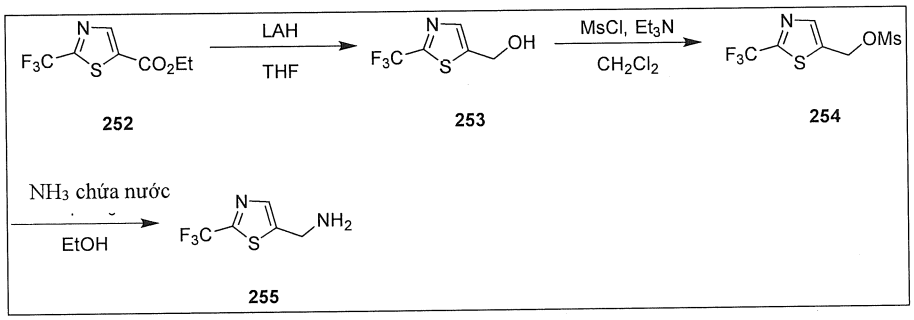
Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-isopropylthiazol (250): Bbổ sung natri azit (445 mg, 6,85 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **249** (500 mg, 2,26 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ và được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x

100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột sử dụng 8% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **250** (255 mg, 63%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)**: δ = 7,67 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 8H).

Tổng hợp (2-isopropylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (251): Bổ sung triphenyl phosphin (720 mg, 2,74 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 250 (250 mg, 1,37 mmol) trong THF: H_2O (5:1, 12 mL) và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Chất rắn thu được được làm khô thêm bằng cách sử dụng toluen (2 x 5 mL) để thu được amin thô.

Hợp chất thô nêu trên được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL), được bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 mL), dietyl ete (2 mL) và pentan (5 mL) để thu được hợp chất 251 (170 mg, 65%) dưới dạng chất rắn hút ẩm nhiệt độ tan chảy thấp. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,29 (br s, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)

Tổng hợp (2-(triflometyl) thiazol-5-yl) metanamin (255):



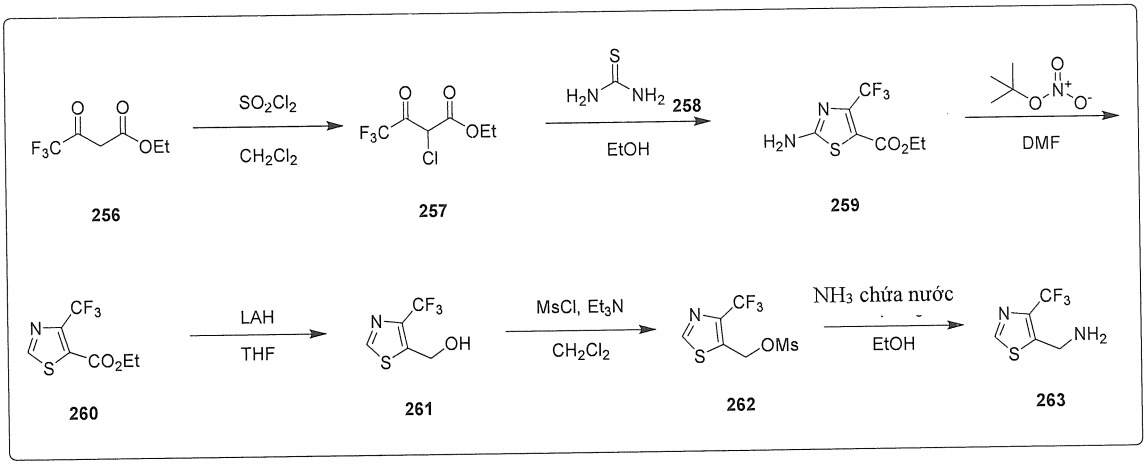
Tổng hợp (2-(triflometyl) thiazol-5-yl) metanol (253): Bổ sung lithi nhôm hydrua (126 mg, 3,33 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 2-(triflometyl) thiazol-5-carboxylat **252** (500 mg, 2,22 mmol) trong THF (25 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh đá (5 mL), sau đó là dung dịch natri hydroxit nồng độ 10%

chứa nước (3 mL), được lọc qua xelit và được rửa bằng THF (10 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **253** (300 mg, 73%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,98 (s, 1H), 5,90 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Tổng hợp (2-(triflometyl) thiazol-5-yl) metyl metansulfonat (254): Bổ sung trietyl amin (0,47 mL, 3,27 mmol), metansulfonyl clorua (0,16 mL, 2,18 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **253** (200 mg, 1,09 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **254** (200 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **LC-MS:** 24,48%; 261,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,29 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(triflometyl) thiazol-5-yl) metanamin (255): Bổ sung amoniac chứa nước (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **254** (200 mg, thô) trong EtOH (10 mL); gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ trong ống bít kín. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **255** (56 mg) dưới dạng chất rắn dính màu vàng nhạt. **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,92 (s, 1H), 6,80 (br s, 2H), 4,01 (s, 2H).

Tổng hợp (4-(triflometyl) thiazol-5-yl) metanamin (263):



Tổng hợp etyl 2-clo-4, 4, 4-triflo-3-oxobutanoat (257): Bổ sung sulfuryl clorua (5,2 mL, 65,0 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 4, 4, 4-triflo-3-oxobutanoat **256** (10 g, 54,2 mmol) trong CH_2Cl_2 (25 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không ở RT để thu được hợp chất **257** (5 g) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5). **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 5,62 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Tổng hợp etyl 2-amino-4-(triflometyl) thiazol-5-carboxylat (259): Bổ sung thioure **258** (3,3 g, 45,8 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **257** (5 g, thô) trong etanol (25 mL) trong môi trường khí trơ và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng dietyl ete (200 mL) và được rửa bằng nước (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10-15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **259** (2,7 g, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,21 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp etyl 4-(triflometyl) thiazol-5-carboxylat (260): Bổ sung *tert*-butyl nitrate (5,8 g, 56,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **259** (2,7 g, 11,25 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành

phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **260** (1,5 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,7); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** 9,41 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

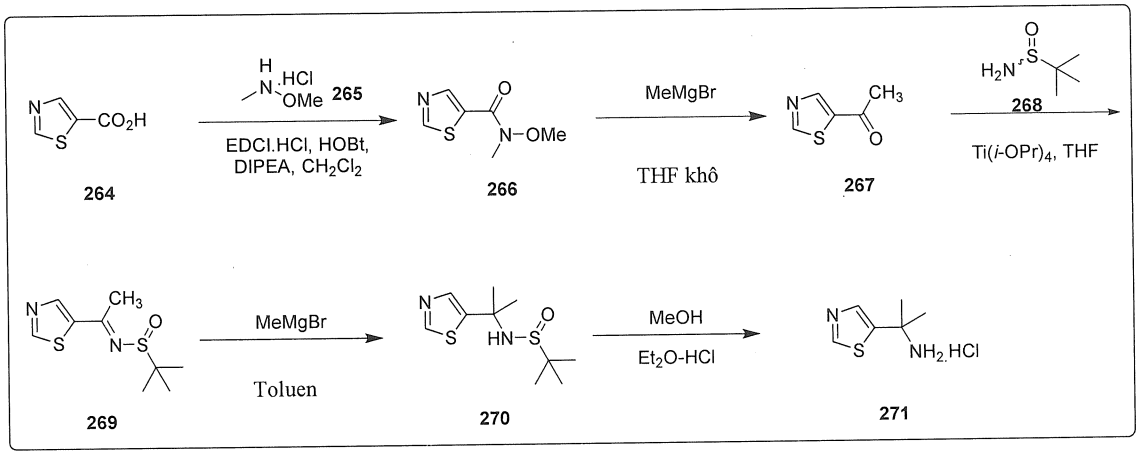
Tổng hợp (4-(triflometyl) thiazol-5-yl) metanol (261): Bổ sung lithi nhôm hydrua (169 mg, 4,44 mmol) từng phần ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **260** (500 mg, 2,22 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh đá (1 mL), sau đó là dung dịch natri hydroxit nồng độ 15% chứa nước (1,5 mL), được lọc qua xelit và được rửa bằng THF (10 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **261** (205 mg, 50%) dưới dạng chất lỏng không màu. **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,12 (s, 1H), 6,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,85-4,83 (m, 2H).

Tổng hợp (4-(triflometyl) thiazol-5-yl) metyl metansulfonat (262): Bổ sung trietyl amin (0,47 mL, 3,27 mmol), metansulfonyl clorua (0,23 mL, 2,73 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **261** (200 mg, 1,09 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), được rửa bằng nước (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **262** (210 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,29 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

Tổng hợp (4-(triflometyl) thiazol-5-yl) metanamin (263): Bổ sung amoniac chứa nước (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **262** (200 mg, 0,76 mmol) trong EtOH (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột

silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **263** (85 mg, 61%) dưới dạng chất rắn dính màu vàng nhạt. **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** 9,21 (s, 1H), 7,27 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H).

Tổng hợp 2-(thiazol-5-yl) propan-2-amin hydroclorua (270):



Tổng hợp *N*-metoxy-*N*-metylthiazol-5-carboxamit (266): Bổ sung EDCI.HCl (3,26 g, 17,04 mmol), HOBt (1 g, 7,74 mmol), *N*,*O*-dimetyl hydroxylamin hydroclorua **265** (1,81 g, 18,59 mmol) và diisopropyletylamin (13,4 mL, 77,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit thiazol-5-carboxylic **264** (2 g, 15,44 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (70 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 70 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 30-40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **266** (1,6 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** 9,32 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Tổng hợp 1-(thiazol-5-yl) etan-1-on (267): Bổ sung metyl magie bromua (4,65 mL,13,95 mmol, dung dịch nồng độ 3 M trong Et_2O) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -10°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **266** (1,6 g, 9,30 mmol) trong THF khô (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng amoni clorua bão hòa (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô

trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 25-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **267** (1 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,40 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

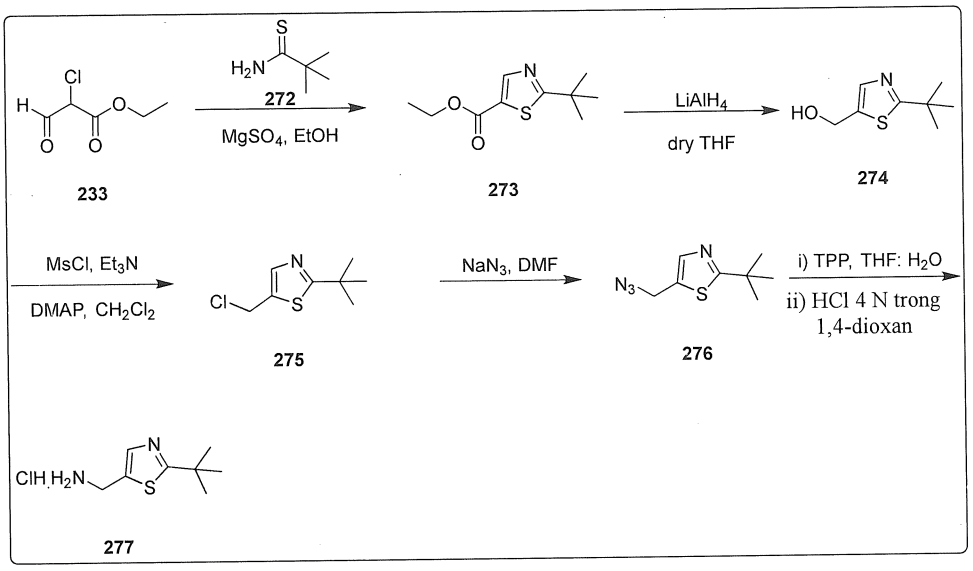
Tổng hợp 2-metyl-*N*-(1-(thiazol-5-yl) etyliden) propan-2-sulfinamit (269): Bổ sung 2-metylpropan-2-sulfinamit **268** (570 mg, 4,70 mmol) và titan (IV) isopropoxit (2,23 g, 7,87 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **267** (500 mg, 3,93 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dietyl ete (300 mL) và nước (10 mL) và khuấy trong 10 phút. Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 35-40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **269** (600 mg, 66%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,29 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Tổng hợp 2-metyl-*N*-(2-(thiazol-5-yl) propan-2-yl) propan-2-sulfinamit (270): Bổ sung metyl magie bromua (2,6 mL,7,82 mmol, dung dịch nồng độ 3 M trong Et_2O) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **269** (300 mg, 1,30 mmol) trong Toluen (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng amoni clorua bão hòa (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 60-70% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **270** (140 mg, 44%) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Tổng hợp 2-(thiazol-5-yl) propan-2-amin hydroclorua (271): Bổ sung 2 M HCl trong dietyl ete (4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **270** (100 mg, 0,40 mmol) trong MeOH (4 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản

ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, phần thô này được rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) để thu được hợp chất **271** (65 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,11 (s, 1H), 8,99 (br s, 3H), 8,04 (s, 1H), 1,78 (s, 6H).

Tổng hợp (2-(*tert*-butyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (277):



Tổng hợp etyl 2-(*tert*-butyl) thiazol-5-carboxylat (273): Bổ sung 2, 2-dimetylpropanthioamit **272** (8,73 g, 74,66 mmol) và magie sulfat khô (20 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **233** (11,2 g, 74,66 mmol) trong etanol (100 mL) trong môi trường khí argon và gia nhiệt đến hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **273** (3,7 g, 23%) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,6); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,29 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp (2-(*tert*-butyl) thiazol-5-yl) metanol (274): Bổ sung lithi nhôm hydrua (1,5 g, 40,21 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **273** (3,7 g, 20,10 mmol) trong THF khô (50 mL) trong môi

trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh đá (100 mL), được lọc qua xelit và được rửa bằng EtOAc (2 x 100 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **274** (1,7 g, 50%) dưới dạng xirô đặc màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,46 (s, 1H), 5,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H).

Tổng hợp 2-(*tert*-butyl)-5-(clometyl) thiazol (275): Bổ sung trietyl amin (2,3 mL, 19,76 mmol) và metansulfonyl clorua (1,30 mL, 15,81 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **274** (1,7 g, 13,17 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng natri cacbonat bão hòa (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **275** (2,5 g, thô) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **LC-MS:** 61,93%; 190,2 (M^++1); (cột; X-select C18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 4,43 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN: 0,8 mL/phút).

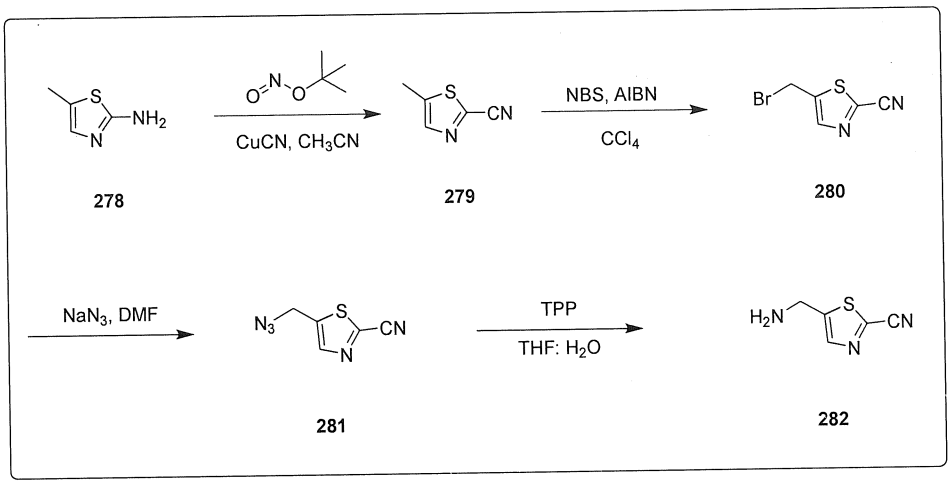
Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-(*tert*-butyl) thiazol (276): Bổ sung natri azit (1,71 g, 26,45 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **275** (2,5 g, thô) trong DMF (25 mL) trong môi trường khí trơ và được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **276** (1 g, 38%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 7,66 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(*tert*-butyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (277): Bổ sung triphenyl phosphin (2,67 g, 10,20 mmol) ở nhiệt độ 0°C từng phần trong 15 phút vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 276 (1 g, 5,10 mmol) trong THF: H_2O (4:1,

20 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Chất rắn thu được được làm khô thêm sử dụng toluen (2 x 5 mL) để thu được phần thô amin.

Hợp chất trên đây (600 mg, thô) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ, được bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng CH_2Cl_2 (10 mL), dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **277** (700 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,49 (br s, 3H), 7,75 (s, 1H), 4,25 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Tổng hợp 5-(aminometyl) thiazol-2-carbonitril (282):



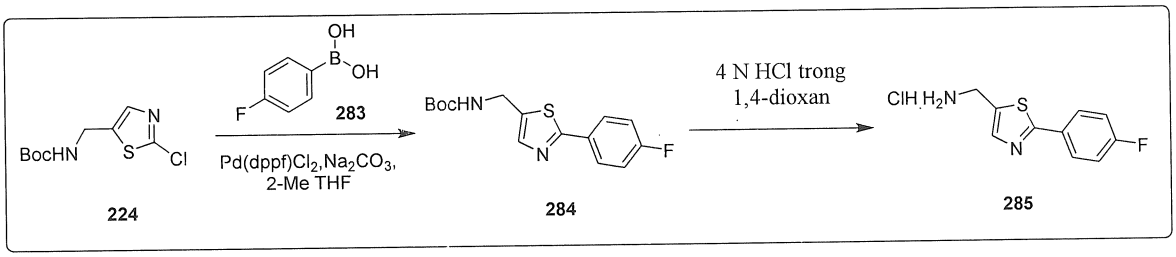
Tổng hợp 5-metylthiazol-2-carbonitril (279): Bổ sung *tert*-butyl nitrit (18 g, 17,54 mmol), đồng (I) xyanua (23,6 g, 263,51 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 5-metylthiazol-2-amin **278** (10 g, 87,71 mmol) trong CH_3CN (100 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **279** (2 g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,98 (s, 1H), 2,59 (s, 3H).

Tổng hợp 5-(bromometyl) thiazol-2-carbonitril (280): Bổ sung *N*-bromosucxinimit (3,4 g, 19,35 mmol), azobisisobutyronitril (317 mg, 1,93 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **279** (2,4 g, 19,35 mmol) trong CCl_4 (50 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **280** (2 g, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,26 (s, 1H), 5,14 (s, 2H).

Tổng hợp 5-(azidometyl) thiazol-2-carbonitril (281): Bổ sung natri azit (1,9 g, 29,55 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **280** (2 g, 9,85 mmol) trong DMF (25 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **281** (1 g, 62%) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,95 (s, 1H), 4,95 (s, 2H).

Tổng hợp 5-(aminometyl) thiazol-2-carbonitril (282): Bổ sung triphenyl phosphin (3,1 g, 12,12 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **281** (1 g, 6,06 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 20 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **282** (1 g, 62%) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 80% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,01 (s, 1H), 4,04 (s, 2H).

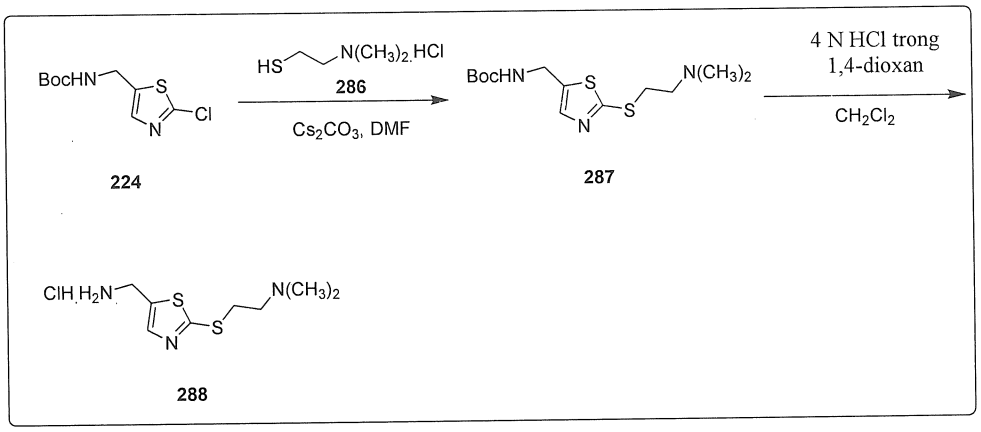
Tổng hợp (2-(4-flophenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (285):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-flophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (284): Bổ sung axit (4-flophenyl) boronic **283** (309 mg, 2,25 mmol), natri cacbonat (535 mg, 5,05 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **224** (500 mg, 2,01 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (50 mL) trong môi trường khí argon và được sục trong môi trường khí argon trong 10 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (73,5 mg, 0,10 mmol) vào dung dịch này; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **284** (160 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,94 (dd, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(4-flophenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (285): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **284** (160 mg, 0,51 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **285** (100 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu hồng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,55 (br s, 3H), 8,01-7,96 (m, 3H), 7,36 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H).

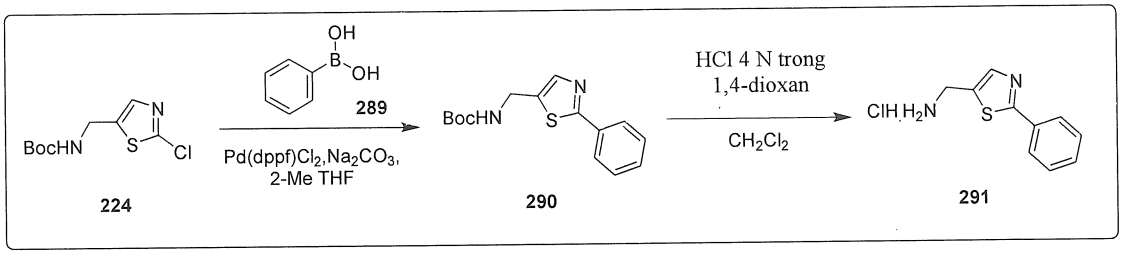
Tổng hợp 2-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) thio)-*N*, *N*-dimetyletan-1-amin hydroclorua (288):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-((2-(dimetylamino) etyl) thio) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (287): Bổ sung 2-(dimetylamino) etan-1-thiol hydroclorua 286 (1,1 g, 8,06 mmol) và xesi cacbonat (4 g, 12,09 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat 224 (1 g, 4,03 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 287 (1,1 g, 87%) dưới dạng xirô màu nâu. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,46 (s, 1H), 4,22 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp 2-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) thio)-*N*, *N*-dimetyletan-1-amin hydroclorua (288): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- dioxan (10 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **287** (1,1 g, 3,47 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL), *n*-pentan (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **288** (700 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,67 (br s, 3H), 7,83 (s, 1H), 4,23 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 6H).

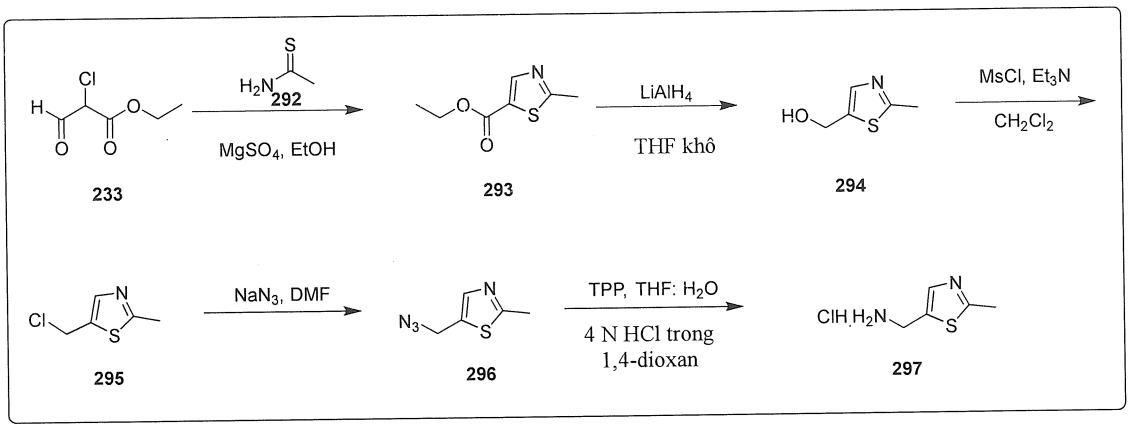
Tổng hợp (2-phenylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (291):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-phenylthiazol-5-yl) metyl) carbamat (290): Bổ sung axit phenylboronic **289** (136 mg, 1,10 mmol), natri cacbonat (265 mg, 2,50 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **224** (250 mg, 1,00 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (10 mL) trong môi trường khí argon và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (36,5 mg, 0,05 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **290** (110 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,89 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp (2-phenylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (291): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **290** (1,6 g, 5,51 mmol) trong CH_2Cl_2 (25 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **291** (1 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,25 (br s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 3H), 4,35 (q, J = 6,0 Hz, 2H).

Tổng hợp (2-metylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (297):



Tổng hợp etyl 2-metylthiazol-5-carboxylat (293): Bổ sung etanthioamit **292** (10 g, 133,33 mmol), magie sulfat khô (10 g) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 2-clo-3-oxopropanoat **233** (26 g, 173,33 mmol) trong etanol (200 mL) trong môi trường khí argon và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc (500 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 200 mL), nước muối (200 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh sử dụng 6% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **293** (8 g, 35%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 25% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,7); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** δ 8,24 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp (2-metylthiazol-5-yl) metanol (294): Bổ sung hợp chất **293** (8 g, 46,78 mmol) trong THF khô (50 mL) từng giọt trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù đang khuấy chứa lithi nhôm hydrua (3,1 g, 93,56 mmol) trong THF khô (10 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng dung dịch natri hydroxit nồng độ 15% chứa nước (10 mL), được lọc qua xelit và được rửa bằng EtOAc (3 x 100 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **294** (5 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3). **LC-MS:** 97,32%; 130,22 (M^++1); (cột; X-select CSH C18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 0,65 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN: 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 5-(clometyl)-2-metylthiazol (295): Bổ sung trietyl amin (8,3 mL, 58,13 mmol), metansulfonyl clorua (4,6 mL, 46,51 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **294** (5 g, 38,75 mmol) trong CH_2Cl_2 (150 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **295** (5 g, 87%) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **LC-MS:** 77,92%; 147,7 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,71 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

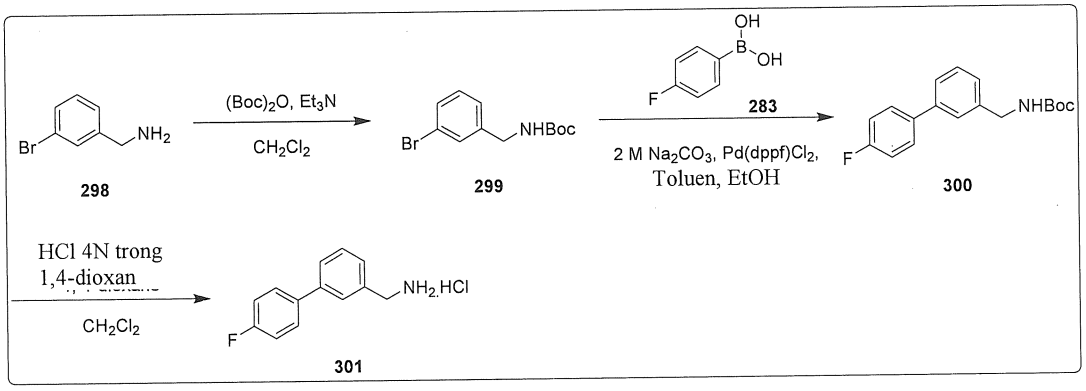
Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-metylthiazol (296): Bổ sung natri azit (2,21 g, 34,01 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **295** (5 g, 34,01 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 80°C trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **296** (2,3 g, 44%) dưới dạng xirô đặc màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,64 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

Tổng hợp (2-metylthiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (297): Bổ sung triphenyl phosphin (7,8 g, 29,87 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 296 (2,3 g, 14,93 mmol) trong THF: H_2O (5:1, 80 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (20 mL) để thu được amin (900 mg, 47%) dưới dạng xirô không màu. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2);

Hợp chất nêu trên được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), được bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C; được để ấm đến RT và được khuấy trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu

được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 mL), dietyl ete (2 mL) để thu được hợp chất **297** (1,1 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,59 (br. s, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,23 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H)

Tổng hợp (4'-flo-[1, 1'-biphenyl]-3-yl) metanamin hydroclorua (301):



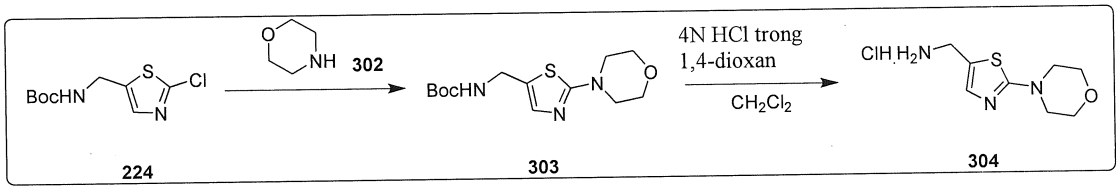
Tổng hợp *tert*-butyl (3-bromobenzyl) carbamat (299): Bổ sung trietylamin (1,16 mL, 80,59 mmol), Boc-anhydrit (5,8 mL, 26,88 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa (3-bromophenyl) metanamin **298** (5 g, 26,88 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **299** (5 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,6); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,45-7,37 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 4,12 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Tổng hợp *tert*-butyl ((4'-flo-[1, 1'-biphenyl]-3-yl) metyl) carbamat (300): Bổ sung dung dịch natri cacbonat nồng độ 2 M chứa nước (0,5 mL) và axit (4-flophenyl) boronic 283 (58 mg, 0,41 mmol) và ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl (3-bromobenzyl) carbamat 299 (100 mg, 0,34 mmol) trong hỗn hợp của toluen: EtOH (4: 1, 2,5 mL) trong môi trường khí trơ và được sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (7,6 mg, 0,01 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt đến 80°C trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, lớp

hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-8% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 300 (100 mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 7,67 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp (4'-flo-[1, 1'-biphenyl]-3-yl) metanamin hydroclorua (301): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 300 (130 mg, 0,43 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất 301 (90 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); LC-MS: 98,27%; 201,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,76 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

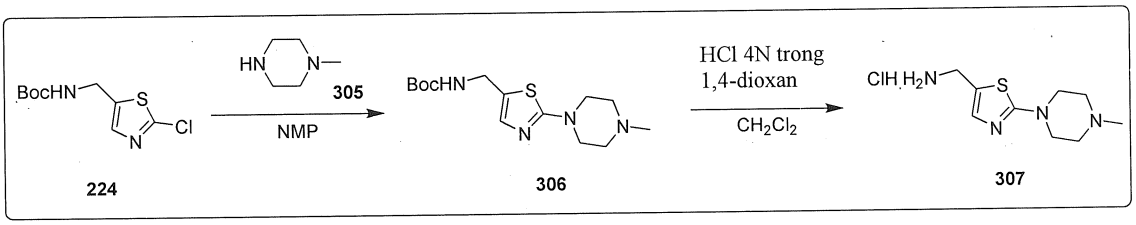
Tổng hợp (2-morpholinothiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (389):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-morpholinothiazol-5-yl) metyl) carbamat (303): Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **224** (300 mg, 1,21 mmol) trong morpholin **302** (3 mL) trong môi trường khí argon được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **303** (250 mg, 69%) dưới dạng chất bán rắn không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** 7,31 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,29-3,27 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Tổng hợp (2-morpholinothiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (304): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **303** (250 mg, 0,83 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **304** (200 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,36 (br s, 3H), 7,31 (s, 1H), 4,11 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 4H).

Tổng hợp (2-(4-metylpiperazin-1-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (307):

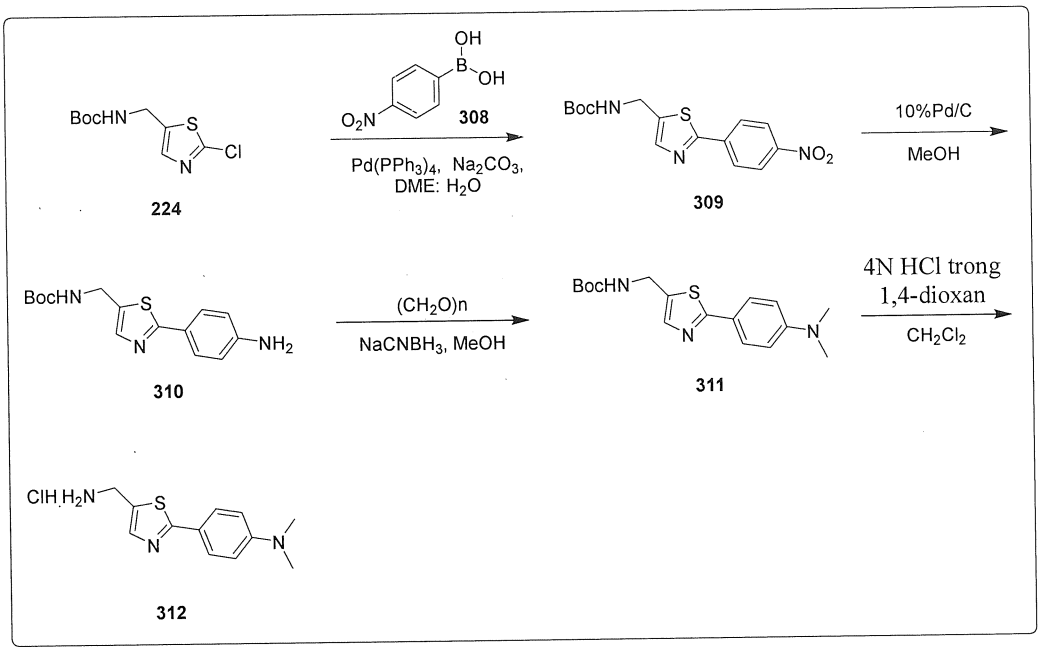


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-metylpiperazin-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (306): Dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (200 mg, 0,80 mmol) trong *N*-metyl-2-pyrolidon (5 mL) được bổ sung 1-metylpiperazin **305** (5 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí argon, được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **306** (200 mg, 80%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 7,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,35-3,31 (m, 4H), 2,39 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(4-metylpiperazin-1-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (307): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **306** (200 mg, 0,64 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường

khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **307** (240 mg, dưới dạng muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,37 (br s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 7,29 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 4H), 3,23- 3,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-*N*, *N*-dimetylanilin hydroclorua (312):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-nitrophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (309): Bổ sung natri cacbonat (1,5 g, 14,08 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (1 g, 4,02 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 20 mL) và được sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (464 mg, 0,40 mmol) và axit (4-nitrophenyl) boronic (**308**) ở RT vào dung dịch này và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc / hexan để thu được hợp chất **309** (650 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc / hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR**

(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 92,61%; 335,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,66 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

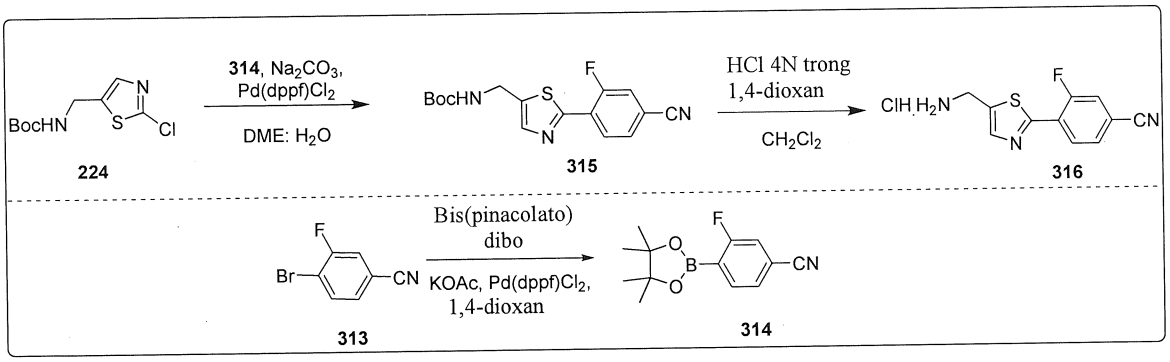
Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-aminophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (310): Bổ sung 10% Pd/C (150 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **309** (500 mg, 1,49 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng MeOH (50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng 10% EtOAc / hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **310** (350 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc / hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,64 (br s, 2H), 4,26 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); **LC-MS**: 98,14%; 305,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(dimetylamino) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (311): Bổ sung paraformaldehyt (98 mg, 3,27 mmol) và natri xyanoborohydrua (206 mg, 3,27 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **310** (200 mg, 0,65 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **311** (120 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc / hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 98,93%; 334,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT

2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-*N*, *N*-dimetylanilin hydroclorua (312): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **311** (120 mg, 0,36 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietylete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **312** (90 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,53 (br s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H); **LC-MS:** 98,98%; 233,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,51 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-3-flobenzonitril hydroclorua (316):



Tổng hợp 3-flo-4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) benzonitril (314): Bổ sung bis pinacolato dibo (28,56 g, 112,5 mmol), kali axetat (25,76 g, 262,5 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-bromo-3-flobenzonitril **313** (15 g, 75,0 mmol) trong 1,4-dioxan (200 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút; Bổ sung $Pd(dppf)_2Cl_2$ (5,5 g, 7,51 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút, gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng EtOAc (2 x 500 mL).

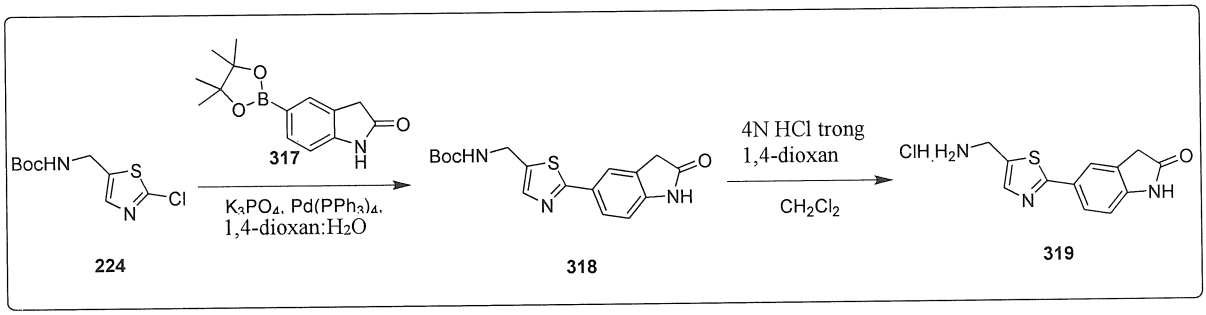
Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng H_2O (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 700 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 15-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **314** (10,2 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,82-7,75 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 1,30 (s, 12H).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-xyano-2-flophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (315): Bổ sung hợp chất **314** (10,4 g, 42,09 mmol), natri cacbonat (12 g, 113,20 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **224** (8 g, 32,16 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 100 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (2,36 g, 3,22 mmol) và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 800 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 25-30% EtOAc/ hexan và được nghiền thành bột bằng cách sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **315** (6,5 g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 11,3, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,40 (br d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS**: 94,47%; 333,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,61 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-3-flobenzonitril hydroclorua (316): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (70 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **315** (6,5 g, 19,51 mmol) trong CH_2Cl_2 (70 mL); để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **316** (4,7 g; 89% dưới dạng muối HCl) dưới dạng chất rắn

màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,60 (br s, 3H), 8,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23-8,08 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 4,42 (br s, 2H); **LC-MS**: 98,68%; 234,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,40 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) indolin-2-on hydroclorua (319):

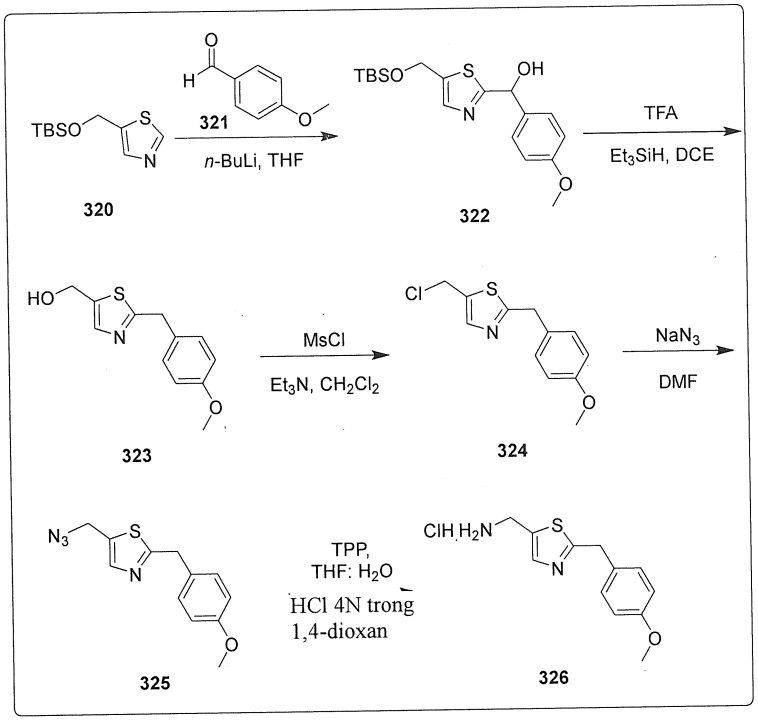


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(2-oxoindolin-5-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (318): Bổ sung 5-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) indolin-2-on **317** (1,3 g, 5,02 mmol) và kali phosphat (2,60 g, 12,26 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (1 g, 4,03 mmol) trong 1, 4-dioxan: H_2O (4: 1, 30 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí trơ trong 20 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (465 mg, 0,40 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2-4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **318** (600 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,58 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,39 (s, 9H); **LC-MS**: 91,80%; 346,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 X3,0mm,2,6um); RT 2,31 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 5-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) indolin-2-on hydroclorua (319): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **318** (600 mg, 1,74 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí

trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **319** (600 mg; thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,69 (s, 1H), 8,58 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H);

Tổng hợp (2-(4-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (326):



Tổng hợp (5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-yl) (4metoxyphenyl) metanol (322): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan, 24 mL, 39,30 mmol) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol **320** (6 g, 26,20 mmol) trong THF khô (100 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Bổ sung 4-metoxybenzaldehyt **321** (3,9 g, 28,80 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần

thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **322** (6 g, 63%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 0,88 - 0,85 (m, 9H), 0,07 (s, 6H).

Tổng hợp (2-(4-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metanol (323): Bổ sung trieythlsilan (2,65 mL, 82,19 mmol), axit trifloaxetic (6,28 mL, 82,19 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **322** (6 g, 16,43 mmol) trong 1, 2-dicloetan (30 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 60% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **323** (2,8 g, 73%) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,41 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); **LC-MS:** 90,27%; 235,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,03 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2. 5 mM Aq.NH_4OOCH; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 5-(clometyl)-2-(4-metoxybenzyl) thiazol (324): Bổ sung trietylamin (5,0 mL, 35,70 mmol), metansulfonyl clorua (1,16 mL, 14,29 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **323** (2,8 g, 11,90 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng nước (75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **324** (2,1 g) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,73 (s, 3H)

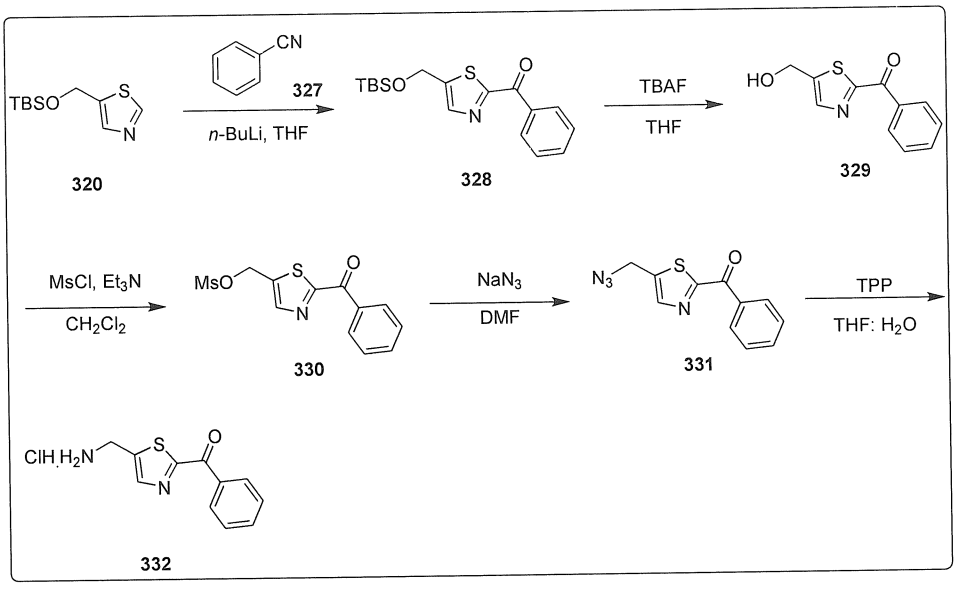
Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-(4-metoxybenzyl) thiazol (325): Bổ sung natri azit (1,61 g, 24,90 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **324** (2,1 g, thô) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp

phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **325** (1,5 g) dưới dạng chất rắn dính không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); **LC-MS:** 89,03%; 260,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,96 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (326): Bổ sung triphenyl phosphin (1,5 g, 5,76 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **325** (1,5 g, thô) trong THF: H_2O (10: 1, 22 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng; các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được amin thô (1,3 g thô).

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào amin thô nêu trên (1,3 g) trong CH_2Cl_2 (10 mL) và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng được nghiền thành bột với EtOAc (5 mL), CH_2Cl_2 (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **326** (830 mg, muối HCl nồng độ 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,33 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,33-4,11 (m, 6H), 3,73 (s, 3H)

Tổng hợp (5-(aminometyl) thiazol-2-yl) (phenyl) metanon (332):



Tổng hợp (5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-yl) (phenyl) metanon (328): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan, 0,82 mL, 1,30 mmol) từng giọt trong 5 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol **320** (200 mg, 0,87 mmol) trong THF khô (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung benzonitril **327** (180 mg, 1,74 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch HCl nồng độ 1 N chứa nước (10 mL) ở nhiệt độ -78°C và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất thô **328** (300 mg) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,76-7,69 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 6H);

Tổng hợp (5-(hydroxymetyl) thiazol-2-yl) (phenyl) metanon (329): Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch 1,0 M trong THF, 1,35 mL, 1,35 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **328** (300 mg, 0,90 mmol) trong THF (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô

được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất thô **329** (100 mg, 52% trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **LC-MS:** 99,90%; 219,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,02 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,38-8,33 (m, 2H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 5,7, 0,9 Hz, 2H).

Tổng hợp (2-benzoylthiazol-5-yl) metyl metansulfonat (330): Bổ sung trietyl amin (2,5 mL, 17,32 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **329** (100 mg, 0,45 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút. Bổ sung metansulfonyl clorua (0,13 mL, 0,08 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và nước muối (20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **330** (150 mg) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,38-8,33 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

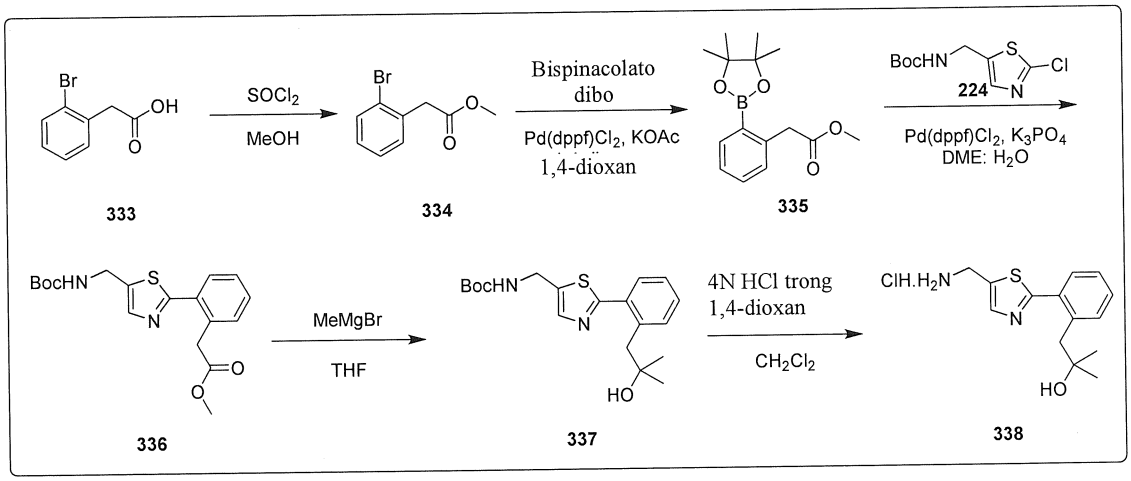
Tổng hợp (5-(azidometyl) thiazol-2-yl) (phenyl) metanon (331): Bổ sung natri azit (49 mg, 0,75 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **330** (150 mg, 0,50 mmol) trong DMF (150 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước lạnh đá (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **331** (100 mg, 89%, trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,6); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,40-8,38 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 4,94 (s, 2H). **LC-MS:** 94,73%; 244,9 (M^++1); (cột; Ascentis

Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,65 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (5-(aminometyl) thiazol-2-yl) (phenyl) metanon (332): Bổ sung triphenyl phosphin (161 mg, 0,61 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **331** (100 mg, 0,41 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 12 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 20 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, được làm khô thêm bằng cách chưng cất đồng sôi sử dụng toluen (2 x 5 mL) để thu được phần thô.

Hợp chất thô nêu trên được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (1 mL) và trong môi trường khí trơ được bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C, được để ấm đến RT và được khuấy trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần thô được rửa bằng dietyl ete (10 mL), hexan (10 mL) và được nghiền thành bột với CH_2Cl_2: hexan (4: 1, 5 mL) để thu được hợp chất **332** (100 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **LC-MS:** 30,80%; 218,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,51 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(2-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-2-metylpropan-2-ol hydroclorua (338):



Tổng hợp metyl 2-(2-bromophenyl) axetat (334): Bổ sung thionyl clorua (2,00 mL, 27,90 mmol) từng giọt ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2-(2-bromophenyl) axetic **333** (5 g, 23,25 mmol) trong MeOH (100

mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (300 mL) và độ pH được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **334** (5 g, 94%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 7,62 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 3H);

Tổng hợp metyl 2-(2-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) axetat (335): Bổ sung bispinacolato dibo (5,98 g, 23,58 mmol), kali axetat (8,30 g, 84,50 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **334** (4,5 g, 19,65 mmol) trong 1, 4-dioxan (100 mL) trong môi trường khí trơ và được sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (1,43 g, 1,96 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 5 phút, gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng 50% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 80 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-12% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **335** (3 g, 55%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,85 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,34 (s, 12H);

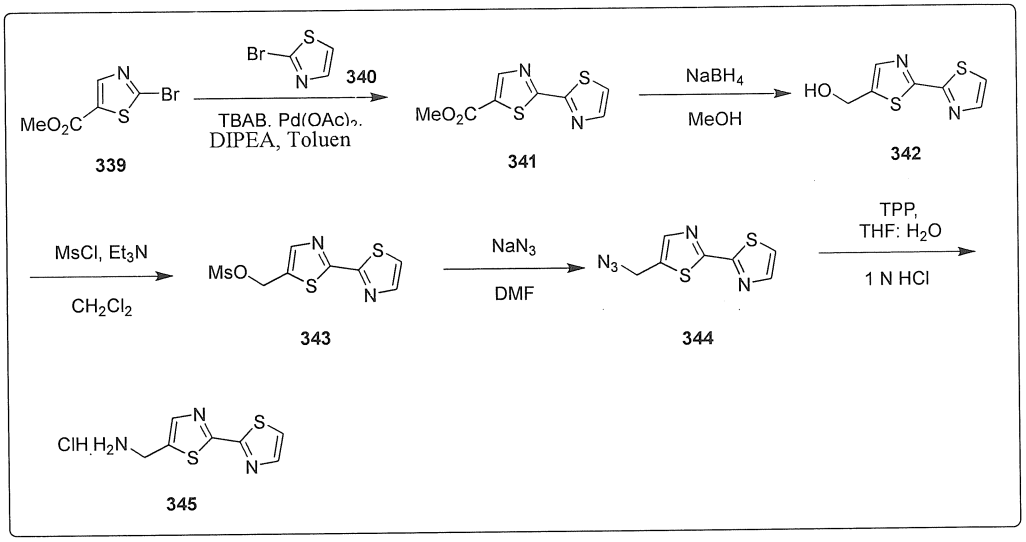
Tổng hợp metyl 2-(2-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) axetat (336): Bổ sung hợp chất **335** (1,33 g, 4,82 mmol) và kali phosphat (2,55 g, 12,06 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (1 g, 4,02 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 30 mL) trong môi trường khí trơ và được sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (294 mg, 0,40 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-15% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **336** (700 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng

nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,71-7,64 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 4,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (337): Bổ sung metylmagie bromua (5,79 mL, 17,40 mmol, dung dịch nồng độ 3 M trong dietylete) ở nhiệt độ -10°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **336** (700 mg, 1,93 mmol) trong THF khan (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước (70 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 70 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 30-40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **337** (200 mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,72 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,00 (s, 6H);

Tổng hợp 1-(2-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-2-metylpropan-2-ol hydroclorua (338): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **337** (200 mg, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **338** (160 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,45 (br s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 4,37 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 0,99 (s, 6H);

Tổng hợp [2, 2'-bithiazol]-5-ylmetanamin hydroclorua (345):



Tổng hợp metyl [2, 2'-bithiazol]-5-carboxylat (341): Bổ sung 2-bromothiazol **340** (5,9 g, 40,41 mmol), diisopropyletylamin (1,7 mL, 13,50 mmol), tetrabutylamoni bromua (2,10 g, 6,52 mmol), $Pd(OAc)_2$ (150 mg, 0,66 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 2-bromothiazol-5-carboxylat **339** (3 g, 13,51 mmol) trong Toulen (50 mL) trong môi trường khí trơ trong ống bít kín; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất thô **341** (1,5 g, thô), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5);

Tổng hợp [2, 2'-bithiazol]-5-ylmetanol (342): Bổ sung natri borohydrua (1,5 g, 39,82 mmol) từng phần trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **341** (1,5 g, 6,63 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **342** (800 mg, 30%, trong 2 bước) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 5,8, 0,9 Hz, 2H); **LC-MS:** 60,68%; 234,9 (M^++1); (cột; Ascentis

Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,44 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

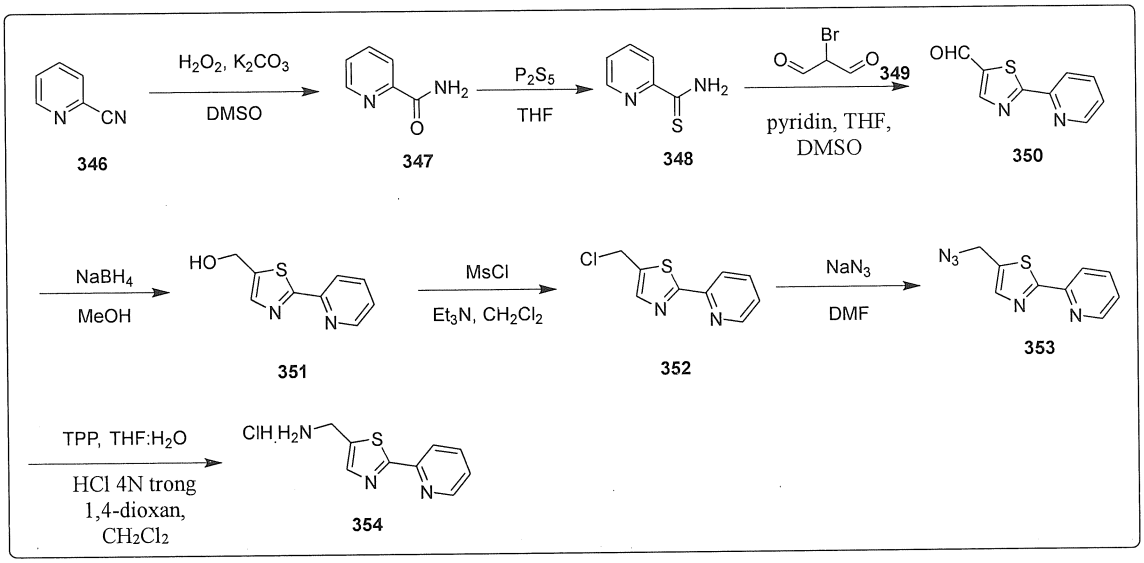
Tổng hợp [2, 2'-bithiazol]-5-ylmetyl metansulfonat (343): Bổ sung trietyl amin (1,73 mL, 12,12 mmol) và metansulfonyl clorua (0,13 mL, 0,08 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **342** (800 mg, 4,04 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL) Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **343** (1,1 g, 99%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,02-7,99 (m, 2H), 7,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); **LC-MS** 88,94%; 278,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,26 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5-(azidometyl)-2, 2'-bithiazol (344): Bổ sung natri azit (778 mg, 11,95 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **343** (1,1 g, 3,98 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL) Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **344** (600 mg, 67%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H); **LC-MS:** 88,41%; 223,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,20 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp [2, 2'-bithiazol]-5-ylmetanamin hydroclorua (345): Bổ sung triphenyl phosphin (846 mg, 3,22 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **344** (600 mg, 2,69 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 1 N. Lớp chứa nước được rửa bằng EtOAc (2 x 25 mL).

Lớp chứa nước được cô trong chân không và được làm khô thêm bằng cách chưng cất đồng sôi sử dụng toluen (10 mL) để thu được hợp chất **345** (600 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2).

Tổng hợp (2-(pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (354):



Tổng hợp picolinamit (347): Bổ sung kali cacbonat (39,8 g, 288,35 mmmol) sau đó là bổ sung từ từ 30% H_2O_2 (300 mL, 10 thể tích) trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa picolinonitril 346 (30 g, 296,91 mmol) trong DMSO (300 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200 mL) và được rửa bằng nước (2 x 100 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (4 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô 347 (45 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2).

Tổng hợp pyridin-2-carbothioamit (348): Bổ sung P_2S_5 (81,97 g, 368,85 mmol) ở nhiệt độ 0°C, RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **347** (45 g, 368,45 mmol) trong THF (500 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 80 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết

hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **348** (13 g, 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8). **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,17 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,50 (td J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H).

Tổng hợp 2-(pyridin-2-yl) thiazol-5-carbaldehyt (350): Hỗn hợp của hợp chất **348** (6 g, 43,41 mmol) và pyridin (12 mL) trong THF (120 mL) được gia nhiệt đến 50°C trong 15 phút, được bổ sung 2-bromomalonaldehyt **349** (9,2 g, 60,92 mmol), được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **350** dưới dạng chất rắn màu nâu. **TLC**: 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3). **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H); **LC-MS:** 94,69%; 190,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,93 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metanol (351): Bổ sung natri borohydrua (600 mg, 15,78 mmol) từng phần trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **350** (1,5 g, 7,81 mmol) trong MeOH (50 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **351** (1 g, 30%, trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC**: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 8,65-8,58 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,80 (s,

1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 5,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 99,64%; 192,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,47 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5-(clometyl)-2-(pyridin-2-yl) thiazol (352): Bổ sung trietylamin (1,46 mL, 10,41 mmol), metansulfonyl clorua (712 mg, 6,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **351** (1,0 g, 5,20 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 50 mL), nước muối (50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **352** (900 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,70-8,60 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 5,17 (d, J = 0,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,86%; 210,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,27 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

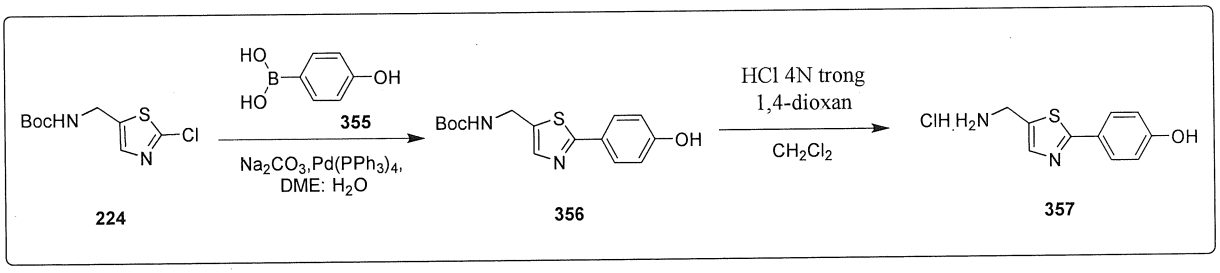
Tổng hợp 5-(azidometyl)-2-(pyridin-2-yl) thiazol (353): Bổ sung natri azit (557 mg, 8,56 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **352** (900 mg, 4,28 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (2 x 75 mL) được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **353** (850 mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,66-8,61 (m, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 4,80 (s, 2H); **LC-MS:** 96,94%; 217,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,21 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (354): Bổ sung triphenyl phosphin (1,23 g, 4,69 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy

chứa hợp chất **353** (850 mg, 3,91 mmol) trong THF: H_2O (15: 5, 25 mL); được để ấm đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng; các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô amin (1,02 g thô). **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1);

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào amin thô nêu trên (1,02 g) trong CH_2Cl_2 (50 mL) và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 50 mL), CH_2Cl_2 (2 x 60 mL), EtOAc (2 x 50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **354** (850 mg, 96%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt hút ẩm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 8,65 (br s, 3H), 8,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,69-7,46 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H); **LC-MS:** 86,55%; 191,8 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,09 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN: 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenol hydroclorua (357):

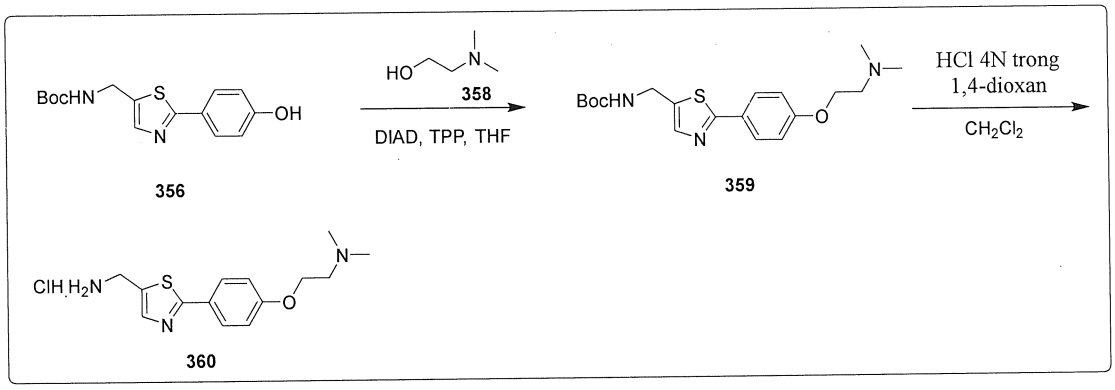


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (356): Bổ sung natri cacbonat (640 mg, 6,03 mmol) và axit (4-hydroxyphenyl) boronic **355** (416 mg, 3,01 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (500 mg, 2,01 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 20 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút trong ống bít kín. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (231 mg, 0,20 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng nước (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc

ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **356** (250 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 9,92 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenol hydroclorua (357): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- Dioxan (1,25 mL, 4,90 mmol) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **356** (150 mg, 0,49 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL); để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **357** (110 mg, 93%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,07 (br s, 1H), 8,51 (br s, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 5,4 Hz, 2H).

Tổng hợp 2-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetyletan-1-amin hydroclorua (360):

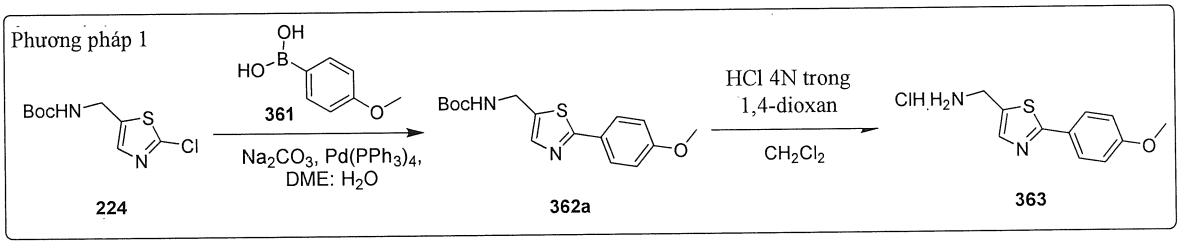


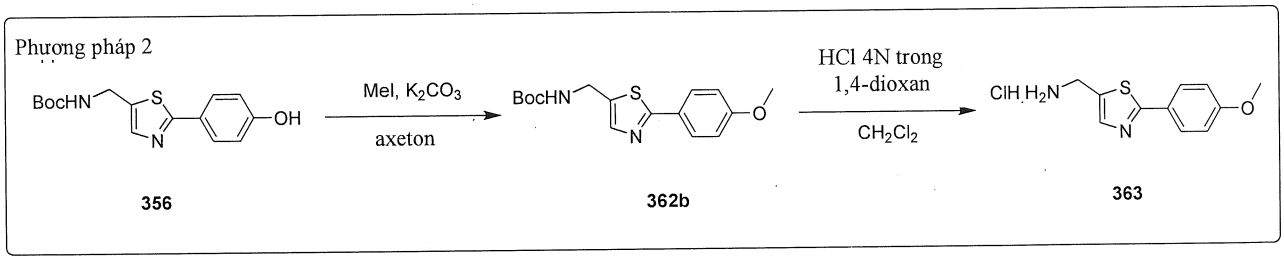
Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(2-(dimetylamino) etoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (359): Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (198 mg, 0,98 mmol) và triphenyl phosphin (256 mg, 0,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (100 mg, 0,32 mmol) và 2-(dimetylamino) etan-1-ol **358** (43 mg, 0,49 mmol) trong THF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng nước (2 x 50 mL). Chất chiết

hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **359** (60 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,91 (br s, 2H), 2,42 (br s, 6H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp 2-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetyletan-1-amin hydroclorua (360): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- Dioxan (0,4 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **359** (60 mg, 0,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **360** (45 mg, 90%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 94,06%; 277,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,42 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-metoxyphenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (363):





Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-metoxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (362a): Bổ sung natri cacbonat (464 mg, 0,40 mmol) và axit (4-metoxyphenyl) boronic **361** (734 mg, 4,82 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-

clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (1 g, 4,02 mmol) trong DMF: H_2O (4: 1, 20 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (464 mg, 0,40 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng nước (75 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **362a** (700 mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

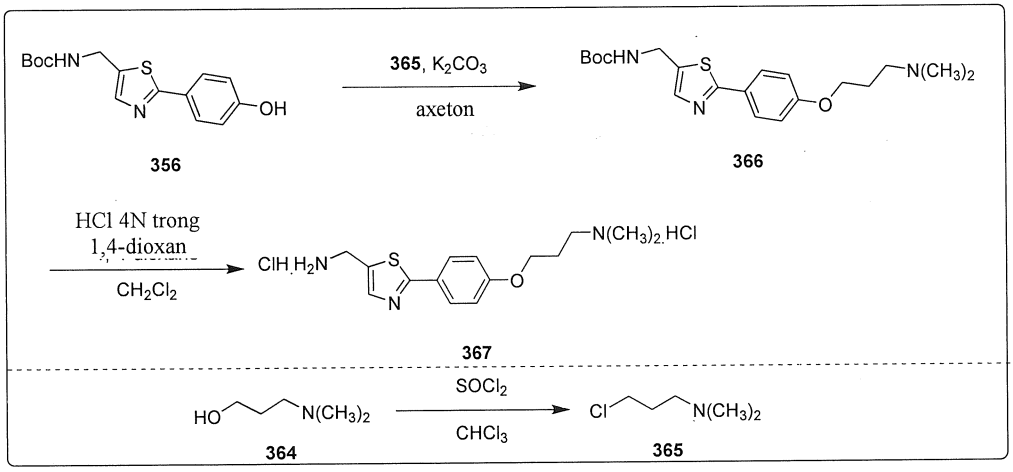
Tổng hợp (2-(4-metoxyphenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (363): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **362a** (700 mg, 2,18 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **363** (550 mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,52 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-metoxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (362b): Bổ sung kali cacbonat (203 mg, 1,47 mmol) và metyl iodua (0,09 mL, 1,47 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (150 mg, 0,49 mmol) trong axeton (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **362b** (105 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6,**

400 MHz): δ 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(4-metoxyphenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (363): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- Dioxan (0,78 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **362b** (100 mg, 0,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **363** (65 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** δ 8,49 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,32 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetylpropan-1-amin hydroclorua (367):



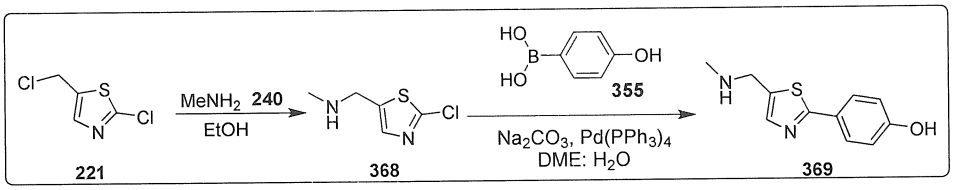
Tổng hợp 3-clo-*N*, *N*-dimetylpropan-1-amin (365): Bổ sung thionyl clorua (4,22 mL, 58,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(dimetylamino) propan-1-ol **364** (2,0 g, 1,94 mmol) trong $CHCl_3$ (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 30 mL) để thu được hợp chất **365** (2,5 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*:

0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,97 (br s, 1H), 3,74 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,20-2,12 (m, 2H).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(dimetylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (366): Bổ sung kali cacbonat (541 mg, 3,91 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **356** (400 mg, 1,30 mmol) và hợp chất **365** (411 mg, 2,61 mmol) trong axeton (20 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **366** (350 mg, 68%) dưới dạng chất rắn dính màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetylpropan-1-amin hydroclorua (367): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **366** (350 mg, 0,89 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **367** (300 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,86 (br s, 1H), 8,65 (br s, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,31 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 2H).

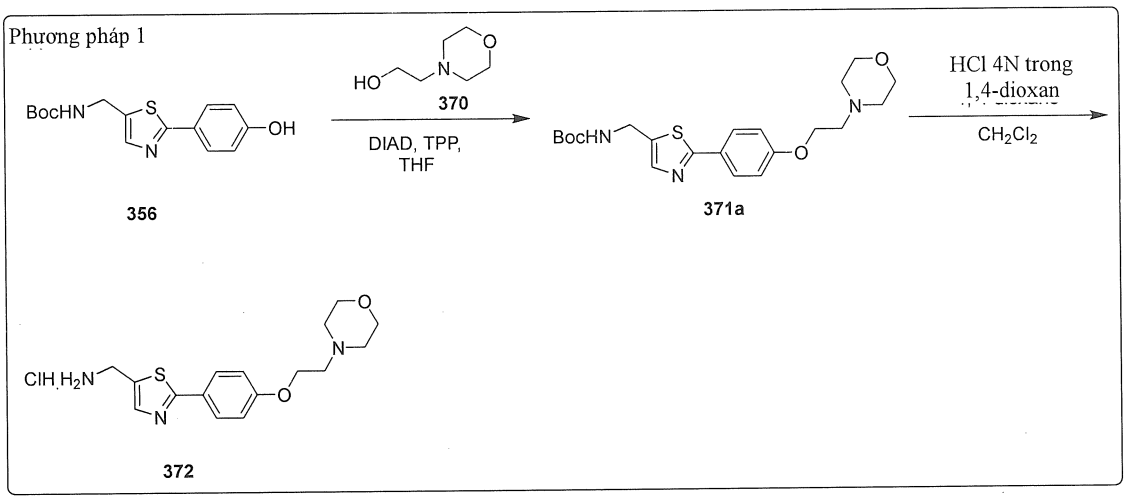
Tổng hợp 4-(5-((metylamino) metyl) thiazol-2-yl) phenol (369):

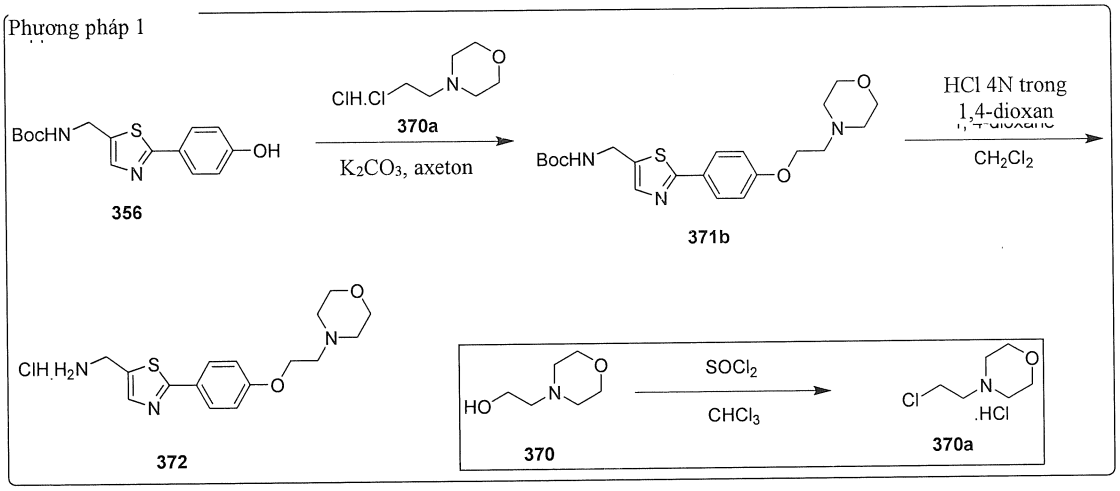


Tổng hợp 1-(2-clothiazol-5-yl)-*N*-metylmetanamin (368): Bổ sung metyl amin **240** (2 M trong THF, 1,8 mL, 14,28 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-clo-5-(clometyl) thiazol **221** (2 g, 11,90 mmol) trong EtOH (15 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **368** (600 mg, 31%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,57 (s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,17 (s, 3H).

Tổng hợp 4-(5-((metylamino) metyl) thiazol-2-yl) phenol (369): Bổ sung axit (4-hydroxyphenyl) boronic **355** (170 mg, 1,923 mmol), natri cacbonat (342 mg, 3,70 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 1-(2-clothiazol-5-yl)-*N*-metylmetanamin **368** (200 mg, 1,23 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 15 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (142 mg, 0,12 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **369** (70 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 9,96 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,08 (br s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,17 (s, 3H).

Tổng hợp (2-(4-(2-morpholinoetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (372):





Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(2-morpholinoetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (371a): Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (495 mg, 2,45 mmol) và triphenyl phosphin (642 mg, 2,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (250 mg, 0,81 mmol) trong THF (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút. Bổ sung 2-morpholinoetan-1-ol **370** (128 mg, 0,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng nước (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **371a** (170 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H),

4,29 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52-2,42 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(4-(2-morpholinoetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (372): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- Dioxan (1 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **371a** (170 mg, 0,40 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **372** (100 mg, 56%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,56 (br s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,00- 3,94 (m, 2H), 3,85 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,50 -3,47 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H).

Tổng hợp (2-(4-(2-morpholinoetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (372): Phương pháp 2

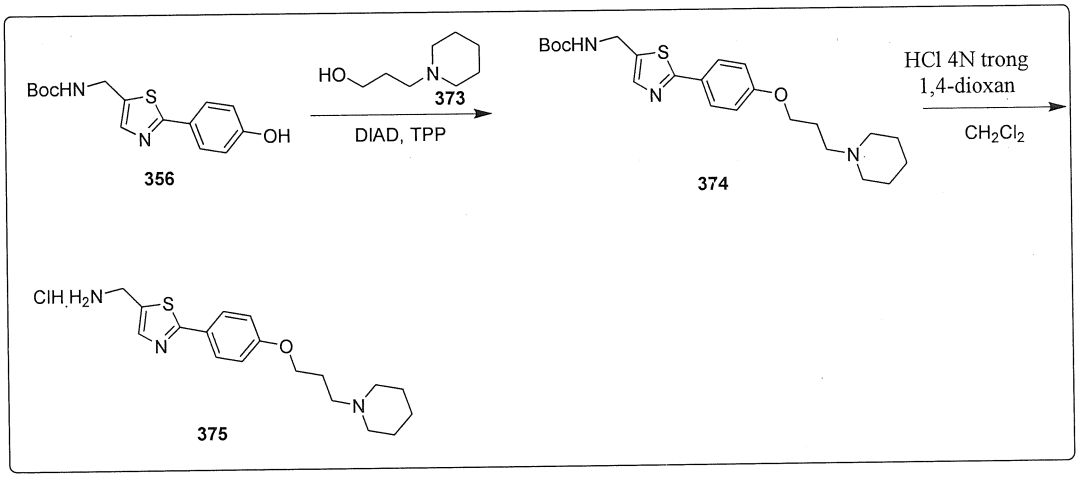
Tổng hợp 4-(2-cloetyl) morpholin hydroclorua (370a): Bổ sung thionyl clorua (6,88 mL, 69,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(dimetylamino) propan-1-ol **370** (3,0 g, 23,07 mmol) trong $CHCl_3$ (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 30 mL) để thu được hợp chất **370a** (3 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 11,65 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,22-3,03 (m, 2H).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(2-morpholinoetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (371b): Bổ sung kali cacbonat (203 mg, 2,45 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (150 mg, 0,49 mmol) và 4-(2-cloetyl) morpholin hydroclorua **370a** (145 mg, 0,98 mmol) trong axeton (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70-80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các

chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **371b** (175 mg, 85%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 3% MeOH/ CH_2Cl_2(R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,29 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52-2,42 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(4-(2-morpholinoetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (372): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- Dioxan (5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **371b** (175 mg, 0,40 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **372** (155 mg, 95%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,56 (br s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,00- 3,94 (m, 2H), 3,85 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,50 -3,47 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H).

Tổng hợp (2-(4-(3-(piperidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (375):

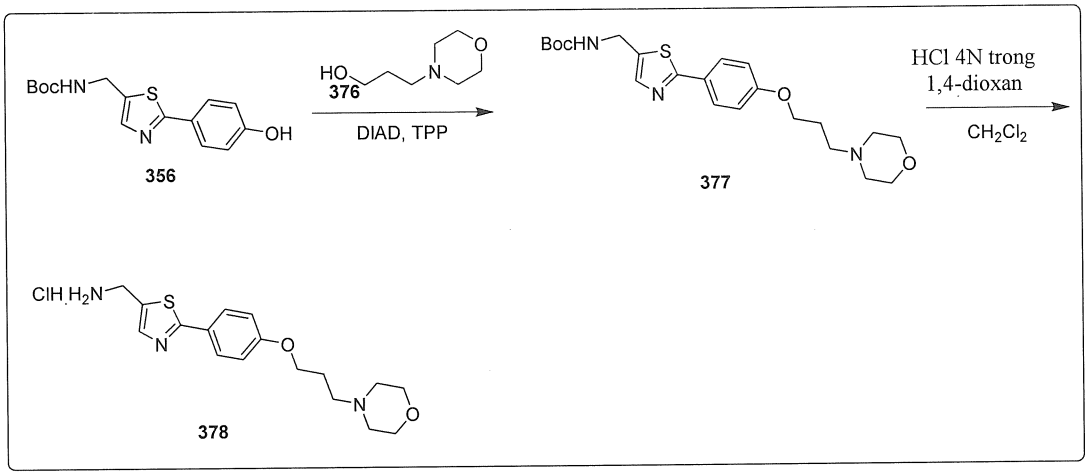


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(piperidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (374): Bổ sung triphenylphosphin (256 mg, 0,98 mmol), DIAD (198 mg, 0,98 mmol) và 3-(piperidin-1-yl) propan-1-ol **373** (112 mg, 0,78 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (200 mg, 0,65 mmol) trong dietyl ete (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 + 5 mL amoniac chứa nước để thu được hợp chất **374** (280 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):**δ 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45-2,19 (m, 6H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,25-1,11 (m, 2H); **LC-MS**: 98,75%; 432,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,94 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-(3-(piperidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (375): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **374** (270 mg, 0,62 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL), pentan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **375** (190 mg; 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ** 10,20 (br s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 6H); **LC-MS**: 99,67%; 332,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,05 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-(3-morpholinopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin

hydroclorua (378):

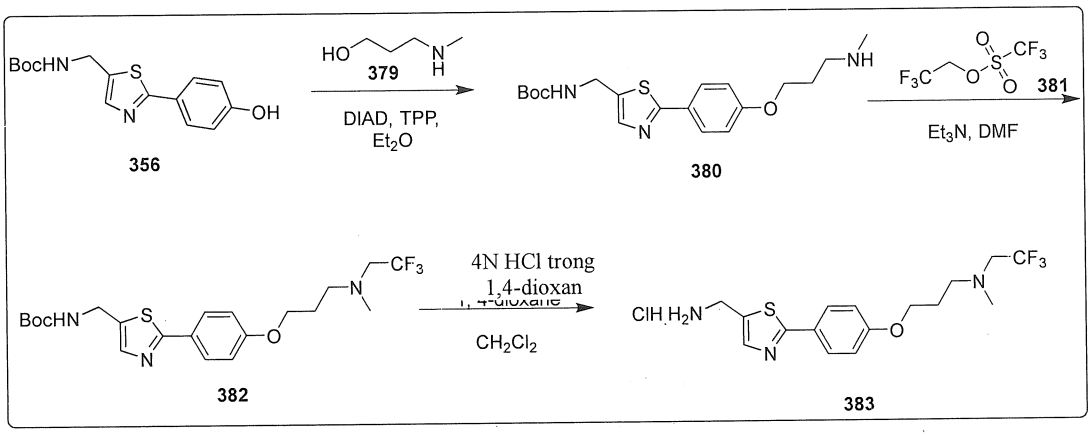


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-morpholinopropoxy)phenyl) thiazol-5-yl)metyl) carbamat (377): Bổ sung triphenyl phosphin (342 mg, 1,30 mmol), DIAD (258 mg, 1,30 mmol) và 3-morpholinopropan-1-ol **376** (0,13 mL, 0,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (200 mg, 0,65 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô để thu được thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 100% EtOAc để thu được hợp chất **377** (250 mg thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 100% EtOAc (R_f: 0,2). **LC-MS**: 66,02%; 434,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,87 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-(3-morpholinopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (378): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **377** (250 mg, 0,57 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (20 mL), EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **378** (125 mg; 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-**

d$_6$): δ 9,29 (br s, 1H), 8,98-8,89 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,11-3,99 (m, 4H), 3,60-3,53 (m, 8H), 1,94-1,86 (m, 2H); **LC-MS**: 96,49%; 334 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0mm, 2,6 um); RT 1,51 phút. 2,5mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: CAN + 5% 2,5mM NH_4OOCH trong nước; 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*-metyl-N-(2, 2, 2-trifloetyl) propan-1-amin hydroclorua (383):



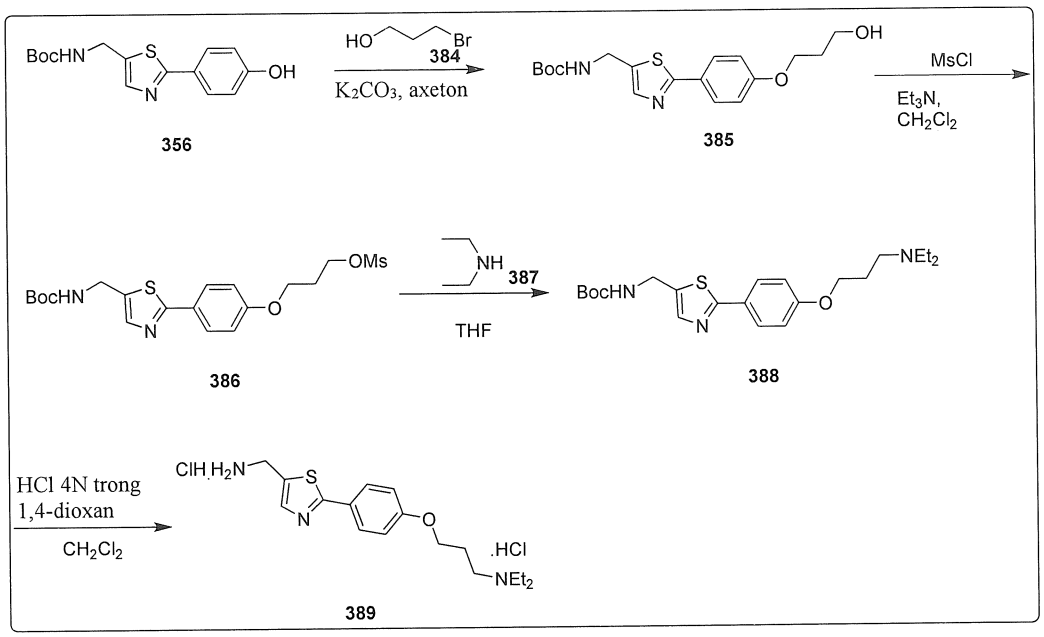
Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(metylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (380): Bổ sung triphenyl phosphin (2,56 g, 9,80 mmol), 3-(metylamino) propan-1-ol **379** (0,36 mL, 3,92 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (1,98 g, 9,80 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (1 g, 3,26 mmol) trong dietyl ete khô (50 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 15% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **380** (600 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 93,67%; 378,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(metyl(2, 2, 2-trifloetyl) amino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (382): Bổ sung trietylamin (0,44 mL, 3,18

mmol), 2, 2, 2-trifloetyl triflometansulfonat 381 (0,22 mL, 1,59 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-(3-(metylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat 380 (400 mg, 1,06 mmol) trong DMF (8 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng bằng EtOAc (2 x 80 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 382 (200 mg, 41%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8). LC-MS: 88,52%; 181,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*-metyl-N-(2, 2, 2-trifloetyl) propan-1-amin hydroclorua (383): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **382** (100 mg, 0,21 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **383** (70 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **LC-MS:** 99,39%; 360,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,57 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dietylpropan-1- amin hydroclorua (389):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-hydroxypropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (385): Bổ sung kali cacbonat (676 mg, 4,90 mmol), 3-bromopropan-1-ol **384** (0,22 mL, 2,45 mmol) và ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (500 mg, 1,63 mmol) trong axeton (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **385** (400 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 60% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2). ^{1}H NMR (500 MHz, **DMSO-*d*$_6$**): δ 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 95,79%; 365,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,24 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat (386): Bổ sung trietylamin (0,23 mL, 1,64 mmol), metansulfonyl clorua (0,07 mL, 0,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **385** (300 mg, 0,82 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí

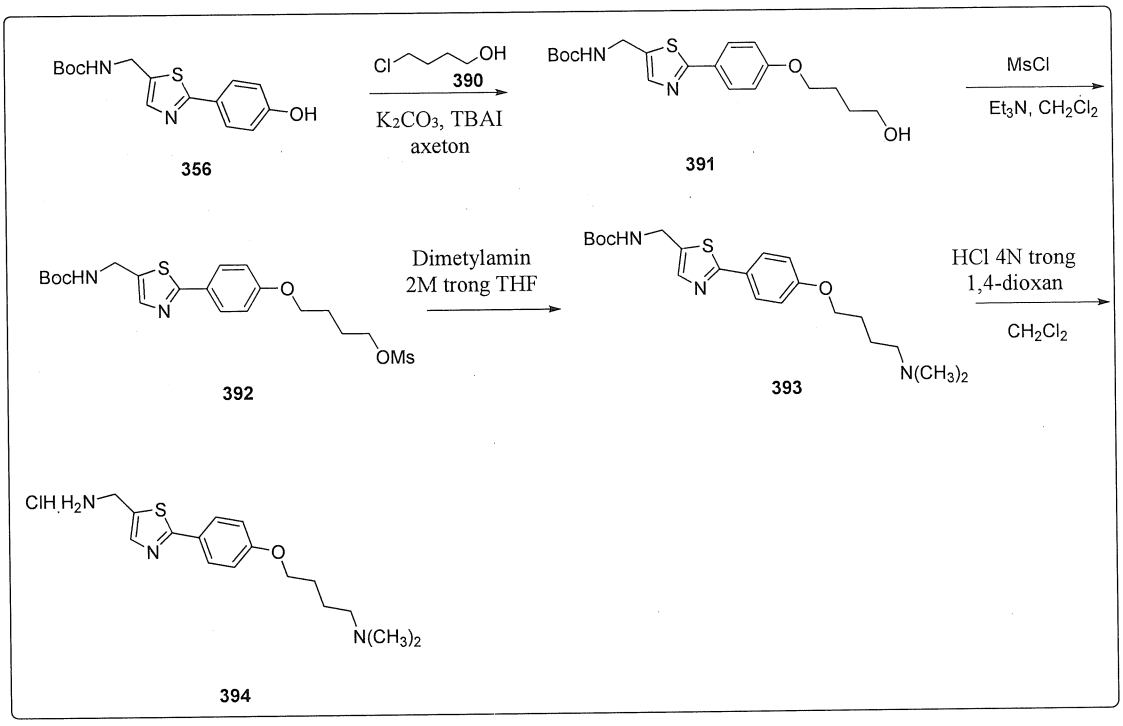
trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **386** (350 mg, 96%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 60% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,6); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 97,12%; 443,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,50 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(dietylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (388): Bổ sung dietylamin **387** (0,41 mL, 3,96 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **386** (350 mg, 0,79 mmol) trong THF (5 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **388** (220 mg, 66%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):** δ 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,78 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); **LC-MS:** 96,43%; 420,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,94 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dietylpropan-1- amin dihydroclorua (389): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **388** (300 mg, 0,71 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ

trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **389** (200 mg, 79%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (br s, 1H), 8,58 (br s, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22-3,04 (m, 6H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 6H); **LC-MS:** 98,14%; 320,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,03 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-N, N-dimetylbutan-1-amin hydroclorua (394):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-hydroxybutoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (391): Bổ sung kali cacbonat (81 mg, 0,58 mmol), TBAI (7,2 mg, 0,019 mmol) và 4Clobutanol **390** (0,49 mL, 4,90 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (60 mg, 0,19 mmol) trong axeton (5 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng CH_2Cl_2 (40 mL). Dịch lọc được cô

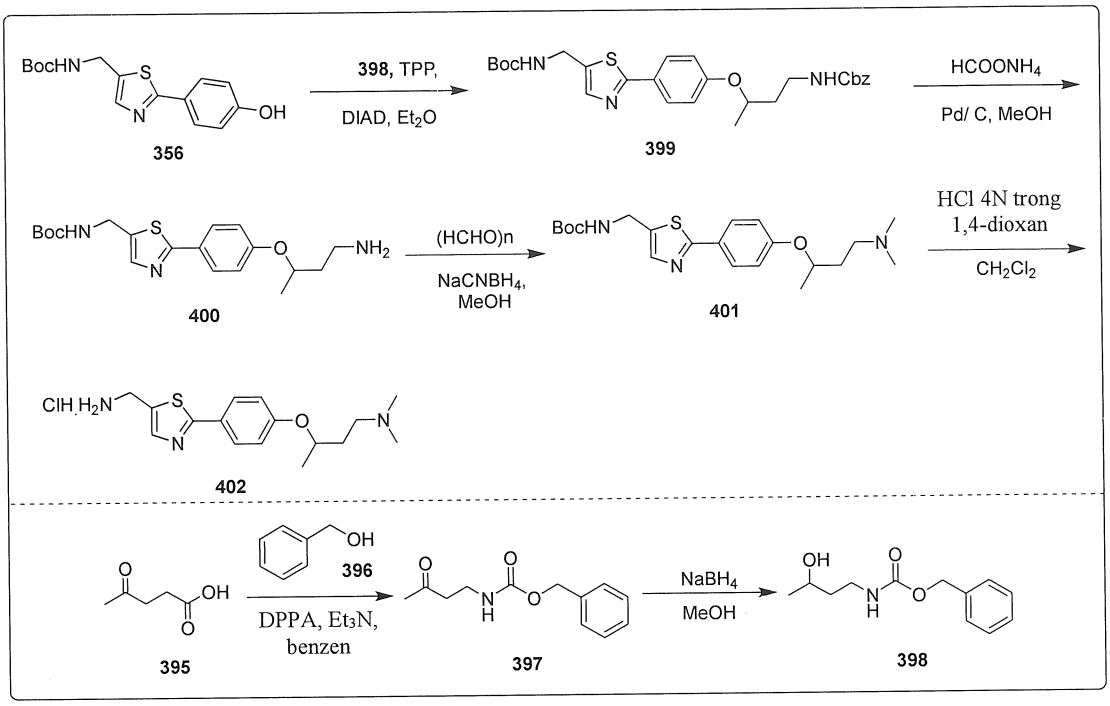
trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan; để thu được hợp chất **391** (40 mg, 54%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **LC-MS:** 99,31%; 379,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,29 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) butyl metansulfonat (392): Bổ sung trietylamin (106 mg, 1,05 mmol), metansulfonyl clorua (90 mg, 0,79 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **391** (200 mg, 0,52 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 mL) và nước (30 mL); được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **392** (220 mg, 91%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **LC-MS:** 97,66%; 457,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,56 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(dimetylamino) butoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (393): Bổ sung dimetylamin 2 M trong THF (3 mL) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **392** (220 mg, thô 0,48 mmol)) trong THF (2 mL) trong ống bít kín và gia nhiệt đến 60°C trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **393** (180 mg, 84%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 98,90%; 406,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,92 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetylbutan-1-amin hydroclorua (394): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (6 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **393** (230 mg, 0,56 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **394** (135 mg; 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,41 (br s, 1H), 8,54 (br s, 3H), 7,95-7,84 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 2H), 4,32 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,89-1,74 (m, 4H);

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetylbutan-1-amin hydroclorua (402):



Tổng hợp benzyl (3-oxobutyl) carbamat (397): Bổ sung diphenyl phosphonic azit (8,30 g, 30,17 mmol) và trietylamin (4,4 mL, 30,17 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa axit 4-oxopentanoic **395** (3,5 g, 30,15 mmol) trong benzen (50 mL); gia nhiệt đến 50°C trong 30 phút. Bổ sung rượu benzylic **396** (4,8 g, 45,26 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch axit xitric nồng độ 5% (50 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL), nước (50 mL), nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **397** (3 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,40-7,27 (m, 5H), 7,20 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H); **LC-MS:** 80,94%; 222,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp benzyl (3-hydroxybutyl) carbamat (398): Bổ sung natri borohydrua (687 mg, 18,09 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa benzyl (3-oxobutyl) carbamat 397 (2 g, 9,05) trong MeOH (50 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô 398 (1,8 g, 90%) dưới dạng chất lỏng không màu. TLC: 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,41-7,27 (m, 5H), 7,15 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,41 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,04 (d, J = 5,8 Hz, 3H); LC-MS: 96,96%; 223,7 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,99 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((4-(((benzyloxy) cacbonyl) amino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (399): Bổ sung triphenylphosphin (7,1 g, 26,91 mmol), DIAD (5,4 g, 26,91 mmol) và benzyl (3-hydroxybutyl) carbamat **356** (2,74 g, 8,97 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **398** (2 g, 8,97 mmol) trong dietyl ete (50 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20-50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **399** (1,2 g, thô) dưới dạng chất rắn dính màu nâu. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS**: 67,64%; 512,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,87 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((4-aminobutan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (400): Bổ sung 10% Pd/C (50% ướt, 600 mg), amoni format (2,95 g, 46,96 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-((4-(((benzyloxy) cacbonyl) amino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat 399 (600 mg, 1,17 mmol) trong MeOH (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản

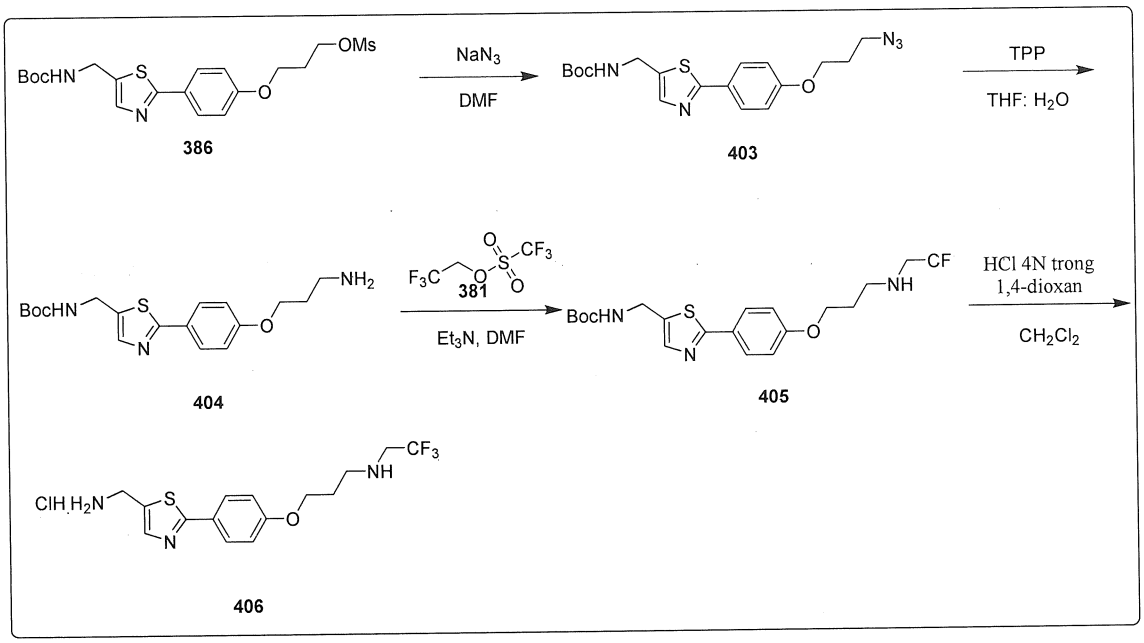
ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit được rửa bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (20 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua silicagel (lỗ 100-200) sắc ký cột sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 400 (120 mg, 30%) dưới dạng chất lỏng không màu. TLC: 15% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 3H); LC-MS: 96,47%; 378,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,90 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((4-(dimetylamino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (401): Bổ sung paraformaldehyt (143 mg, 4,77 mmol) và natri xyanoborohydrua (150 mg, 2,39 mmol) từng phần trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-((4-aminobutan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **400** (180 mg, 0,47 mmol) trong MeOH (25 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (50 mL), được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (5% amoniac chứa nước) để thu được hợp chất **401** (90 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **LC-MS:** 54,78%; 406,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,92 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dimetylbutan-1-amin hydroclorua (402): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-((4-

(dimetylamino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **401** (90 mg, 0,22 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **402** (70 mg; muối HCl) dưới dạng chất rắn dính màu vàng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **LC-MS**: 79,21%; 306,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,03 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*-(2, 2, 2-trifloetyl) propan-1-amin hydroclorua (406):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-azidopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (403): Bổ sung natri azit (441 mg, 6,70 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 4 3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat **386** (1 g, 2,26 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với dietylete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **403** (900 mg, 68%) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** 3% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t,

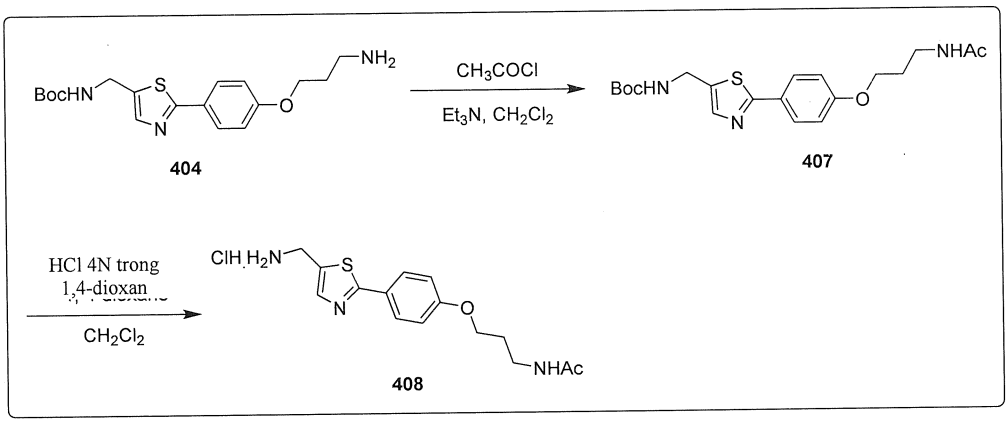
J = 5,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 96,94%; 390,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,82 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-aminopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (404): Bổ sung triphenyl phosphin (606 mg, 2,31 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **403** (900 mg, thô) trong THF: H_2O (4: 1, 12,5 mL) và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (10 mL amoniac chứa nước) để thu được hợp chất **404** (530 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,42 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 99,67%; 364,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-((2, 2, 2-trifloetyl) amino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (405): Bổ sung trietylamin (0,46 mL, 3,30 mmol), 2, 2, 2-trifloetyl triflometansulfonat (0,47 mL, 3,30 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **404** (400 mg, 1,10 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 80 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **405** (300 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,7). **LC-MS:** 98,65%; 446,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*-(2, 2, 2-trifloetyl) propan-1-amin hydroclorua (406): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **405** (300 mg, 0,67 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **406** (230 mg, 89%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu nâu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,15 (br, 2H), 8,56 (br s, 3H), 7,94-7,81 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,32 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H); **LC-MS:** 98,51%; 346,0 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,97 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước: 5% ACN; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) axetamit hydroclorua (408):

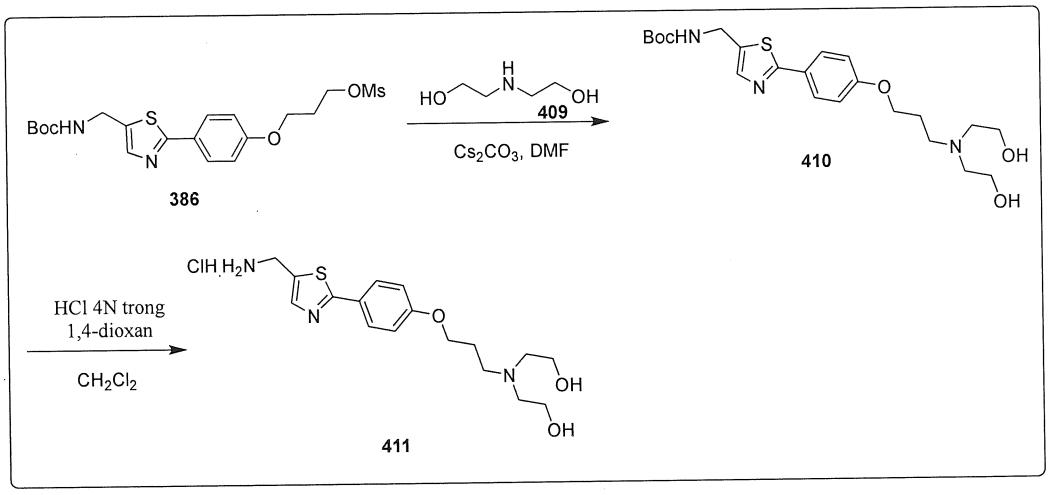


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-axetamidopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (407): Bổ sung trietylamin (0,25 mL, 1,70 mmol), axetylclorua (0,053 mL, 0,75 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-(3-aminopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **404** (250 mg, 0,68 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), được rửa bằng nước (75 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được thô mà được nghiền thành bột với 10% EtOAc/ hexan (10 mL), dietylete (5 mL) và được làm

khô trong chân không để thu được hợp chất **407** (220 mg, 79%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,11-8,02 (m, 0,6H), 7,90 (t, J = 4,6 Hz, 0,4H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 3,5H), 1,80 (s, 1,5H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 98,81%; 406,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,18 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *N*-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) axetamit hydroclorua (408): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **407** (210 mg, 0,48 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 50 mL), *n*-hexan (25 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **408** (160 mg, 91%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,52 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,29-3,14 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,80 (s, 3H);

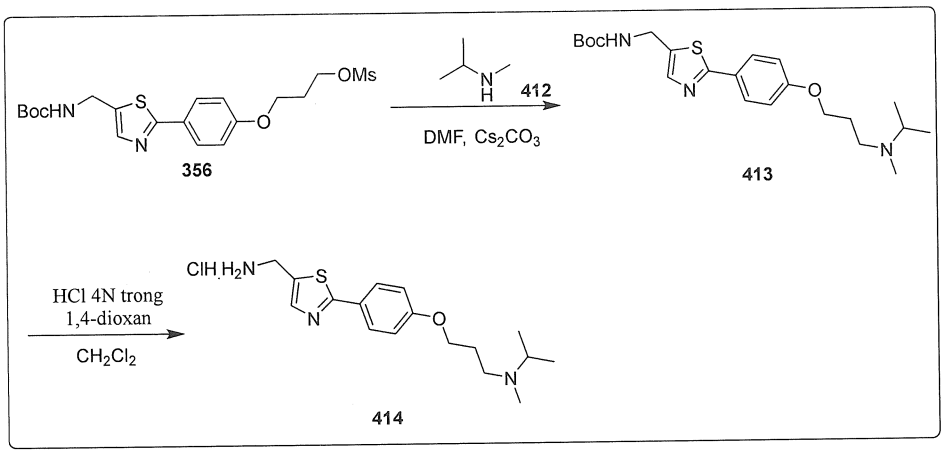
Tổng hợp 2, 2'-((3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) azandiyl) bis (etan-1-ol) hydroclorua (411):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(bis(2-hydroxyetyl) amino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (410): Bổ sung 2,2'-azandiylbis(etan-1-ol) **409** (807 mg, 7,69 mmol) và kali cacbonat (1,6 g, 11,52 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **386** (1,7 g, 3,84 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường khí trơ; được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 và được rửa bằng nước. Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **410** (400 mg, 23%) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,55 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); **LC-MS:** 89,41%; 452,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 2, 2'-((3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) azandiyl) bis (etan-1-ol) hydroclorua (411): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **410** (400 mg, 0,88 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với isopropanol (3 mL), EtOAc (7 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **411** (350 mg thô, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 11,53 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,92-8,83 (m, 1H), 8,75-8,63 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,92-7,80 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H);

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*-isopropyl-*N*-metylpropan-1-amin hydroclorua (414):

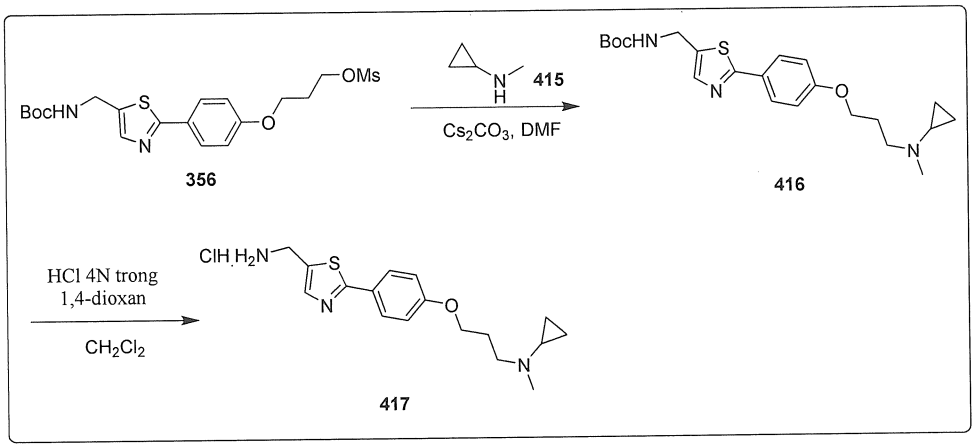


Tổng hợp tert-butyl ((2-(4-(3-(isopropyl (metyl) amino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (413): Bổ sung kali cacbonat (1,22 g, 8,82 mmol), *N*-metylpropan-2-amin 412 (430 mg, 5,89 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat 356 (1,3 g, 2,94 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (2 x 75 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 6% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 413 (300 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH2Cl2 (*Rf*: 0,4). LC-MS: 96,38%; 420,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,92 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*-isopropyl-*N*-metylpropan-1-amin hydroclorua (414): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **413** (300 mg, 0,71 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **414** (260 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** 10,41 (br s, 1H), 8,54 (br s, 3H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,32 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,58-

3,54 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H); **Mass:** 320,1 (M^++1);

Tổng hợp *N*-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-*N*-metylxyclopropanamin hydroclorua (417):

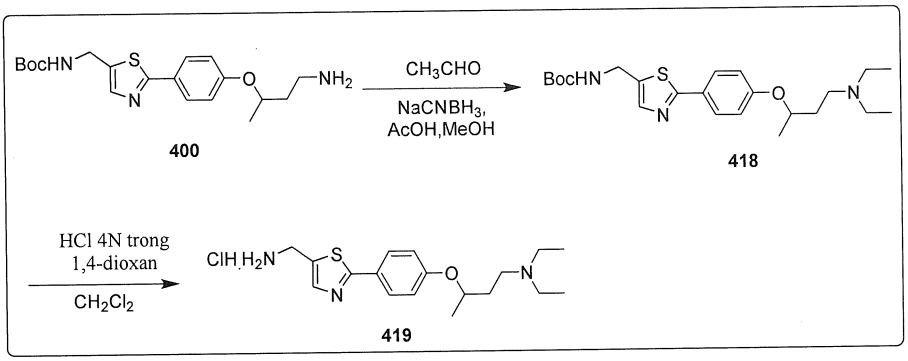


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(xyclopropyl (metyl) amino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (416): Bổ sung kali cacbonat (935 mg, 13,57 mmol), *N*-metylxyclopropanamin 415 (963 mg, 13,57 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat 356 (1,0 g, 2,26 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (2 x 75 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 416 (180 mg, 19%) dưới dạng chất rắn dính. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4). LC-MS: 96,38%; 418,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,94 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,45-0,38 (m, 2H), 0,29-0,24 (m, 2H);

Tổng hợp *N*-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-*N*-metylxyclopropanamin hydroclorua (417): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,5

mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **416** (180 mg, 0,43 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **417** (160 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** 11,00 (br s, 1H), 8,65 (br s, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,35-2,19 (m, 2H), 1,25-1,04 (m, 2H), 0,94-0,73 (m, 2H); **LC-MS (Agilent Ion Trap):** 90,32%; 318,3 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,72 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((4-(dietylamino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (419):

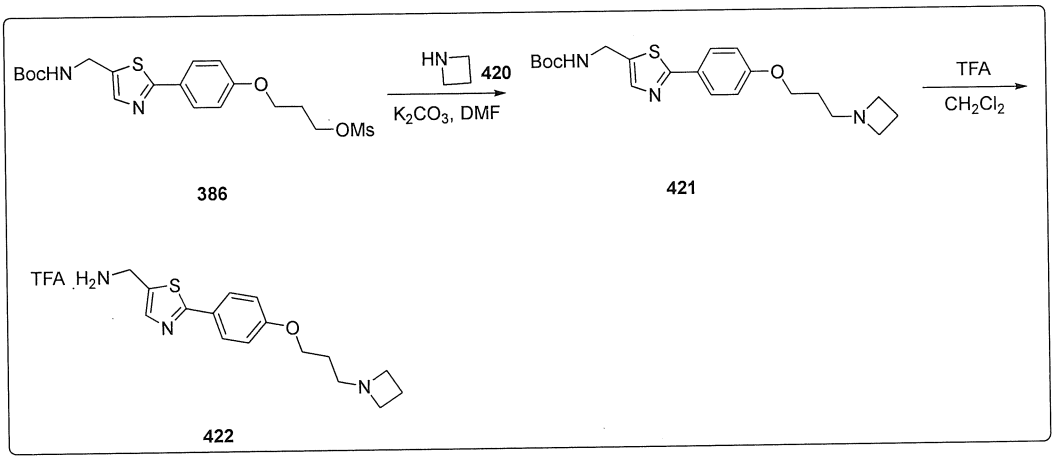


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((4-(dietylamino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (418): Bổ sung axetaldehyt (116 mg, 2,65 mmol), axit axetic (0,05 mL) và natri xyanoborohydrua (167 mg, 2,65 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-((4-aminobutan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **400** (200 mg, 0,53 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **418** (200 mg, 87%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400**

MHz): δ 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,74-4,50 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,14-2,93 (m, 6H), 1,41-1,38 (m, 11H), 1,30 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); **LC-MS:** 87,75%; 434,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,03 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-*N*, *N*-dietylbutan-1-amin hydroclorua (419): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-((4-(dietylamino) butan-2-yl) oxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **418** (200 mg, 0,46 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **419** (200 mg) dưới dạng chất rắn dính màu vàng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS**: 89,46%; 334,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,00 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(((2-(4-(3-(azetidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-l4-azanyl)-2, 2, 2-trifloetan-1-on (422):

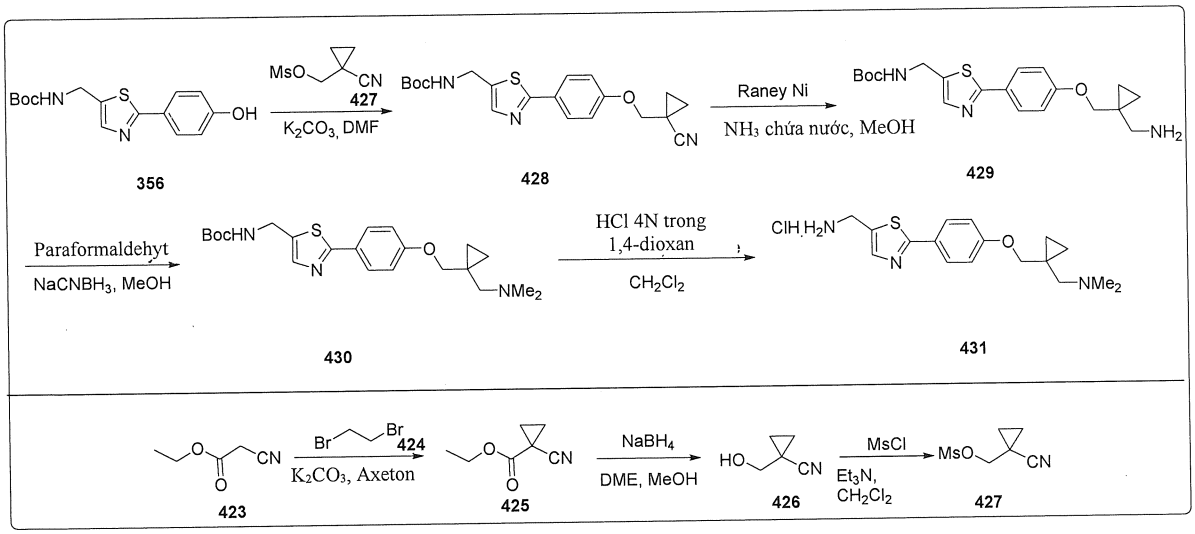


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(azetidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (421): Bổ sung kali cacbonat (1,7 g, 12,37 mmol) và azetidin **420** (705 mg, 12,37 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **386** (1 g, 2,47 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được

chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/CH_2Cl_2 để thu được hợp chất thô **421** (130 mg) dưới dạng xirô màu vàng. **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 4H), 2,47-2,42 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); **LC-MS**: 70,31%; 404,1 (M^++1) (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,89 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(((2-(4-(3-(azetidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-l4-azanyl)-2, 2, 2-trifloetan-1-on (422): Bổ sung axit trifloaxetic (0,06 mL, 0,87 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **421** (130 mg, 0,29 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **422** (100 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 70% EtOAc/ Hexan (R_f: 0,1); **LC-MS**: 24,00%; 304,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,07 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 1-(1-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) xyclopropyl)-*N*, *N*-dimetylmetanamin hydroclorua (431):



Tổng hợp etyl 1-xyanoxyclopropan-1-carboxylat (425): Bổ sung kali cacbonat (18,3 g, 132,60 mmol) và 1,2-dibromo etan (8 mL, 88,4 mmol) **424** ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 2-xyanoaxetat **423** (5 g, 44,20 mmol) trong axeton (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng axeton (200 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **425** (10 g, thô) dưới dạng chất lỏng màu nâu. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 1,68 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Tổng hợp 1-(hydroxymetyl) xyclopropan-1-carbonitril (426): Bổ sung natri borohydrua (8,7 g, 228,90 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **425** (4 g, 28,78 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: MeOH (9: 1, 88 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và được chiết bằng 10%MeOH/CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **426** (1,4 g, 54%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 4,25 (br s, 1H), 3,63 (s, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 2H)

Tổng hợp 1-(hydroxymetyl) xyclopropan-1-carbonitril (427): Bổ sung trietyl amin (4,5 mL, 30,93 mmol), metan sulfonyl clorua (1,68 mL, 20,62 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **426** (1 g, 10,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; được khuấy RT trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat (20 mL), nước muối (20 mL) được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **427** (1,5 g) dưới dạng chất lỏng màu nâu. **TLC:** 30% EtOAc/Hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 4,19 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 2H)

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((1-xyanoxyclopropyl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (428): Bổ sung hợp chất **427** (858 mg, 4,90 mmol) và kali cacbonat (1,13 g, 5,0 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (500 mg, 1,64 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng là hỗn hợp được pha loãng bằng nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 2-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **428** (500 mg, 79%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,21-1,12 (m, 4H); **LC-MS:** 85,37%; 386,1 (M^++1) (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,58 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

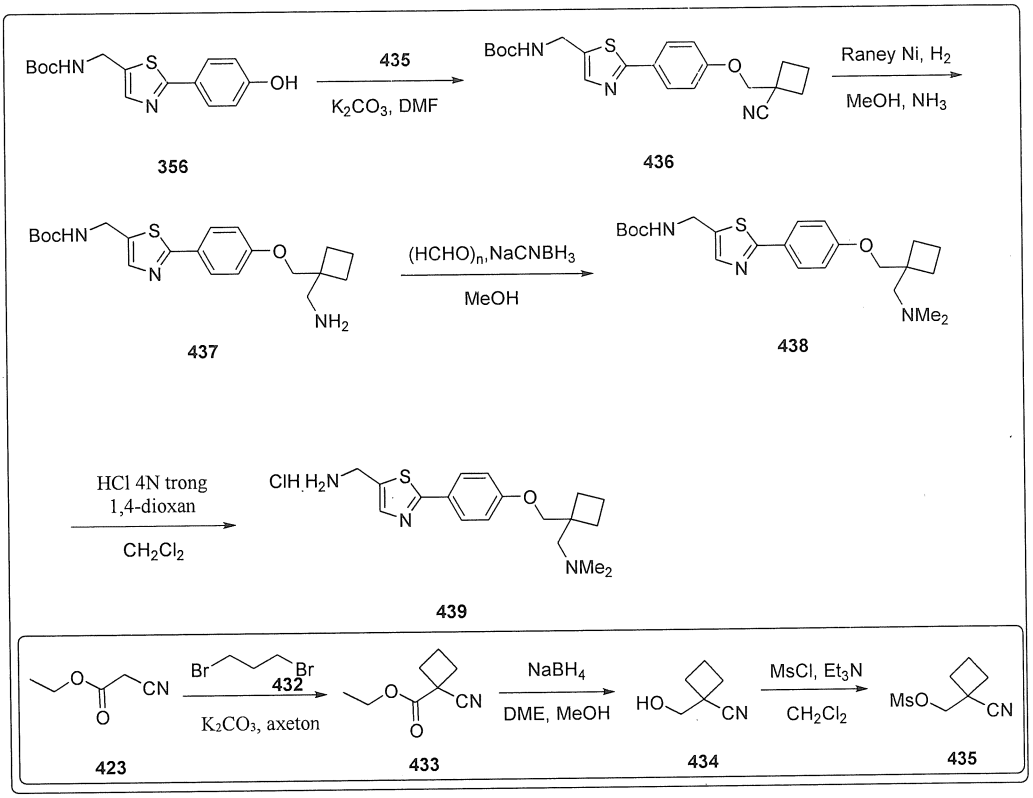
Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((1-(aminometyl) xyclopropyl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (429): Bổ sung Raney Ni (100 mg) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **428** (400 mg, 1,04 mmol) trong hỗn hợp của metanol và amoniac (9:1, 50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và tầng xelit được rửa bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột nhôm oxit trung tính sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **429** (250 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,01-7,91 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,79-0,72 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H); **LC-MS:** 89,88%; 390,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT

2,33 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((1-((dimetylamino) metyl) xyclopropyl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (430): Bổ sung paraformaldehyt (96 mg, 3,21 mmol) và natri xyanoborohydrua (202 mg, 3,21 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **429** (250 mg, 0,64 mmol) trong metanol (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 2-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **430** (160 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC**: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **LC-MS:** 84,53%; 418,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,55 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

1-(1-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) xyclopropyl)-*N*, *N*-dimetylmetanamin hydroclorua (431): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **430** (160 mg, 0,38 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng ete (20 mL) để thu được hợp chất **431** (150 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 40% EtOAc/Hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ), 8,60 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,82 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 0,82 (s, 4H); **LC-MS:** 94,00%; 318,3 (M^++1) (des-Boc); (cột; Cortecs C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,05 phút. 2,5 mM NH_4HCO_3 trong nước: ACN, 0,8 mL/phút);

Tổng hợp 1-(1-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) xyclobutyl)-*N*, *N*-dimetylmetanamin hydroclorua (439):



Tổng hợp etyl 1-xyanoxyclobutan-1-carboxylat (433): Bổ sung 1,3-dibromopropan 432 (9,47 mL, 92,92 mmol) và kali cacbonat (25,6 g, 185,84 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 2-xyanoaxetat 423 (7 g, 61,95 mmol) trong axeton (300 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70-80°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và tầng xelit được rửa bằng EtOAc (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất 433 (10 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5).

Tổng hợp 1-(hydroxymetyl) xyclobutan-1-carbonitril (434): Bổ sung natri borohydrua (10 g, 261,44 mmol) từng phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 433 (5 g, thô) trong hỗn hợp của DME/MeOH (10:1, 110 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng từ từ bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp

chất 434 (2 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3).

Tổng hợp (1-xyanoxyclobutyl) metyl metansulfonat (435): Bổ sung metansulfonyl clorua (0,4 mL, 5,4 mmol) và trietylamin (0,94 mL, 6,75 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 434 (500 mg, thô) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch natri bicacbonat chứa nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 435 (600 mg) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((1-xyanoxyclobutyl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (436): Bổ sung hợp chất 435 (3,24 g, 17,16 mmol) và kali cacbonat (2,03 g, 14,7 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat 356 (1,5 g, 4,9 mmol) trong DMF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng là hỗn hợp được pha loãng bằng nước lạnh đá (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 436 (1,2 g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,7); LC-MS: 87,97%; 400,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,38 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((1-(aminometyl) xyclobutyl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (437): Bổ sung Raney Ni (200 mg) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 436 (900 mg, 2,25 mmol) trong hỗn hợp của metanol và amoniac (10:1, 66 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được

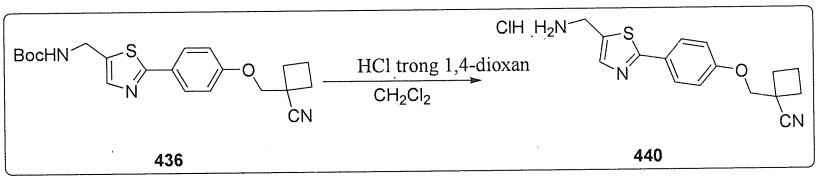
theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và tầng xelit được rửa bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất 437 (800 mg) dưới dạng xirô dính màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7,96 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 4,30 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,08-1,79 (m, 6H), 1,39 (s, 9H); LC-MS: 78,30%; 404,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,03 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((1-((dimetylamino) metyl) xyclobutyl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (438): Bổ sung paraformaldehyt (297 mg, 9,92 mmol) và natri xyanoborohydrua (615 mg, 9,92 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 437 (800 mg, thô) trong metanol (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 438 (560 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,33-2,07 (m, 4H), 2,05-1,77 (m, 8H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: 97,54%; 432,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,00 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(1-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) xyclobutyl)-*N*, *N*-dimetylmetanamin hydroclorua (439): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 438 (560 mg, 1,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (13 mL). Hỗn hợp phản ứng

được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (20 mL), dietylete (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 439 (450 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (br s, 3H), 7,94-7,86 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,35 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,14-1,88 (m, 6H); LC-MS: 98,70%; 332,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,39 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

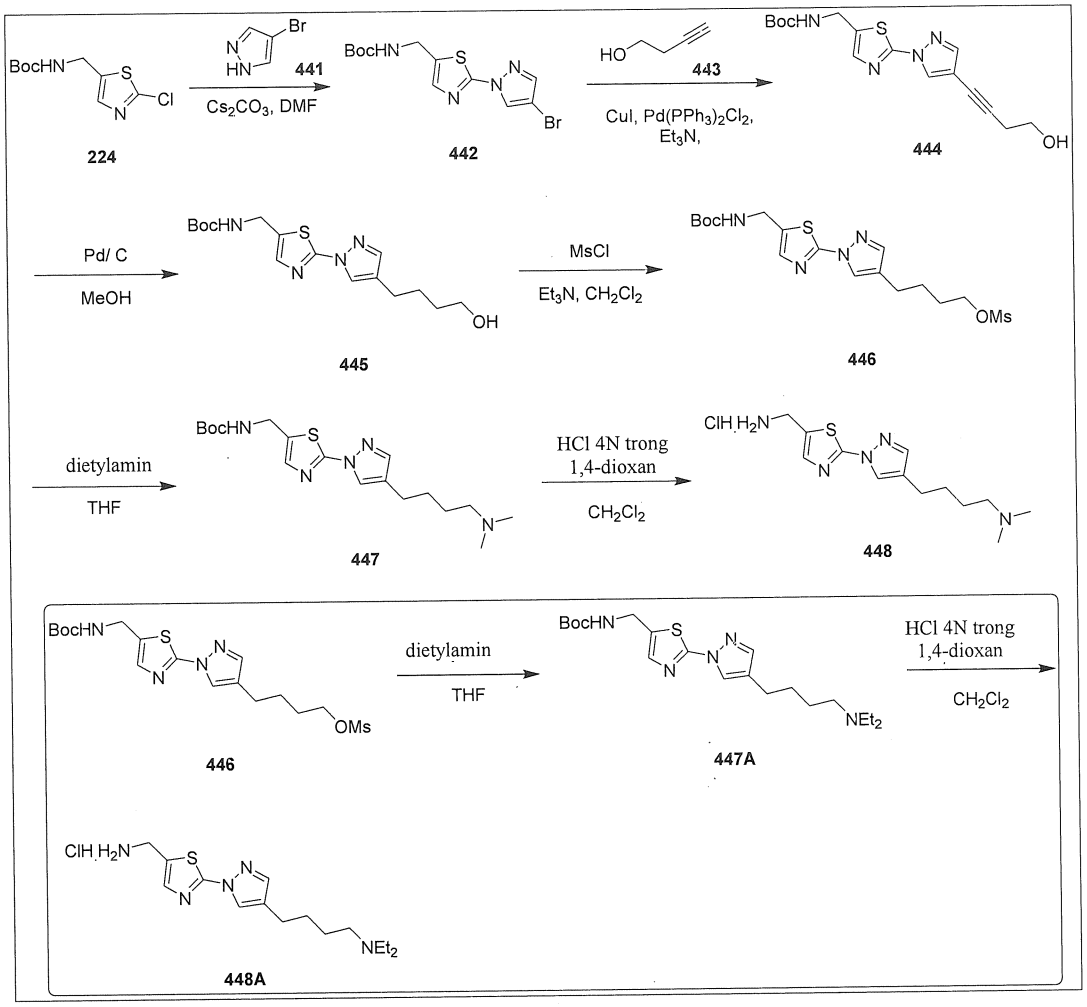
Tổng hợp 1-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) xyclobutan-1-carbonitril hydroclorua (440):



436 440

Tổng hợp 1-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) xyclobutan-1-carbonitril hydroclorua (440): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 436 (300 mg, 0,75 mmol) trong CH2Cl2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (10 mL), EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 440 (150 mg; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. TLC: 5% MeOH/CH2Cl2 (Rf: 0,1); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,60 (br s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,17- 2,07 (m, 2H); LC-MS: 98,63%; 299,9 (M++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,05 phút. 2,5 mM NH4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 4-(1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*, *N*-dimetylbutan-1-amin hydroclorua (448) và 4-(1-(5-(aminometyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N,N-dietyl butan-1-amin hydroclorua (448A):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (442): Bổ sung 4-bromo-1*H*-pyrazol 441 (5,92 g, 40,29 mmol), xesi cacbonat (39,4 g, 120,96 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat 224 (10 g, 40,32 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 442 (4,1 g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 8,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,27 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: 83,58%; 359,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,69 phút.

0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (444): Bổ sung but-3-yn-1-ol **443** (1,2 g, 17,18 mmol), đồng(I) iodua (22 mg, 0,11 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **442** (4,1 g, 11,45 mmol) trong trietylamin (50 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (160 mg, 0,22 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75 mL) và được chiết bằng EtOAC (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **444** (2,7 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 62,79%; 349,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,25 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-hydroxybutyl)-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (445): Bổ sung 10% Pd/ C (800 mg, 50% theo khối lượng) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **444** (2,7 g, 7,75 mmol) trong MeOH (30 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **445** (1,8 g, 67%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 8,22 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H),1,63-1,54(m,2H),1,49-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 99,7\5%; 353,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,19 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(1-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl) butyl metansulfonat (446): Bổ sung trietylamin (1,5 mL, 10,22 mmol), metansulfonyl clorua (0,62 mL, 7,67 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **445** (1,8 g, 5,11 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (75 mL) được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất thô **446** (2 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz)**: δ 8,27 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,27-4,20 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,56-2,51 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 95,12%; 431,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,53 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(dimetylamino) butyl)-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (447): Bổ sung dimetylamin (5 mL) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **446** (1,4 g, 3,25 mmol) trong THF (10 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **447** (220 mg, 69%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** δ 8,23 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,25 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,56 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 97,07%; 380,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

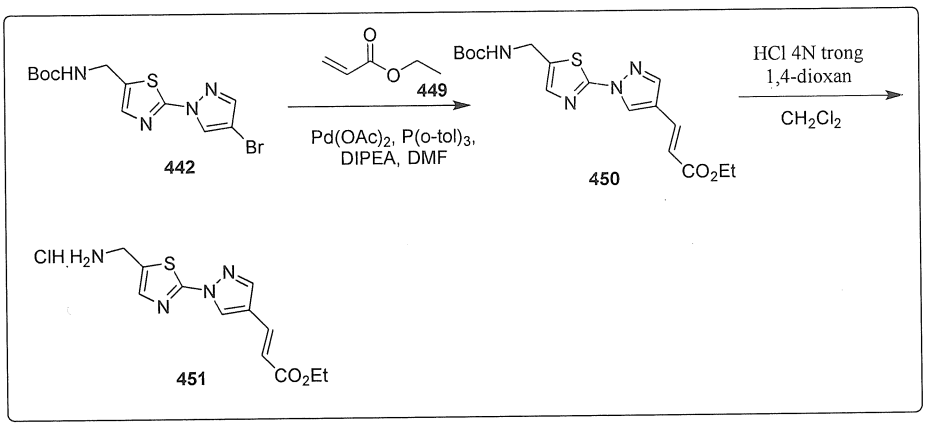
Tổng hợp 4-(1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-N, N-dimetylbutan-1-amin hydroclorua (448): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **447** (1 g, 2,63 mmol) trong

CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5 mL), hexan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **448** (750 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 57,57%; 315,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,31 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp tert-butyl ((2-(4-(4-(dietylamino)butyl)-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-5-yl)metyl)carbamat (447A): Bổ sung dietylamin (5 mL) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **446** (2,0 g, 4,65 mmol) trong THF (10 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 6% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **447A** (1,6 g, 85%) dưới dạng xirô màu nâu nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 99,53 %; 408,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,00 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(1-(5-(aminometyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N,N-dietyl butan-1-amin hydroclorua (448A): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **447A** (1,6 g, 3,93 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5 mL), hexan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **448A** (750 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 57,57%; 315,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,31 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp etyl (*E*)-3-(1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl) acrylat hydroclorua (451):

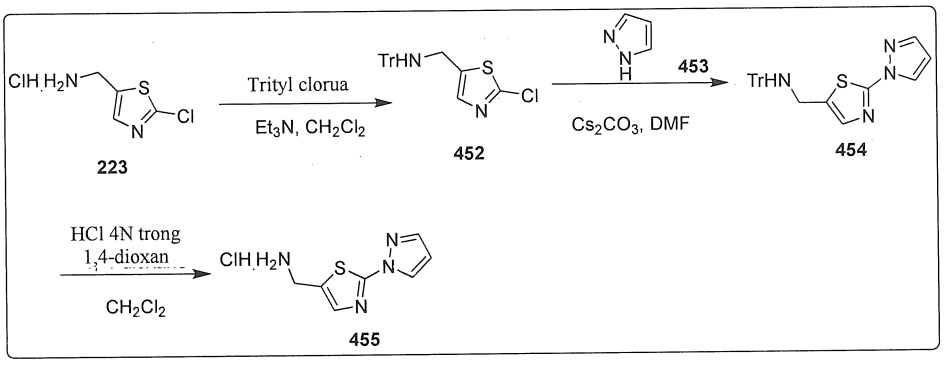


Tổng hợp etyl (*E*)-3-(1-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl) acrylat (450): Bổ sung etyl acrylat **449** (1,81 g, 18,10 mmol), diisopropyletylamin (2,0 mL, 10,86 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa metyl *tert*-butyl ((2-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **442** (1,3 g, 3,61 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí trơ trong ống bít kín, sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung P(o-tol)$_3$ (330 mg, 1,08 mmol), Pd(OAc)$_2$ (243 mg, 0,36 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (150 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL).Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **450** (550 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); **LC-MS:** 89,66%; 379,0 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,97 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN : 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp etyl (*E*)-3-(1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl) acrylat hydroclorua (451): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **450** (150 mg, 0,39 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5

mL), được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **451** (110 mg, 89%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,93 (s, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

Tổng hợp (2-(1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (455):



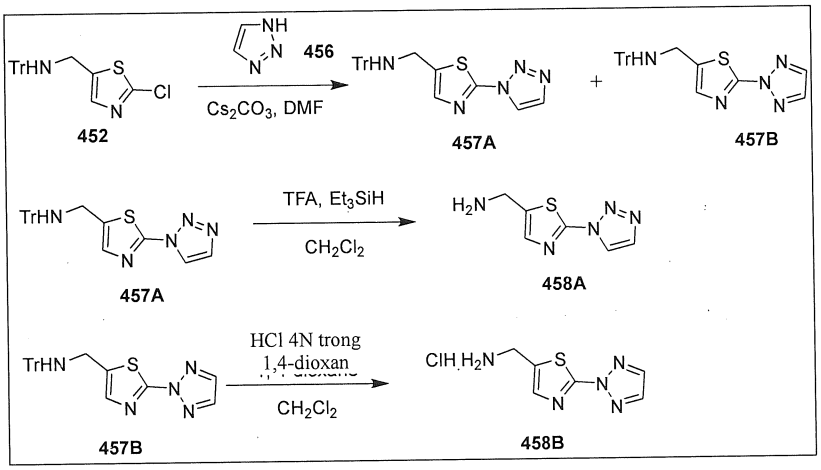
Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin (452): Bổ sung trietyl amin (1,57 mL, 10,86 mmol), trityl clorua (1,57 mL, 6,46 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa (2-clothiazol-5-yl) metanamin hydroclorua **223** (1,0 g, 5,43 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **452** (1,5 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% EtOAc/ (*Rf*: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,46-7,40 (m, 5H), 7,36-7,27 (m, 5H), 7,26-7,17 (m, 5H), 3,97 (br t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H);

Tổng hợp *N*-((2-(1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin (454): Bổ sung 1*H*-pyrazol 453 (70 mg, 1,02 mmol), xesi cacbonat (333 mg, 1,02 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 452 (2 g, 0,51 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh

silicagel sử dụng 5-7% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 454 (110 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 15% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,46 (d, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 6H), 7,38-7,30 (m, 7H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,62 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H); LC-MS (Agilent 6310 Ion trap): 99,52%; 423,2 $(M+1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 5,33 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước: ACN; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp (2-(1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (455): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **454** (200 mg, 0,47 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **455** (90 mg, 88%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,56 (br s, 2H), 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 4,28 (br s, 2H); **LC-MS:** 95,50%; 181,9 $(M+1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 0,69 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp (2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (458A):



Tổng hợp *N*-((2-(1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) thiazol-5-yl)metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin (457A) & *N*-((2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin (457B): Bổ sung 1*H*-1, 2, 3-triazol 456 (354 mg, 5,12 mmol), xesi cacbonat (2,5 g, 7,69 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin 452 (1 g, 2,56 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 32 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 80 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh nhôm oxit trung tính sử dụng 5-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 457A (250 mg) và 457B (230 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

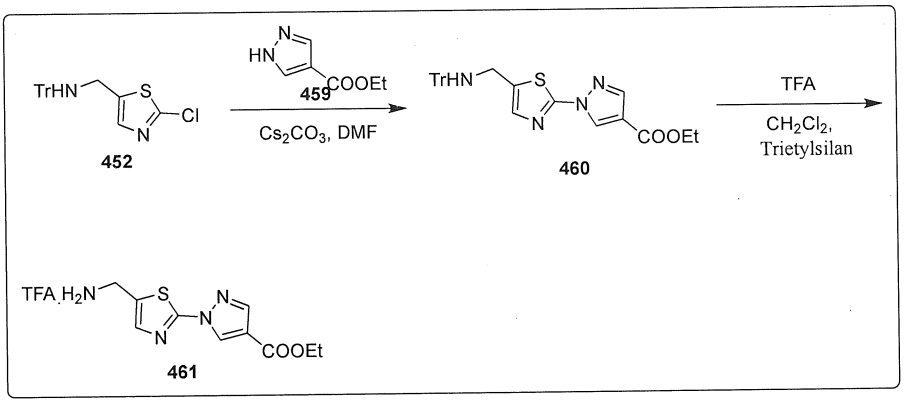
Số liệu phân tích của 457A: TLC: 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 6H), 7,37-7,30 (m, 6H), 7,26-7,19 (m, 3H), 4,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H);

Số liệu phân tích của 457B: TLC: 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,25 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 6H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Tổng hợp muối (2-(1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) thiazol-5-yl) metanamin TFA (458A): Bổ sung trieythlsilan (0,15 mL, 0,94 mmol), axit trifloaxetic (0,2 mL, 2,36 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 457A (200 mg, 0,47 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được rửa bằng *n*-hexan để thu được hợp chất 458A (85 mg, 71) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,46 (br s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,39 (br s, 2H); LC-MS: 88,52%; 181,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 μm); RT 0,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(2*H*-1, 2, 3-triazol-2-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (458B): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin **457B** (230 mg, 0,54 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **458B** (90 mg, 76%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,56 (br s, 3H), 8,28 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 4,34 (s, 2H); **LC-MS (Agilent 6310 Ion trap):** 95,92%; 182,1 (M^++1); (cột; X-Select CSH C-18, (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,53 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp muối etyl 1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat TFA (461):

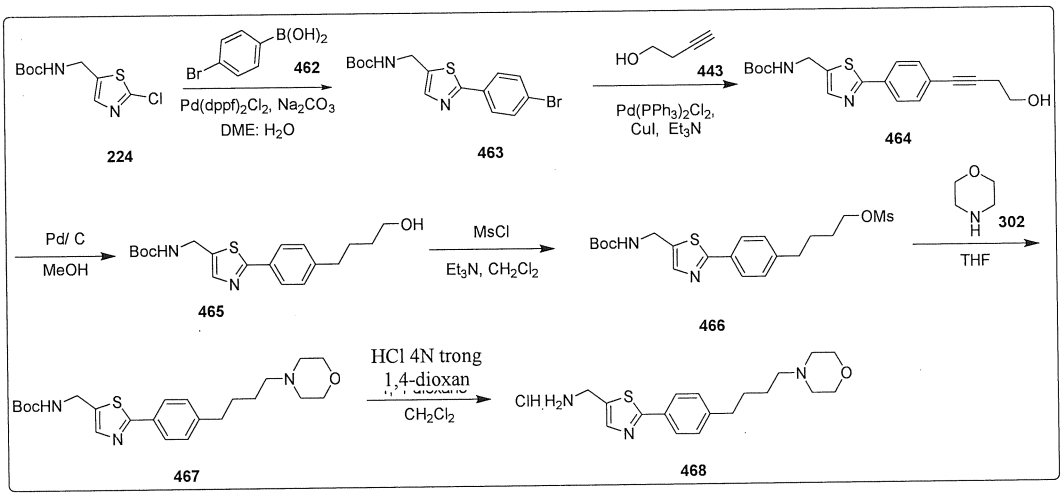


Tổng hợp etyl 1-(5-((tritylamino) metyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (460): Bổ sung etyl 1*H*-pyrazol-4-carboxylat 459 (180 mg, 1,28 mmol), xesi cacbonat (833 mg, 2,56 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-1, 1, 1-triphenylmetanamin 452 (500 mg, 1,28 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 10 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 20-25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 460 (200 mg, 32%) dưới dạng chất rắn

màu trắng. TLC: 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (br d, J = 7,4 Hz, 6H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 6H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

Tổng hợp muối etyl 1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat TFA (461): Bổ sung trieythlsilan (0,12 mL, 0,80 mmol), axit trifloaxetic (0,16 mL, 2,02 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **460** (200 mg, 0,40 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được rửa bằng dietylete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **461** (100 mg, 71) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,91 (br s, 1H), 8,34 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,34 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp 2-(4-(4-morpholinobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (468):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-bromophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (463): Bổ sung axit (4-bromophenyl) boronic **462** (6,43 g, 32,16 mmol) và natri cacbonat (14,91 g, 140,73 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (10 g, 40,29) trong DME: H_2O (4: 1, 100 mL) và sục trong điều kiện argon trong 30 phút. Sau đó, Pd(dppf)Cl_2

(2,94 g, 4,02 mmol) được bổ sung ở RT. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL), và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất **463** (2,5 g, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5). **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 4,34 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H)

Tổng hợp tert-butyl ((2-(4-(4- hydroxybut-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl)metyl) carbamat (464): Bổ sung prop-2-yn-1-ol **443** (456 mg, 8,15 mmol), và đồng iodua (12 mg, 0,06 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **463** (2,5 g, 3,79 mmol) trong trietyl amin (30 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (95 mg, 1,13 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL), và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40-50% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất thô **464** (2,8 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **LC-MS:** 92,51%; 359,50 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-hydroxybutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (465): Bổ sung 10% Pd/ C (700 mg, 50% theo khối lượng) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **464** (1,3 g, 3,62 mmol) trong MeOH (150 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (200 mL). Dịch lọc

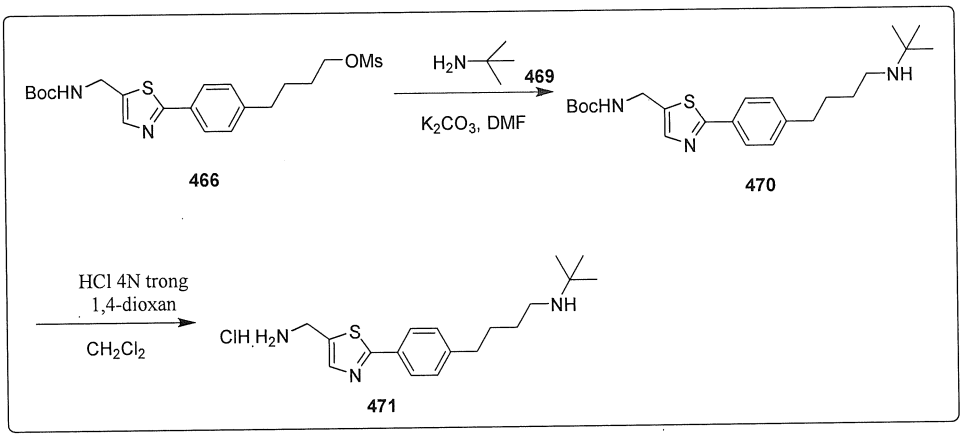
được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (15 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **465** (800 mg, 61%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,40-4,27 (m, 3H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H);

Tổng hợp 4-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat (466): Bổ sung trietyl amin (0,19 mL, 1,38 mmol) và metansulfonyl clorua (94 mg, 0,82 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **465** (250 mg, 0,69 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **466** (400 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **LC-MS:** 93,89%; 441,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,63 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-morpholinobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (467): Bổ sung morpholin **302** (326 mg, 3,75 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **466** (330 mg, thô) trong THF (10 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **467** (210 mg, 70%, trong 2 bước) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 97,07%; 432,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,95 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-(4-morpholinobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (468): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **467** (210 mg, 0,48 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 5 mL), dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **468** (160 mg, 90%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 11,06 (br s, 1H), 8,57 (br s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,16-2,91 (m, 4H), 2,71-2,62 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 4H);

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-*N*-(*tert*-butyl) butan-1-amin hydroclorua (471):

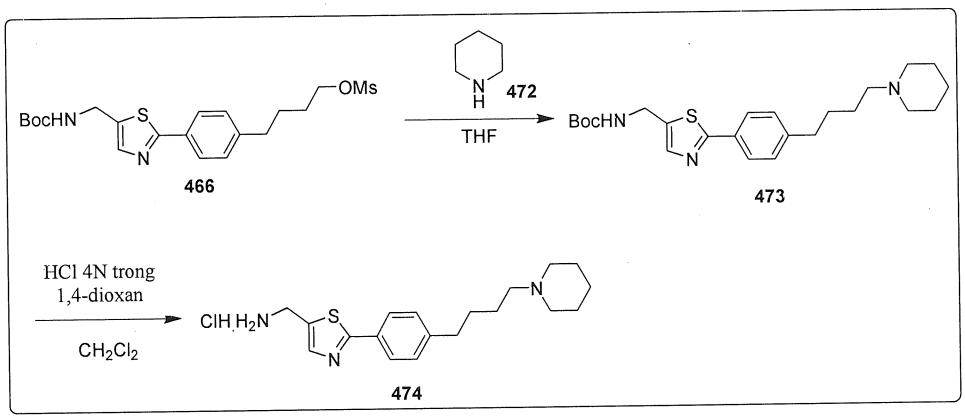


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(*tert*-butylamino) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (470): Bổ sung 2-metylpropan-2-amin **469** (663 mg, 9,08 mmol) và kali cacbonat (250 mg, 1,81 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat **466** (400 mg, 0,90 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế

qua sắc ký cột silicagel sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất thô **470** (260 mg) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3). **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,01 (s, 9H); **LC-MS:** 98,88%; 191,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,04 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-*N*-(*tert*-butyl) butan-1-amin hydroclorua (471): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **470** (260 mg, 0,62 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **471** (190 mg, 86%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,89-8,54 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,64 (br s, 2H), 4,37-4,31 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 1,27 (s, 13H); **LC-MS:** 98,49%; 318,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

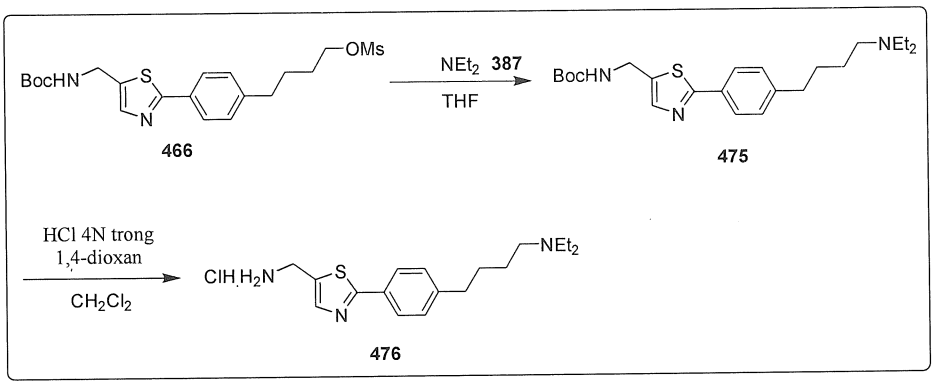
Tổng hợp (2-(4-(4-(piperidin-1-yl) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (474):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(piperidin-1-yl) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (473): Bổ sung piperidin **472** (2 mL) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat **466** (330 mg, 0,75 mmol) trong THF (5 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **473** (220 mg, 69%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,31-2,15 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,37-1,32 (m, 4H); **LC-MS:** 97,07%; 432,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,95 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(4-(4-(piperidin-1-yl) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (474): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **473** (210 mg, 0,48 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 50 mL), hexan (25 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **474** (170 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu nâu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,34 (br s, 1H), 8,63 (br s, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,85-1,59 (m, 10H);

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-*N*, *N*-dietylbutan-1-amin hydroclorua (476):

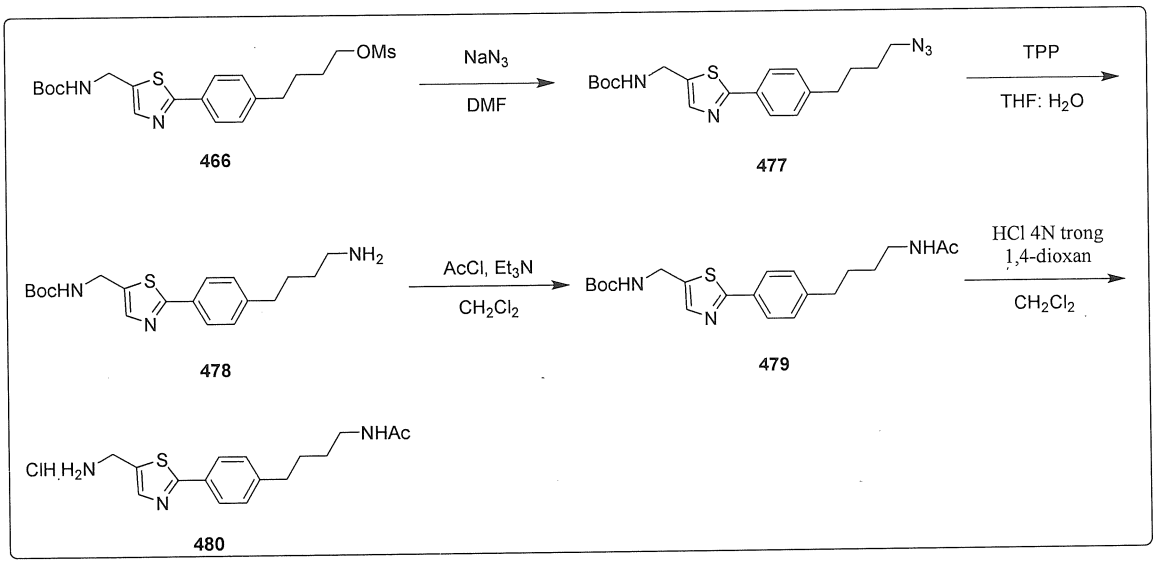


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(dietylamino) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (475): Bổ sung dietylamin **387** (3 mL) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat **466** (340 mg, 0,77 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 + amoniac chứa nước (0,5 mL) để thu được hợp chất **475** (250 mg, 78%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2). **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,42-2,26 (m, 8H), 1,56 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); **LC-MS:** 99,61%; 418,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,04 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-*N*, *N*-dietylbutan-1-amin hydroclorua (476): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **475** (250 mg, 0,59 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete (5 mL), *n*-hexan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **476** (150 mg, 71%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 10,51-10,23 (m, 1H), 8,63 (br s,

2H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,12-2,99 (m, 6H), 2,71-2,65 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 6H); **LC-MS:** 99,36%; 318,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,35 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl) axetamit hydroclorua (480):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-azidobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (477): Bổ sung natri azit (113 mg, 1,70 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat **466** (510 mg, 1,15 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **477** (550 mg) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8);

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-aminobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (478): Bổ sung triphenyl phosphin (446 mg, 1,70 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **477** (550 mg, thô) trong THF: H_2O (4: 1, 30 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn

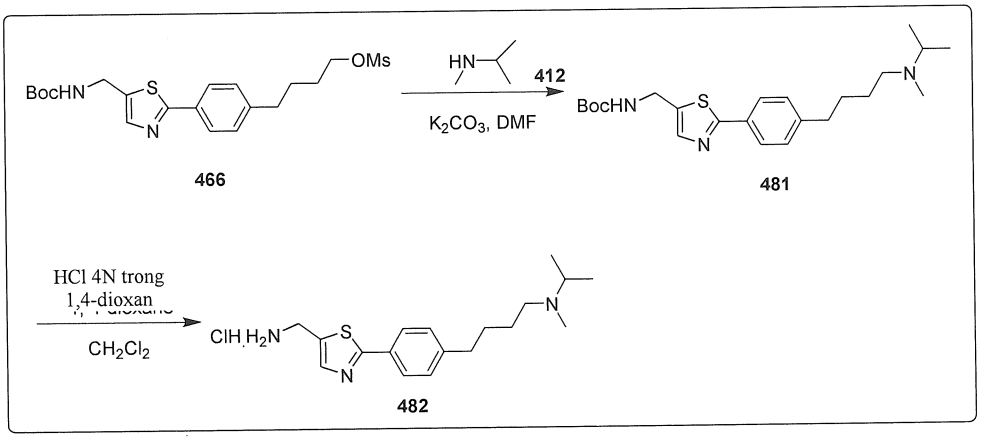
thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **478** (160 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 97,99%; 362,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,95 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-axetamidobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (479): Bổ sung trietyl amin (0,12 mL, 0,88 mmol), axetyl clorua (52 mg, 0,66 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **478** (160 mg, 0,44 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **479** (140 mg, 78%) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **LC-MS:** 98,01%; 404,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,29 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *N*-(4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl) axetamit hydroclorua (480): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **479** (140 mg, 0,34 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 5 mL), dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **480** (100 mg, 89%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)** δ = 8,64 (br s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,59 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,41 (p, J = 7,2 Hz, 2H);

LC-MS: 98,49%; 304,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,48 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-*N*-isopropyl-*N*-metylbutan-1-amin hydroclorua (482):

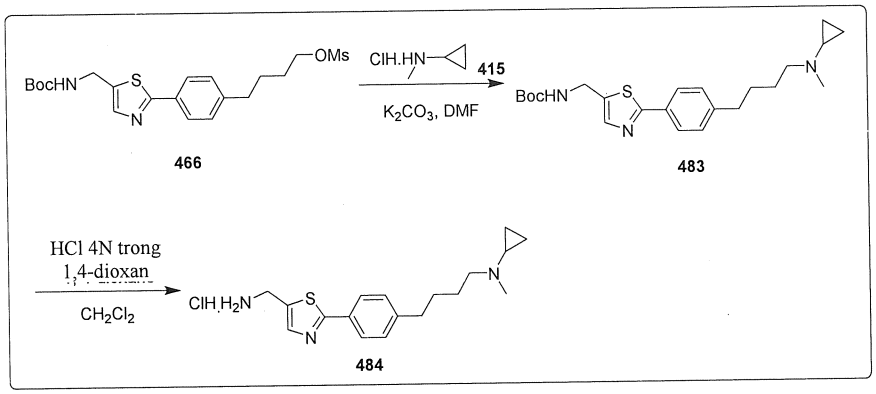


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(isopropyl(metyl) amino) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (481): Bổ sung *N*-metylpropan-2-amin **412** (50 mg, 0,68 mmol) và kali cacbonat (62 mg, 0,45 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat **466** (100 mg, 0,22 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **481** (80 mg) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2). **LC-MS:** 80,36%; 418,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,00 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl)-*N*-isopropyl-*N*-metylbutan-1-amin hydroclorua (482): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **481** (80 mg, 0,19 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được

loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 4 mL), dietyl ete (2 x 4 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **482** (60 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 10,02 (br s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,68 (br t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,79 - 1,54 (m, 4H), 1,31 - 1,17 (m, 6H); **LC-MS:** 83,54%; 318,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,33 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl)-*N*-metylxyclopropanamin hydroclorua (484):

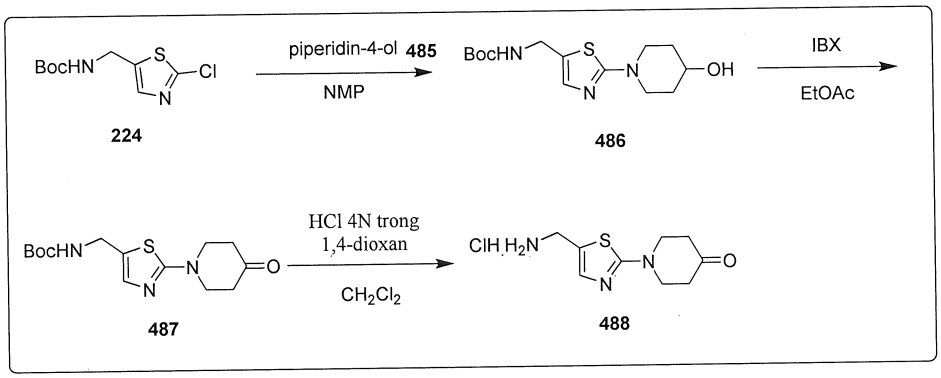


Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(4-(xyclopropyl (metyl) amino) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (483): Bổ sung *N*-metylxyclopropanamin hydroclorua **415** (98 mg, 0,90 mmol) và kali cacbonat (125 mg, 0,90 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl metansulfonat **466** (200 mg, 0,45 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **483** (80 mg, 43%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2). **LC-MS:** 99,65%; 416,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,02

phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl) butyl)-*N*-metylxyclopropanamin hydroclorua (484): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **483** (220 mg, 0,53 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 10 mL), dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **484** (125 mg, 72%; muối HCl) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,14 (br s, 1H), 8,45 (br s, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,34 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 1,86 - 1,57 (m, 4H), 1,13 - 0,91 (m, 2H), 0,89 - 0,70 (m, 2H); **LC-MS:** 94,90%; 316,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,34 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) piperidin-4-on hydroclorua (488):



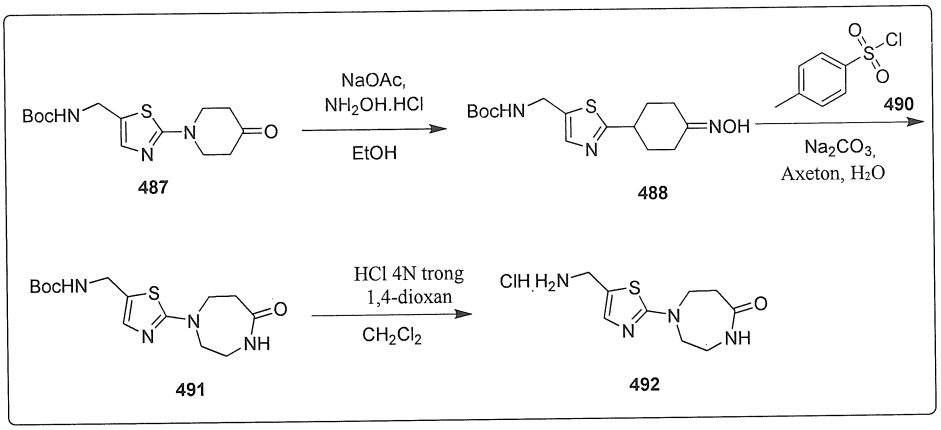
Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-hydroxypiperidin-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (486): Bổ sung piperidin-4-ol **485** (408 mg, 4,03 mmol) và diisopropyletylamin (1,8 mL, 10,08 mmol) trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (500 mg, 2,01 mmol) trong *N*-metyl pyrolidinon (10 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 160°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành,

hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **486** (350 mg, 55%) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,29 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 3H), 3,15-3,07 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); **LC-MS:** 99,03%; 314,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,54 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-oxopiperidin-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (487): Bổ sung axit iodoxybenzoic (3,04 g, 10,86 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 486 (1,7 g, 5,43 mmol) trong EtOAc (40 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 487 (650 mg, thô) dưới dạng xirô không màu. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,6); LC-MS: 48,21%; 312,2 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (50 × 3 mm, 2,5 µm); RT 3,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) piperidin-4-on hydroclorua (488): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **487** (750 mg, thô) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **488** (450 mg, 76%, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,36 (br s, 3H), 7,30 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83-3,78 (m, 4H), 2,52-2,49 (m, 4H);

Tổng hợp 1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1, 4-diazepan-5-on hydroclorua (492):



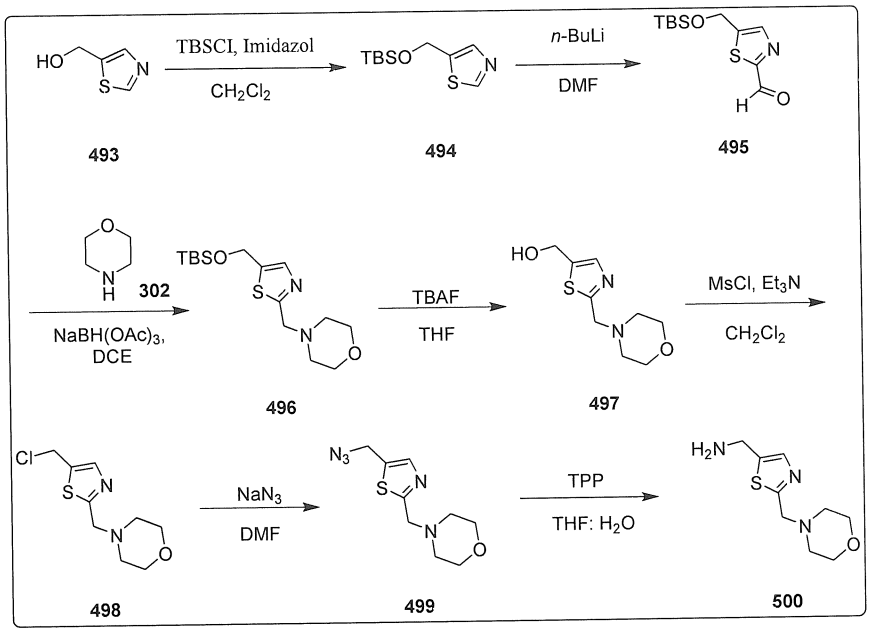
Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(hydroxyimino) xyclohexyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (488): Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (402 mg, 5,78 mmol) và natri axetat (474 mg, 5,78 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **487** (900 mg, 2,89 mmol) trong EtOH (25 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **488** (920 mg thô) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,15 (br s, 1H), 8,29 (br s, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 5,8 Hz, 2H); **LC-MS**: 65,42%; 327,0 (M^++2); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,63 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(5-oxo-1, 4-diazepan-1-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (491): Bổ sung natri cacbonat (875 mg, 8,25 mmol trong 15 mL nước) trong nước (15 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **488** (900 mg, 2,75 mmol) trong axeton (5 mL) và khuấy trong 5 phút. Bổ sung *p*-toluen sulfonyl clorua **490** (786 mg, 4,12 mmol) ở RT vào dung dịch này; và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc

ký cột silicagel sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **491** (460 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,15 (br s, 1H), 8,29 (br s, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 5,8 Hz, 2H); **LC-MS**: 87,76%; 327,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,56 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl)-1, 4-diazepan-5-on hydroclorua (492): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (15 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **491** (450 mg, 1,38 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (40 mL), hexan (30 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **492** (300 mg thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,15 (br s, 1H), 8,29 (br s, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 5,8 Hz, 2H); **LC-MS**: 85,76%; 227 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18, (50 × 3,0 mm, 2,6 µm); RT 0,36 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp (2-(morpholinometyl) thiazol-5-yl) metanamin (500):



Tổng hợp 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol (494): Bổ sung imidazol (11,82 g, 173,9 mmol) và *tert*-Butyldimetylsilyl clorua (15,72 g, 104,31 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa thiazol-5-ylmetanol **493** (10 g, 86,95 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **494** (19 g, 95%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); **LC-MS:** 99,03%; 229,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,91 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-carbaldehyt (495): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan, 8,16 mL, 13,07 mmol) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol **494** (2 g, 8,71 mmol) trong THF khô (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung DMF (1,35 mL, 17,43 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL) và được chiết bằng

EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **495** (2 g, 89%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); **LC-MS (Agilent 6310 Ion trap):** 98,45%; 258,2 (M^++1); (cột; X Select C-18 (50 x 3,0 mm, 2,5 um); RT 5,02 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 4-((5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-yl) metyl) morpholin (496): Bổ sung morpholin (812 mg, 9,33 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (3,3 g, 15,56 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **495** (2 g, 7,78 mmol) trong 1, 2-dicloetan (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10-50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **496** (1,3 g, 51%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 30% EtOAc / hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,54 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); **LC-MS:** 94,28%; 329,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(morpholinometyl) thiazol-5-yl) metanol (497): Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch nồng độ 1,0 M trong THF, 3,96 mL, 5,94 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **496** (1,3 g, 3,96 mmol) trong THF (30 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **497** (700 mg, 82%) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,51 (s, 1H), 5,48 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 5,6, 0,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 2,49-

2,45 (m, 4H); **LC-MS**: 98,60%; 215,0 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 0,94 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút);

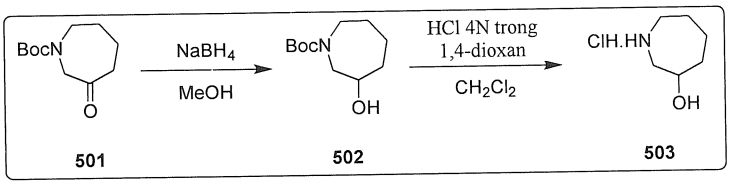
Tổng hợp 4-((5-(clometyl) thiazol-2-yl) metyl) morpholin (498): Bổ sung trietyl amin (1,38 mL, 9,74 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **497** (700 mg, 3,25 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút. Bổ sung metansulfonyl clorua (0,3 mL, 3,90 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **498** (700 mg, 93%) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 89,79%; 232,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,58 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 4-((5-(azidometyl) thiazol-2-yl) metyl) morpholin (499): Bổ sung natri azit (580 mg, 9,05 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **498** (700 mg, 3,01 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **499** (400 mg, 70%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,70 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 4H), 2,51-2,49 (m, 4H);

Tổng hợp (2-(morpholinometyl) thiazol-5-yl) metanamin (500): Bổ sung triphenyl phosphin (877 mg, 3,34 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **499** (400 mg, 1,67 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 10 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100

mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 4-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **500** (200 mg, 56%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:**10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,48 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,63-3,56 (m, 4H), 2,97-2,72 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 4H); **LC-MS:** 99,68%; 213,9 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 1,31 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút).

Tổng hợp azepan-3-ol hydroclorua (503):

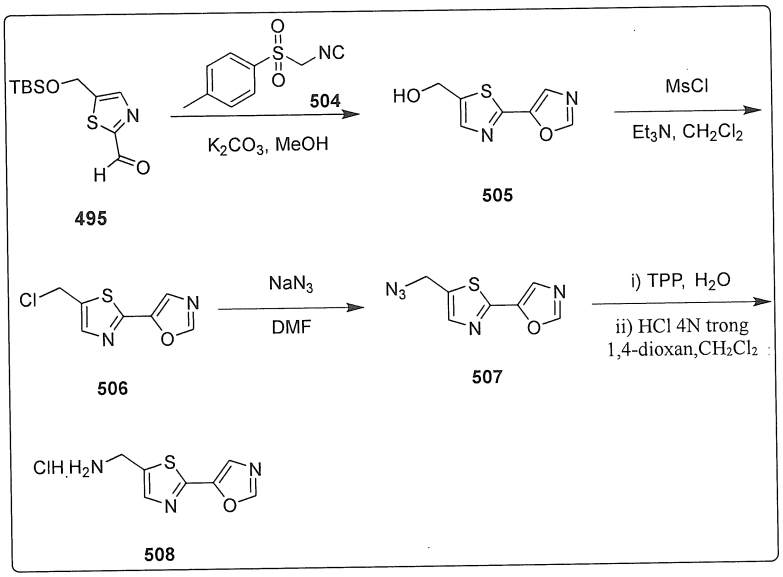


Tổng hợp *tert*-butyl 3-hydroxyazepan-1-carboxylat (502): Bổ sung natri borohydrua (134 mg, 3,52 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl 3-oxoazepan-1-carboxylat 501 (500 mg, 2,34 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất 502 (450 mg, 89%) dưới dạng xirô đặc không màu. TLC: 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 4,67 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,81-3,43 (m, 3H), 3,08-2,88 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,56-1,33 (m, 9H), 1,30-1,17 (m, 1H).

Tổng hợp azepan-3-ol hydroclorua (503): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **502** (450 mg, 2,09 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng CH_2Cl_2 (5 mL), *n*-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **503** (200 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR**

(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,27 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,15-2,94 (m, 4H), 1,85-1,44 (m, 6H).

Tổng hợp (2-(oxazol-5-yl) thiazol-5-yl) metanamin (508):



Tổng hợp (2-(oxazol-5-yl)thiazol-5-yl)metanol (505): Bổ sung 1-((isoxyanometyl) sulfonyl)-4-metylbenzen **504** (455 mg, 2,33 mmol) và kali cacbonat (322 mg, 2,33 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-carbaldehyt **495** (600 mg, 2,33 mmol) trong THF khô (20 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **505** (200 mg, 53%) dưới dạng chất bán rắn màu trắng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,56 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 5,70 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 2H); **LC-MS:** 94,97%; 182,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 1,066 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 5-(5-(clometyl) thiazol-2-yl) oxazol (506): Bổ sung trietyl amin (0,317 mL, 2,19 mmol), metansulfonyl clorua (0,168 mL, 2,19 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **505** (200 mg, 1,09 mmol) trong CH_2Cl_2 (5

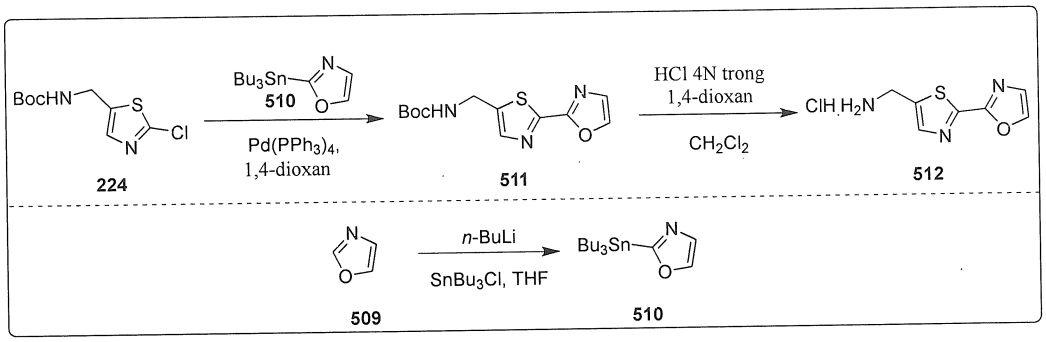
mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **506** (200 mg) dưới dạng xirô không màu, xirô này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.**TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8);

Tổng hợp 5-(5-(azidometyl) thiazol-2-yl) oxazol (507): Bổ sung natri azit (130 mg, 2,00 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **506** (200 mg, thô) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **507** (100 mg, 48%) dưới dạng xirô đặc màu nâu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,6); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,83 (s, 2H); **LC-MS:** 95,22%; 207,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 2,00 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp (2-(oxazol-5-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (508): Bổ sung triphenyl phosphin (253 mg, 0,96 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **507** (100 mg, 0,48 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 5 mL) và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng; các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được amin thô (200 mg thô).

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào amin thô trên đây (200 mg) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **508** (85 mg, muối HCl, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1);

Tổng hợp (2-(oxazol-2-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (512):

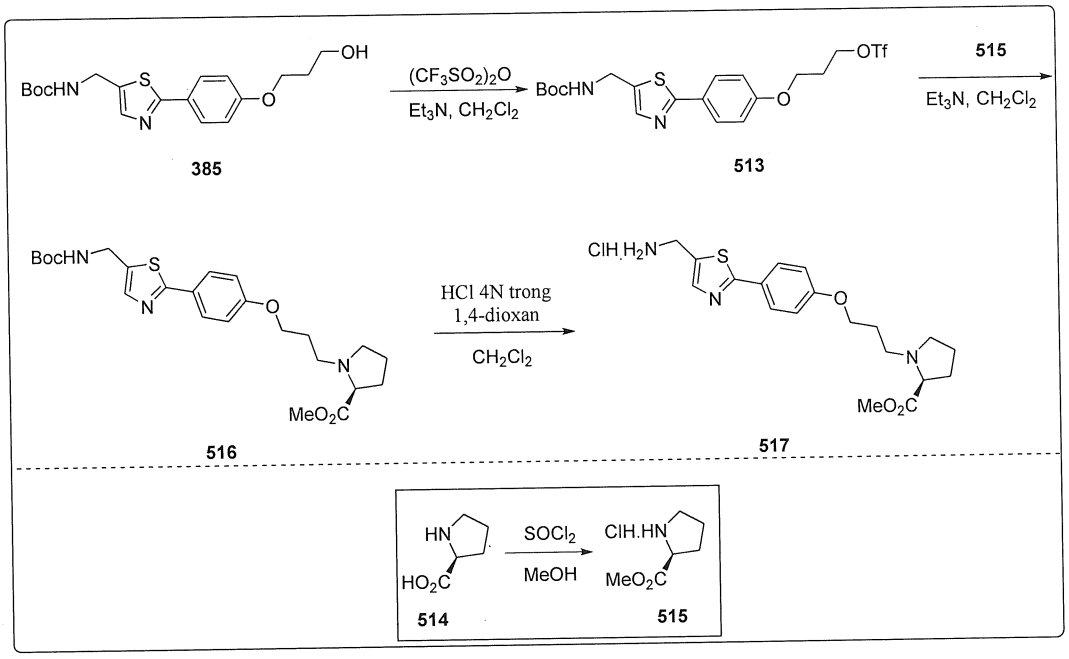


Tổng hợp 2-(tributylstannyl) oxazol (510): Bổ sung *n*-butyl lithi (19,9 mL, 31,88 mmol, dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa oxazol **509** (2 g, 28,98 mmol) trong THF khô (50 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung tributyl thiếc clorua (7,85 mL, 28,98 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng hexan (100 mL), chất rắn thu được được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **510** (8 g) dưới dạng chất lỏng không màu, chất lỏng không màu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8);

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(oxazol-2-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (511): Bổ sung 2-(tributylstannyl) oxazol **510** (4,32 g, 12,07 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (750 mg, 3,01 mmol) trong 1, 4-dioxan (20 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (348 mg, 0,30 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được hợp chất **511** (100 mg, 12%) dưới dạng xirô đặc. TLC: 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,32 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,37 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 99,93%; 281,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-(oxazol-2-yl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (512): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **511** (100 mg, 0,35 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô mà được rửa bằng EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **512** (70 mg, 90%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,55 (br s, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,40 (q, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,38%; 181,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,29 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp metyl (3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-*L*-prolinat hydroclorua (517):



Tổng hợp metyl *L*-prolinat hydroclorua (515): Bổ sung thionyl clorua (3,15 mL, 65,21 mmol) từng giọt ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút vào dung dịch đang khuấy chứa *L*-prolin **514** (5 g, 43,47 mmol) trong MeOH (75 mL) trong môi trường khí trơ; và gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô **515** (6 g muối, định lượng) dưới dạng chất lỏng không màu. Nguyên liệu này

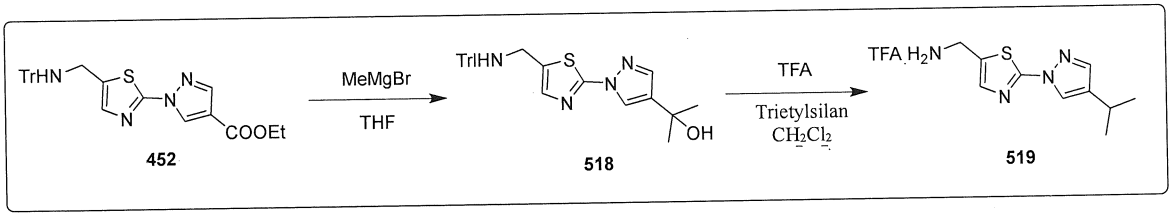
được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,85-10,21 (m, 1H), 9,33-8,59 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 1H), 4,05-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,06-1,82 (m, 2H);

Tổng hợp 3-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl triflometansulfonat (513): Bổ sung trietylamin (0,11 mL, 0,82 mmol) và triflic anhydrit (0,1 mL, 0,54 mmol), ở nhiệt độ -40 °C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **385** (100 mg, 0,27 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí argon và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **513** (120 mg) dưới dạng xirô nhớt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6);

Tổng hợp metyl (3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-*L*-prolinat (516): Bổ sung trietylamin (1,5 mL, 10,88 mmol) và hợp chất **515** (1,4 g, 10,88 mmol), ở nhiệt độ -40°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **513** (2,7 g, 5,44 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 5 phút, để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **516** (1,1 g, 42% trong 2 bước) dưới dạng xirô nhớt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 5H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 96,16%; 476,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 μm); RT 1,97 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN +; 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp metyl (3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-*L*-prolinat hydroclorua (517): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **516** (100 mg, 0,21 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (5 mL) và EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **517** (60 mg salt; 69%) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 8,54 (br s, 3H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,51 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 4H); **LC-MS:** 94,78%; 376,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,23 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN +; 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp 2, 2, 2-triflo-1-(((2-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metyl)-l4-azanyl) etan-1-on (519):

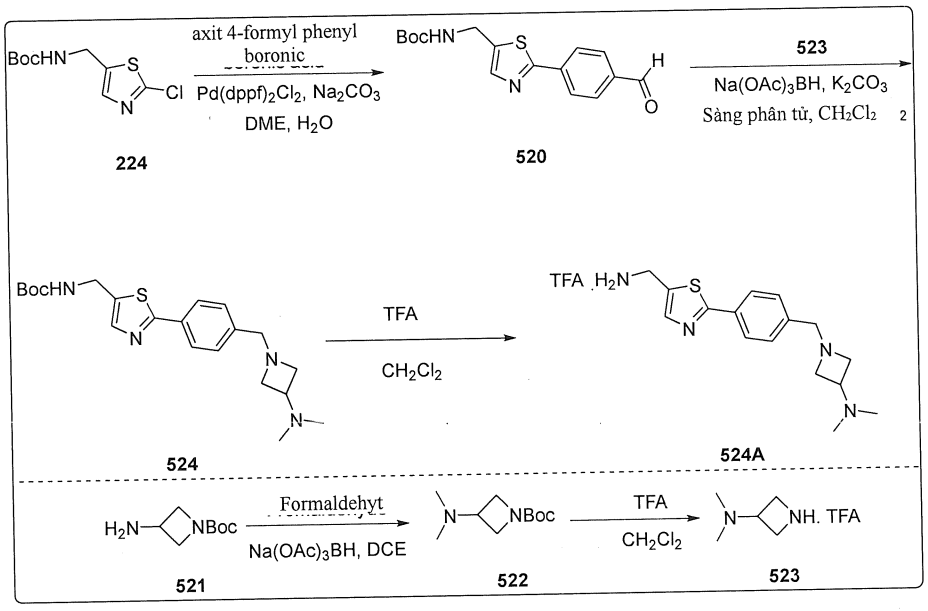


Tổng hợp 2-(1-(5-((tritylamino) metyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl) propan-2-ol (518): Bổ sung metylmagie bromua (13 mL, 25,30 mmol, dung dịch nồng độ 2 M trong dietylete) ở nhiệt độ -10°C vào dung dịch đang khuấy chứa etyl 1-(5-((tritylamino) metyl) thiazol-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat **452** (2,5 g, 5,06 mmol) trong THF khan (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (60 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 20-25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **518** (1 g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR**

(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 5H), 7,38-7,30 (m, 8H), 7,26-7,19 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 1,46 (s, 6H);

Tổng hợp muối (2-(4-isopropyl-1*H*-pyrazol-1-yl) thiazol-5-yl) metanaminTFA (519): Bổ sung axit trifloaxetic (0,24 mL, 3,12 mmol), trieythlsilan (0,2 mL, 1,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **518** (300 mg, 0,62 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được rửa bằng dietylete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **519** (150 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,37 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H); **LC-MS:** 82,87%; 223,1 $(M+1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,62 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước: ACN; 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 1-(((2-(4-((3-(dimetylamino) azetidin-1-yl) metyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-l4-azanyl)-2, 2, 2-trifloetan-1-on (524A):



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-formylphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (520): Bổ sung axit (4-formylphenyl) boronic (905 mg, 6,03 mmol) và natri cacbonat (1,49 g, 14,08 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (1 g, 4,02 mmol) trong DME: H_2O (4:1, 15

mL) và sục trong điều kiện argon trong 30 phút. Sau đó, $Pd(dppf)Cl_2$ (294 mg, 0,40 mmol) được bổ sung ở RT. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90-95 °C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL), và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), nước (10 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 15% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất **520** (600 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4). **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,05 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 93,26%; 318,9 (M^++1) (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,91 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl 3-(dimetylamino) azetidin-1-carboxylat (522): Bổ sung dung dịch formaldehyt (36% trong H_2O) (4,25 mL) và natri triaxetoxy borohydrua (27,7 g, 13,08 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 521 (2,5 g, 14,53 mmol) trong 1, 2-diclo etan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL), được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL) đến độ pH~8 và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô 522 (2,2 g, 75%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. LC-MS: 88,00%; 101,3 (M^++1) (des-boc) (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 0,36 phút. 5 mM Aq NH_4OAc +ACN: 0,8 mL/phút).

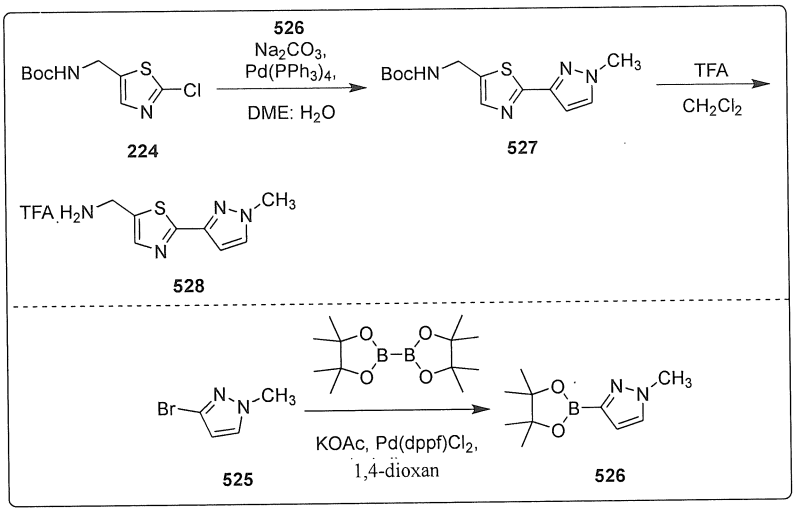
Tổng hợp 1-(3-(dimetylamino)-1l4-azetidin-1-yl)-2, 2, 2-trifloetan-1-on (523): Bổ sung axit trifloaxetic (6 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **522** (2,2 g, 11 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng được nghiền thành bột với ete (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **523** (1,8 g, 76%) dưới dạng

chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 80,67%; 101,3 (M^++1) (cột; Atlantis T3, (150 × 4,6 mm, 3 µm); RT 2,41 phút. 2,5mM NH_4OAc trong nước: ACN, 1,0 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-((3-(dimetylamino) azetidin-1-yl) metyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (524): Bổ sung kali cacbonat (260 mg, 1,88 mmol), natri triaxetoxy borohydrua (666 mg, 3,14 mmol) và sàng phân tử (500 mg) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **520** (500 mg, 1,57 mmol) và hợp chất **523** (235 mg, 2,35 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (15 mL), được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15 mL) đến độ pH~8 và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 6-10% MeOH/CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **524** (400 mg, 63%) dưới dạng xirô màu vàng nhạt. **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 98,20%; 403,2 (M^++1) (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,69 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-(((2-(4-((3-(dimetylamino) azetidin-1-yl) metyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-l4-azanyl)-2, 2, 2-trifloetan-1-on (524A): Bổ sung axit trifloaxetic (2 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **524** (500 mg, 1,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng được nghiền thành bột với ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **524A** (390 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 94,59%; 303,2 (M^++1); (cột; Atlantis T3, (150 × 4,6 mm, 3 µm); RT 6,45 phút. 2,5mM NH_4OAc trong nước: ACN, 1,0 mL/phút).

Tổng hợp muối (2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl) thiazol-5-yl) metanamin TFA (528):



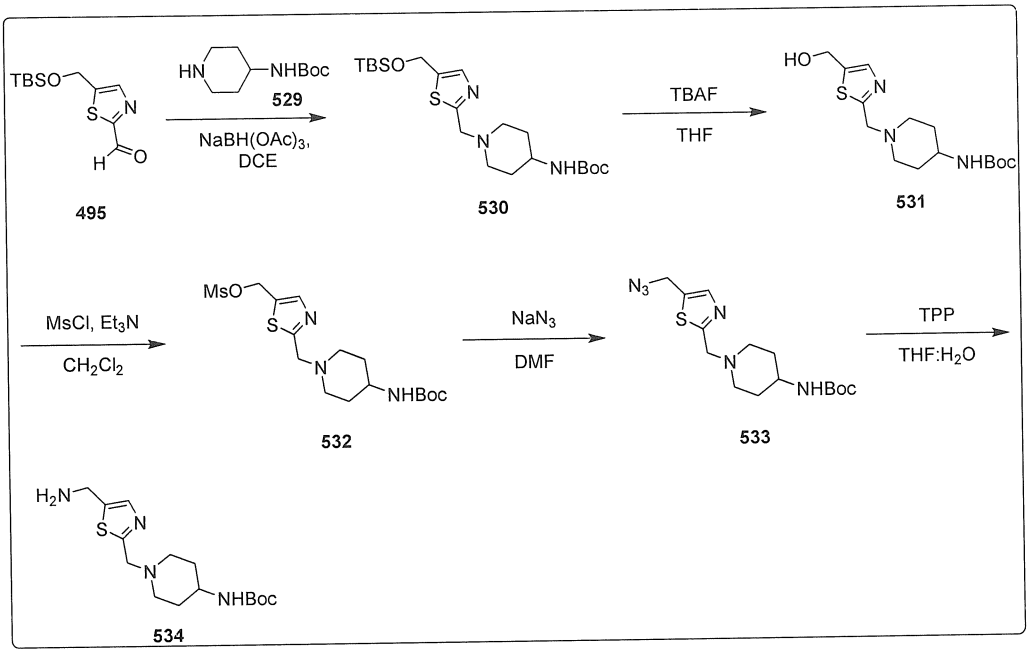
Tổng hợp 1-metyl-3-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (526): Bổ sung bispinacolato dibo (1,73 g, 6,83 mmol), kali axetat (1,82 g, 18,63 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol **525** (1 g, 6,25 mmol) trong 1, 4-dioxan (60 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (454 mg, 0,62 mmol) và gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **526** (2,4 g, thô) dưới dạng xirô đặc màu nâu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3);

Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (527): Bổ sung 1-metyl-3-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol 526 (3,9 g, thô), natri cacbonat (750 mg, 7,08 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat 224 (500 mg, 2,01 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 75 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (270 mg, 0,23 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng

EtOAc (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được hợp chất 527 (160 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 70% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,30 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: 96,60%; 294,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,04 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp muối (2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl) thiazol-5-yl) metanamin TFA (528): Bổ sung axit trifloaxetic (0,06 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **527** (50 mg, 0,17 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được nghiền thành bột với dietylete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **528** (380 mg, 84%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,29 (br s, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (s, 3H); **LC-MS (Agilent 6310 Ion Trap):** 99,97%; 195,2 (M^++1); (cột; X-Select HSS T3 (150 × 3 mm, 2,5 µm); RT 0,62 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN; 0,6 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl (1-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) metyl) piperidin-4-yl) carbamat (534):



Tổng hợp *tert*-butyl (1-((5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-yl) metyl) piperidin-4-yl) carbamat (530): Bổ sung *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamat **529** (1,12 g, 5,60 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (2,96 g, 14,00 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) metyl) thiazol-2-carbaldehyt **495** (1,2 g, 4,66 mmol) trong 1, 2-dicloetan (50 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (200 mL), được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **530** (800 mg, 49%) dưới dạng xirô đặc màu vàng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc / hexan (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,52 (s, 1H), 6,76 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,83- 2,79 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 11H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); **LC-MS:** 93,12%; 442,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,18 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl (1-((5-(hydroxymetyl) thiazol-2-yl) metyl) piperidin-4-yl) carbamat (531): Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch nồng độ 1,0 M trong THF, 2,72 mL, 2,72 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất

530 (800 mg, 1,81 mmol) trong THF (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **531** (650 mg, định lượng) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,48 (s, 1H), 6,77 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,46 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (br s, 2H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,75-1,54 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 11H); **LC-MS:** 94,85%; 328,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,40 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (2-((4-((*tert*-butoxycacbonyl) amino) piperidin-1-yl) metyl) thiazol-5-yl) metyl metansulfonat (532): Bổ sung trietyl amin (1,43 mL, 9,93 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **531** (650 mg, 1,98 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút. Bổ sung metansulfonyl clorua (453,2 mg, 3,97 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (2 x 50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **532** (600 mg) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4);

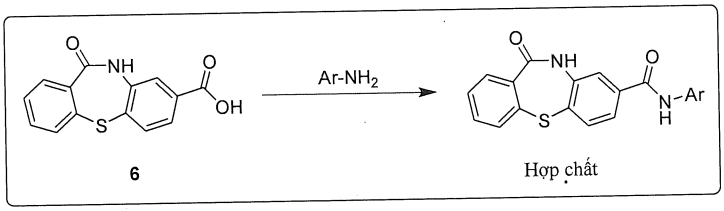
Tổng hợp *tert*-butyl (1-((5-(azidometyl) thiazol-2-yl) metyl) piperidin-4-yl) carbamat (533): Bổ sung natri azit (284 mg, 4,44 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **532** (600 mg, 1,48 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 70% EtOAc/ hexan để thu được

hợp chất **533** (400 mg, 76%) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 70% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,67 (s, 1H), 6,78 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,18- 2,11 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 11H); **LC-MS:** 92,56%; 353,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *tert*-butyl (1-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) metyl) piperidin-4-yl) carbamat (534): Bổ sung triphenyl phosphin (446 mg, 1,70 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **533** (300 mg, 0,85 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 5 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **534** (250 mg, 91%) dưới dạng chất bán rắn. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ = 7,43 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,30 - 3,12 (m, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); **LC-MS**: 81,58%; 327,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVOC-18 (50 × 3,0 mm, 2,6 µm); RT 1,60 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Điều chế hợp chất

Các axit tương tự với hợp chất **6** (hợp chất **13, 20, 32, 40, 47, 54, 61, 68, 76, 81, 88, 149, 153, 155, 158, 200, 211, 216, 89, 92, 95, 105, 113, 120, 126, 135, 143, 144, 163, 169, 172, 176, 185, 190, 194**) được tổng hợp như được đề cập trên đây và được biến đổi thành sản phẩm cuối cùng bằng cách sử dụng các amin có sẵn trên thị trường hoặc các amin được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tiêu biểu A và B, và kết quả được đưa ra trong Bảng 1:



6 Hợp chất

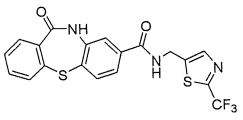
Quy trình tiêu biểu A:

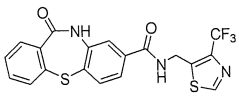
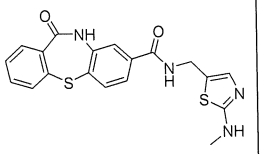
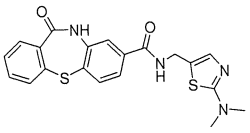
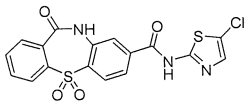
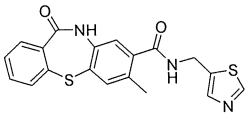
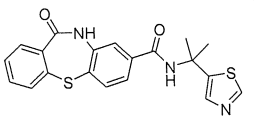
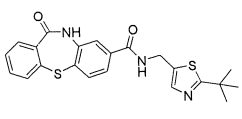
Bổ sung EDCI.HCl (105 mg, 0,55 mmol), HOBt (75 mg, 0,55 mmol), hợp chất **255** (80 mg, 0,44 mmol) và diisopropyletylamin (0,19 mL, 1,10 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **6** (100 mg, 0,36 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ, để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

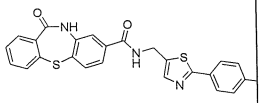
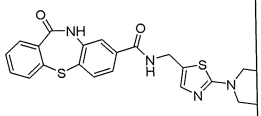
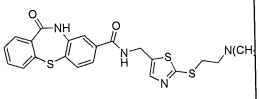
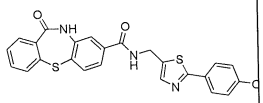
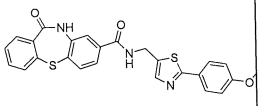
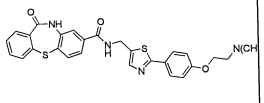
Quy trình tiêu biểu B:

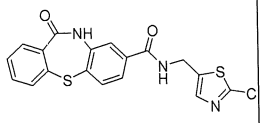
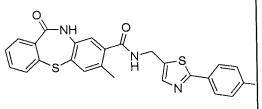
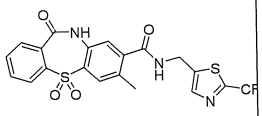
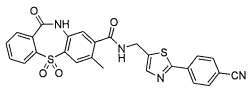
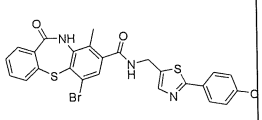
Bổ sung HATU (187 mg, 0,49 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa axit **105** (130 mg, 0,41 mmol) trong DMF (6 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút. Bổ sung hợp chất **255** (83 mg, 0,49 mmol) và diisopropyletylamin (0,21 mL, 1,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này, để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel hoặc tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

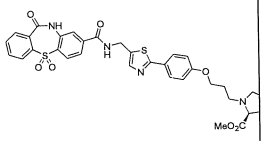
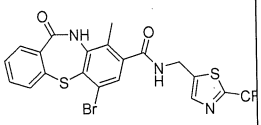
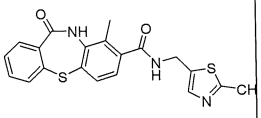
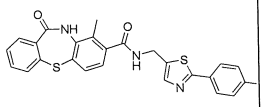
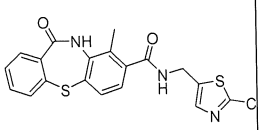
Bảng 1: Tổng hợp từ hợp chất 13, 20, 32, 40, 47, 54, 61, 68, 76, 81, 88, 149, 153, 155, 158, 200, 211, 216, 89, 92, 95, 105, 113, 120, 126, 135, 143, 144, 163, 169, 172, 176, 185, 190, 194 và các amin tổng hợp và các amin thương mại khác nhau.

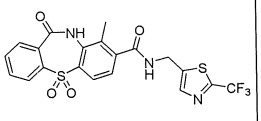
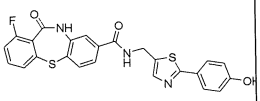
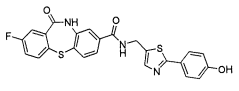
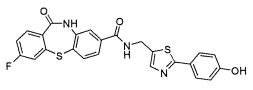
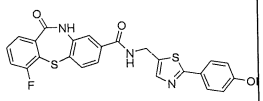
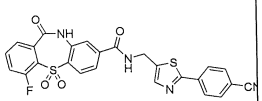
Ví dụ	Cấu trúc	Quy trình, hợp chất trung gian, amin	Hiệu suất Rx (%)	Khối phổ tìm thấy	Khối phổ theo tính toán	^{1}H-NMR
1421		A, 6, 255	21	435,9 (M^++1);	435,03 đối với $C_{19}H_{12}F_3N_3O_2S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H);

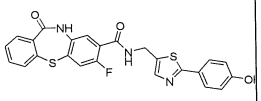
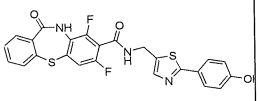
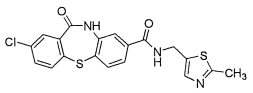
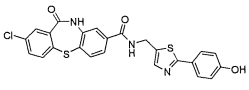
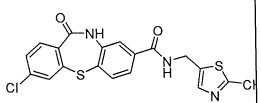
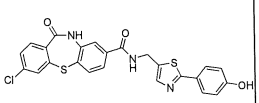
1431		A, 6, 263	23	435,9 (M^++1);	435,03 đối với $C_{19}H_{12}F_3N_3O_2S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,64-7,43 (m, 4H), 4,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H);
1424		A, 6, 242	53	396,9 (M^++1);	$C_{19}H_{16}N_4O_2S_2$ 396,07	1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,59-7,42 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 4,9 Hz, 3H);
1425		A, 6, 245	61	411,0 (M^++1);	$C_{20}H_{18}N_4O_2S_2$ 410,09	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,75 (s, 1H), 9,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,59-7,42 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 4,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H);
1473		A, 92, 220	18	419,8 (M^++1);	$C_{17}H_{10}ClN_3O_4S_2$ 418,98	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 13,19 (br s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,07-7,97 (m, 4H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,63 (s, 1H);
1496		A, 13, 217	34	381,9 (M^++1)	$C_{19}H_{15}N_3O_2S_2$ 381,06	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,00-8,95 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H);
1549		A, 6, 271	21	396,0 (M^++1);	395,08 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_2S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,72-7,60 (m, 4H), 7,58-7,42 (m, 4H), 1,74 (s, 6H);
1555		A, 6, 277	38	424,0 (M^++1);	423,11 đối với $C_{22}H_{21}N_3O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,78 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,57 (d, J = 5,6

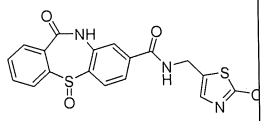
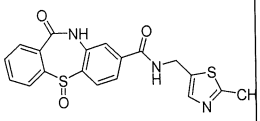
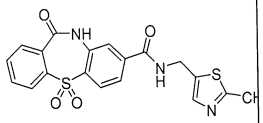
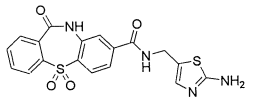
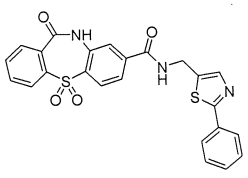
						Hz, 2H), 1,32 (s, 9H);
1556		A, 6, 285	38	461,9 (M^++1);	461,07 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,78 (s, 1H), 9,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,31 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1598		A, 6, 304	48	452,9 (M^++1);	452,10 đối với $C_{22}H_{20}N_4O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,76 (s, 1H), 9,08 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,60-7,42 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,68-3,64 (m, 4H), 3,35-3,25 (m, 4H);
1604		A, 6, 288	39	471,2 (M^++1);	470,09 đối với $C_{22}H_{22}N_4O_2S_3$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,59-7,43 (m, 5H), 4,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H);
1605		A, 6, 357	38	459,9 (M^++1);	459,07 đối với $C_{24}H_{17}N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 5H), 7,62-7,43 (m, 5H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1606		A, 6, 363	49	473,9 (M^++1);	473,09 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,78 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,73-7,65 (m, 4H), 7,63-7,43 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H);
1608		A, 6, 360	23	531,0 (M^++1);	530,14 đối với $C_{28}H_{26}N_4O_3S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,28 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,72-7,59 (m, 5H), 7,55-7,41 (m,

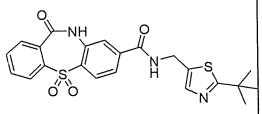
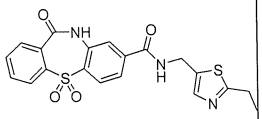
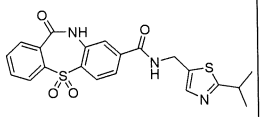
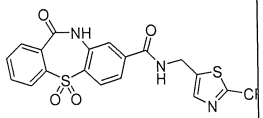
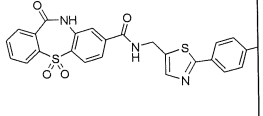
						3H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H);
1627		A, 6, 282	26	393,0 (M^++1);	392,04 đối với $C_{19}H_{12}N_4O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,77 (br s, 1H), 9,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,63-7,42 (m, 4H), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H);
1758		A, 13, 357	22	474,0 (M^++1);	473,09 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 8,98 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H);
1910		B[a], 105, 255	10	482,1 (M^++1);	481,04 đối với $C_{20}H_{14}F_3N_3O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,35 (s, 1H), 9,28-9,26 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,91-7,81 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 4,73 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);
1911		A, 105, 227	13	515,1 (M^++1);	514,08 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,35 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,99-7,93 (m, 4H), 7,92-7,81 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H);
1915		A, 32, 227	52	561,0 (M^++1);	560,00 đối với $C_{26}H_{17}BrN_4O_2S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,39 (s, 1H), 9,18 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98-7,88 (m, 3H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,59-7,44 (m, 4H), 4,65 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H);

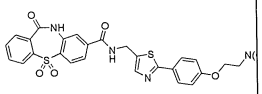
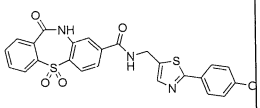
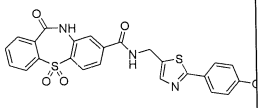
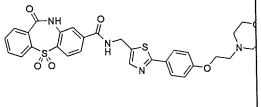
11106-A		A, 92, 517	40	661,1 (M^++1)	660,17 đối với $C_{33}H_{32}N_4O_7S_2$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 5H);
1914		A, 32, 255	94	528,3 (M^++1);	526,96 đối với $C_{20}H_{13}BrF_3N_3O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,39 (s, 1H), 9,24 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,61-7,44 (m, 4H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H);
1535		A, 20, 297	69	395,8 (M^++1);	395,08 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,24 (s, 1H), 8,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 5H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H);
1755		A, 20, 357	9	474,1 (M^++1);	473,09 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,24 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,54-7,40 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H);
1766		A, 20, 255	41	448,1 (M^+-1);	449,05 đối với $C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,24 (s, 1H), 9,15 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,8

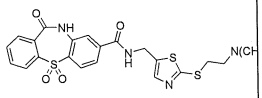
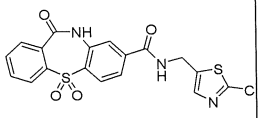
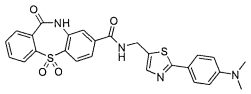
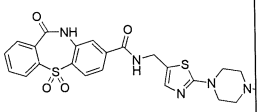
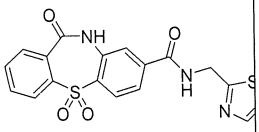
						Hz, 2H), 2,28 (s, 3H);
1767		A, 95, 255	26	481,9 (M^++1);	481,04 đối với $C_{20}H_{14}F_3N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,86 (br s, 1H), 9,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,80 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H);
1752		A, 54 357	7	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,97 (br s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 5H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1746		A, 61, 357	9	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,91 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,25 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76-7,31 (m, 9H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (br d, J = 5,6 Hz, 2H);
1747		A, 68 357	9	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 9,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76-7,57 (m, 7H), 7,43 (dd, J = 2,3, 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 5,4 Hz, 2H);
1753		A, 76 357	12	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,90 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74-7,59 (m, 6H), 7,54-7,44 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1904		A[c], 144, 227	51	519,0 (M^++1);	518,05 đối với $C_{25}H_{15}FN_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,58 (br s, 1H), 9,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J

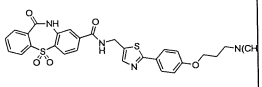
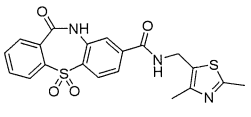
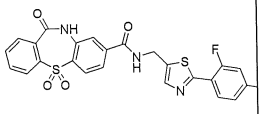
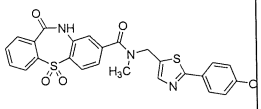
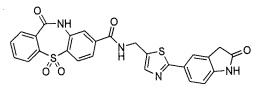
						= 8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 4,72 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1749		A, 81, 357	14	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,72 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,04 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,73-7,64 (m, 4H), 7,60-7,43 (m, 5H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H);
1750		A, 88, 357	10	495,9 (M^++1);	495,05 đối với $C_{24}H_{15}F_2N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,65 (br s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 9,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 4H), 7,58-7,46 (m, 4H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1541		A, 40, 297	59	415,9 (M^++1);	415,02 đối với $C_{19}H_{14}ClN_3O_2S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,91 (s, 1H), 9,20 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H);
1760		A[d], 40, 357	12	493,9 (M^++1);	493,03 đối với $C_{24}H_{16}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,93 (br s, 1H), 9,95 (br s, 1H), 9,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,74-7,60 (m, 7H), 7,57 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1544		A, 47, 297	57	415,9 (M^++1);	415,02 đối với $C_{19}H_{14}ClN_3O_2S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,86 (s, 1H), 9,20 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H);
1761		A, 47, 357	12	494,0 (M^++1);	493,03 đối với $C_{24}H_{16}ClN_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,86 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H),

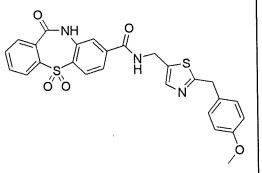
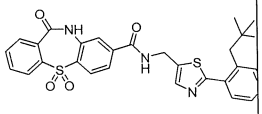
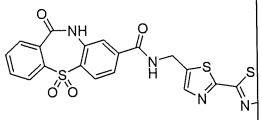
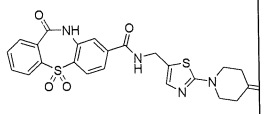
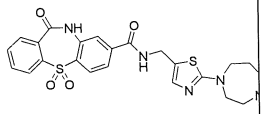
						7,67-7,60 (m, 4H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1772		A[a], 89, 255	54	451,9 (M^++1);	451,03 đối với $C_{19}H_{12}F_3N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,06 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,63 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1526		A, 89, 297	21	397,9 (M^++1);	397,06 đối với $C_{19}H_{15}N_3O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,05 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,6, 3,9 Hz, 2H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,63 (td, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H);
1528		A, 92, 297	33	413,9 (M^++1);	413,05 đối với $C_{19}H_{15}N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H);
1529		A, 92, 230	22	414,9 (M^++1);	414,05 đối với $C_{18}H_{14}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,49 (br s, 1H), 9,18 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 2H), 7,93-7,81 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 8,3,1,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,79 (br s, 2H), 4,38 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1525		A, 92, 291	32	475,9 (M^++1);	475,07 đối với $C_{24}H_{17}N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 7H), 7,54-7,39 (m, 3H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz,

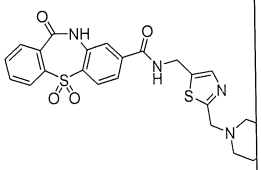
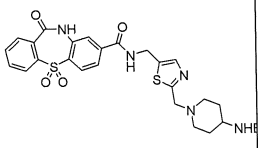
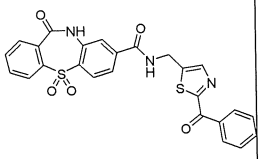
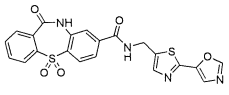
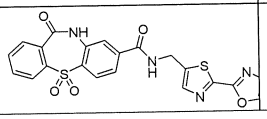
						2H);
1550		A, 92, 277	26	455,9 (M^++1);	455,10 đối với $C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H);
1551		A, 92, 239	42	427,9 (M^++1);	427,07 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,89 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H);
1552		A, 92, 251	34	441,9 (M^++1);	441,08 đối với $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H);
1553		A, 92, 255	16	468,3 (M^++1);	467,02 đối với $C_{19}H_{12}F_3N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,98 (td, J = 7,7, 0,9 Hz, 2H), 7,94-7,83 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1566		A, 92, 285	34	486,9 (M^++1);	486,10 đối với $C_{27}H_{19}FN_2O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,66 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J =

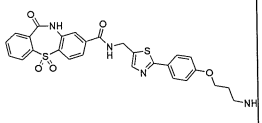
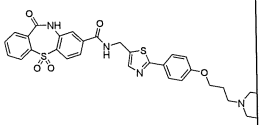
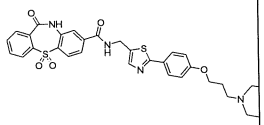
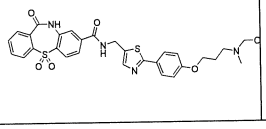
						7,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 4,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H);
1584		A, 92, 360	47	563,0 (M^++1);	562,13 đối với $C_{28}H_{26}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,47 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H);
1595		A, 92, 357	50	492,0 (M^++1);	491,06 đối với $C_{24}H_{17}N_3O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,43 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,65 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1596		A, 92, 363	60	506,0 (M^++1);	505,08 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H);
1587		A, 92, 372	58	605,0 (M^++1);	604,15 đối với $C_{30}H_{28}N_4O_6S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,59-

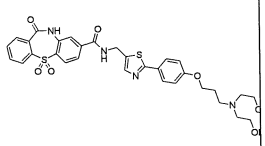
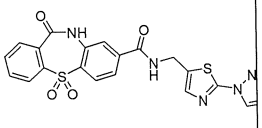
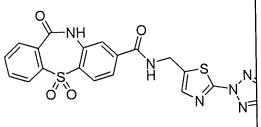
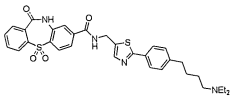
						3,55 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,48-2,46 (m, 4H);
1590		A, 92, 288	36	502,9 (M^++1);	502,08 đối với $C_{22}H_{22}N_4O_4S_3$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,93-7,75 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H);
1628		A, 92, 282	20	424,9 (M^++1);	424,03 đối với $C_{19}H_{12}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,59 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,94-7,83 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1645		A, 92, 312	40	519,0 (M^++1);	518,11 đối với $C_{26}H_{22}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,96 (s, 6H);
1648		A, 92, 307	21	498,0 (M^++1);	497,12 đối với $C_{23}H_{23}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,07-7,75 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,40-2,34 (m, 4H), 2,19 (s, 3H);
1650		A, 92, 218	35	399,9 (M^++1);	399,03 đối với $C_{18}H_{13}N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (br s, 1H), 9,66-9,58 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,94-7,82 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,75 (d, *J*

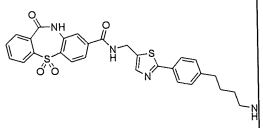
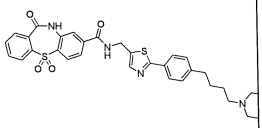
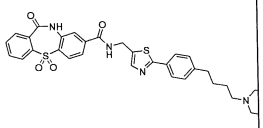
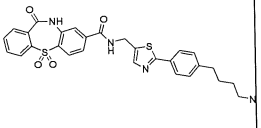
						= 6,1 Hz, 2H);
1679		A, 92, 367	24	577,1 (M^++1);	576,15 đối với $C_{29}H_{28}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93- 7,84 (m, 3H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,89-1,80 (m, 2H);
1763		A, 92, 219	89	427,9 (M^++1);	427,07 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 2H), 7,93-7,75 (m, 4H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H);
1814		A^b, 92, 316	88	519,1 (M^++1);	518,05 đối với $C_{25}H_{15}FN_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,47 (br s, 1H), 9,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11- 7,95 (m, 5H), 7,93-7,79 (m, 5H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1661		A, 92, 369	24	505,9 (M^++1);	505,08 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) (rotame): δ 11,44 (br s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 8,04-7,96 (m, 3H), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,82, 4,59 (s, 2H), 2,95, 2,76 (s, 3H);
1821		A^b, 92, 319	29	531,1 (M^++1);	530,07 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,93-7,79 (m, 5H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H);

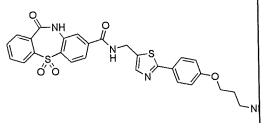
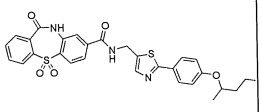
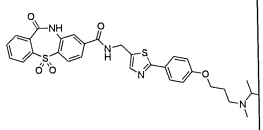
1823-A		A[c], 92, 326	32	520,1 (M^++1);	519,09 đối với $C_{26}H_{21}N_3O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,48 (br s, 1H), 9,35 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92-7,80 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,71 (s, 3H);
1840		A, 92, 338	19	548,1 (M^++1);	547,12 đối với $C_{28}H_{25}N_3O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 5H), 7,50 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 0,99 (s, 6H);
1882		A[b], 92, 345	29	483,0 (M^++1);	482,02 đối với $C_{21}H_{14}N_4O_4S_3$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,93-7,78 (m, 6H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1906		A[c], 92, 488	9	497,0 (M^++1);	496,09 đối với $C_{23}H_{20}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 2,48-2,45 (m, 4H);
1973		A, 92, 492	48	512,1 (M^++1);	511,10 đối với $C_{23}H_{21}N_5O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,28 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,94-7,83 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,03 (s,

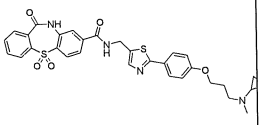
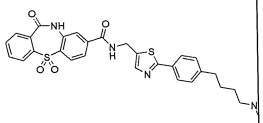
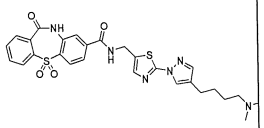
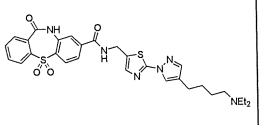
						1H), 4,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 4H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H);
1927		A, 92, 500	40	499,0 (M^++1);	498,10 đối với $C_{23}H_{22}N_4O_5S2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,39 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,93-7,77 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 4,61 (br d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 2,47- 2,43 (m, 4H);
1885-A		A, 92, 534	25	612,1 (M^++1);	611,19 đối với $C_{29}H_{33}N_5O_6S_2$	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,38 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,94-7,82 (m, 3H), 7,79 (dd, J= 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,74 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 11H);
1929		A[c], 92, 332	19	503,7 (M^++1);	503,06 đối với $C_{25}H_{17}N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,80 (m, 4H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,61- 7,53 (m, 2H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1957		A[c], 92, 508	26	467,0 (M^++1);	466,04 đối với $C_{21}H_{14}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,51 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 4,70 (br d, J = 5,5 Hz, 2H);
1958		A[c], 92, 512	48	466,9 (M^++1);	466,04 đối với $C_{21}H_{14}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,52 (t, J = 5,7

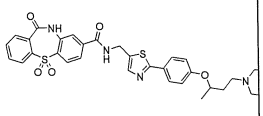
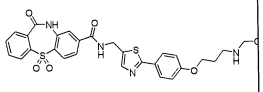
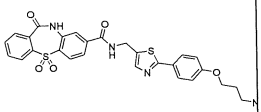
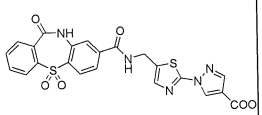
						Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1991		A[c], 92, 408	44	591,4 (M^++1);	590,13 đối với $C_{29}H_{26}N_4O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,79 (s, 3H);
1992		A[c] 92, 375	45	617,1 (M^++1);	616,18 $C_{32}H_{32}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J =7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04-2,70 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,75-1,18 (m, 6H);
1993		A, 92, 378	35	619,3 (M^++1);	618,16 $C_{31}H_{30}N_4O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59-3,53 (m, 4H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37-2,33 (m, 4H), 1,92-1,84 (m, 2H);
1994		A[c], 92, 383	38	645,0 (M^++1);	644,14 đối với $C_{30}H_{27}F_3N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J =

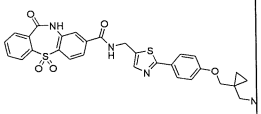
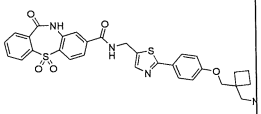
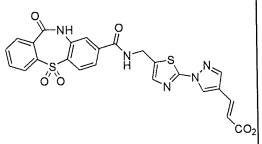
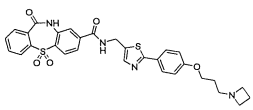
						8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (q, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 2H);
1998		A[b], 92, 411	71	637,1 (M^++1);	636,17 đối với $C_{31}H_{32}N_4O_7S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,34 (br s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,42-4,25 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H), 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,55-2,51 (m, 4H), 1,83 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H);
11047		A[c], 92, 458A	39	467,0 (M^++1);	466,05 đối với $C_{20}H_{14}N_6O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 2H), 7,93-7,80 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
11048		A[c], 92, 458B	23	467,0 (M^++1);	466,05 đối với $C_{20}H_{14}N_6O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,93 -7,79 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
11053		A[c], 92, 476	41	603,20 (M^++1);	602,20 đối với $C_{32}H_{34}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,93-7,74 (m,

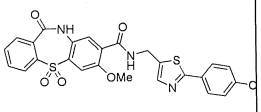
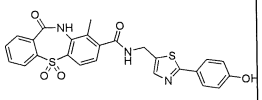
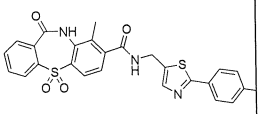
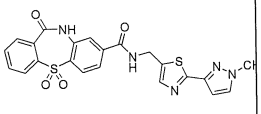
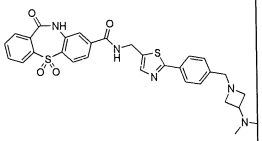
						7H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46-2,33 (m, 6H), 1,58 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 6H);
11054		A[c], 92, 471	23	603,20 (M^++1);	602,20 đối với $C_{32}H_{34}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,9, 1,3 Hz, 2H), 7,92-7,75 (m, 7H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54-2,44 (m, 3H), 1,62 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,37 (td, J = 15,0, 7,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H);
11055		A[c], 92, 474	53	615,1 (M^++1);	614,20 đối với $C_{33}H_{34}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,76 (m, 7H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,30-2,19 (m, 6H), 1,57 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,49-1,31 (m, 8H);
11056		A, 92, 468	8	617,1 (M^++1);	616,18 đối với $C_{32}H_{32}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 6H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35-2,22 (m, 6H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H);
11057		A, 92, 480	26	589,1 (M^++1);	588,15 đối với $C_{30}H_{28}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (td, J

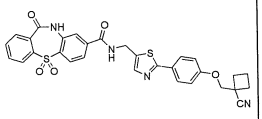
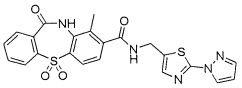
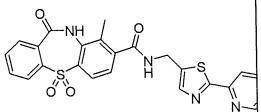
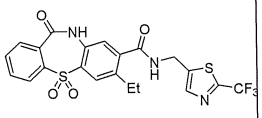
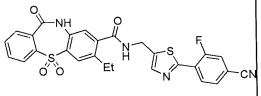
						= 1,1, 7,5 Hz, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,75 (m, 7H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,07- 3,00 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,57 (td, *J* = 15,1, 7,6 Hz, 2H), 1,39 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H);
11073		A[c], 92, 389	12	605,1 (M^++1);	604,18 đối với $C_{31}H_{32}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, axit axetic): δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,87-7,79 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,46-3,22 (m, 6H), 2,34-2,23 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 6H);
11080		A, 92, 402	18	591,1 (M^++1);	590,17 đối với $C_{30}H_{30}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,47 (m, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,93-7,76 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,57 (q, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H);
11091		B[a], 92, 414	55	605,1 (M^++1);	604,18 đối với $C_{31}H_{32}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 11,50 (br s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H);

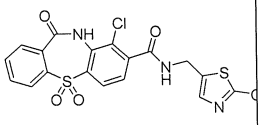
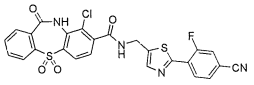
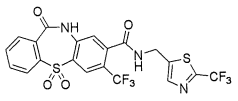
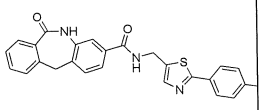
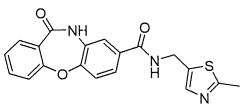
11092		B[a], 92, 417	37	603,2 (M^++1);	602,17 đối với $C_{31}H_{30}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COOD): δ 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10-8,07 (m 2H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,86-7,78 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,94-0,92 (m, 2H);
11093		A, 92, 482	13	603,1 (M^++1);	602,20 $C_{32}H_{34}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,99-7,77 (m, 9H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 6H);
11099		A[c], 92, 448	41	565,6 (M^++1);	564,16 đối với $C_{27}H_{28}N_6O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,48 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,80 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,55 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H);
11100		A, 92, 448A	38	593,1 (M^++1);	592,19 đối với $C_{29}H_{32}N_6O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,56 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,92-7,77 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,30-3,14 (m, 8H), 1,58-1,51 (m,

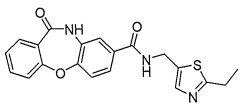
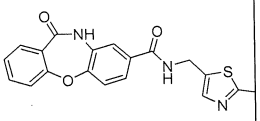
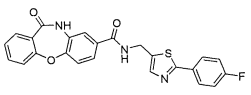
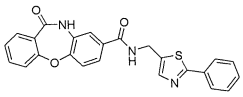
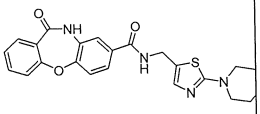
						2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 6H);
11101		A, 92, 419	32	619,1 (M^++1);	618,20 đối với $C_{32}H_{34}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COOD): δ 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,86-7,77 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,43-3,22 (m, 6H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,35-1,30 (m, 6H);
11102		A^c, 92, 406	14	631,1 (M^++1);	630,12 đối với $C_{29}H_{25}F_3N_4O5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,92-7,79 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H);
11105		A, 92, 411	10	589,1 (M^++1)	588,15 đối với $C_{30}H_{28}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,71 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 4H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H);
11116		A^c, 92, 461	45	538,0 (M^++1)	537,08 đối với $C_{24}H_{19}N_5O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,47 (br s, 1H), 9,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

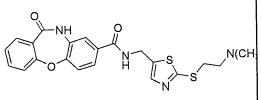
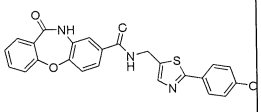
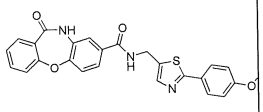
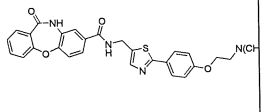
11112		A[b], 92, 431	17	603,1 (M^++1)	602,17 đối với $C_{31}H_{30}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (br s, 2H), 2,97-2,69 (m, 2H), 2,31-1,97 (m, 6H), 0,69-0,30 (m, 4H);
11113		A[b], 92, 439	61	617,1 (M^++1)	616,18 đối với $C_{32}H_{32}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (br s, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,27-2,06 (m, 4H), 2,02-1,79 (m, 7H);
11118		A[c], 92, 451	27	564,1 (M^++1);	563,09 đối với $C_{26}H_{21}N_5O_6S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,79 (m, 6H), 7,62 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,56 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H);
11142		A[b], 92, 422	48	635,1 (M^++1)	588,15 đối với $C_{30}H_{28}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,92-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70-2,55 (m, 8H), 2,47-2,45 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H);

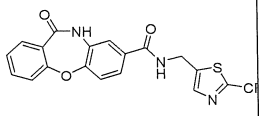
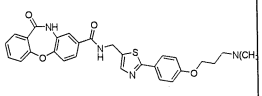
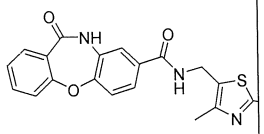
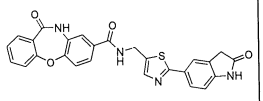
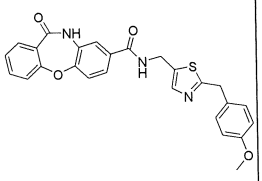
1901-A		A[c], 120, 227	57	531,1 (M^++1);	530,07 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_5S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,25 (br s, 1H), 9,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,01-7,82 (m, 7H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H);
1768		A, 95 357	12	506,1 (M^++1);	505,08 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,86 (br s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 7,98-7,77 (m, 5H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,60 (br s, 2H), 2,32 (br s, 3H);
1877		A, 95, 227	68	515,1 (M^++1);	514,08 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,96-7,88 (m, 5H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H);
11046		A[c], 92, 528	70	480,0 (M^++1);	479,07 đối với $C_{22}H_{17}N_5O_4S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 8,4, 1,7 Hz, 2H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H);
11158		A[C], 92, 524A	26	588,2 (M^++1);	587,17 đối với $C_{30}H_{29}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (br s, 1H), 9,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93 -7,77 (m, 7H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,87-2,85 (m, 3H), 2,03 (s, 6H);

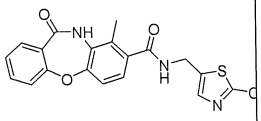
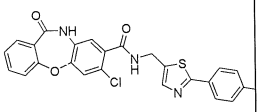
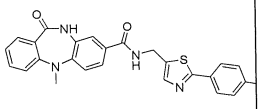
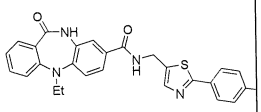
11182		A[C], 92, 440	37	585,1 (M^++1)	584,12 đối với $C_{30}H_{24}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 2H);
11074		A[C], 95, 455	50	480,0 (M^++1);	479,07 đối với $C_{22}H_{17}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 10,86 (s, 1H), 9,20 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,95-7,83 (m, 5H), 7,80 (td, *J* =, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);
11077		A[c], 95, 354	57	491,08 (M^++1);	490,08 đối với $C_{24}H_{18}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (br s, 1H), 9,21 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99-7,77 (m, 7H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H);
11041		A, 113, 255	37	496,0 (M^++1);	495,05 đối với $C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,37 (s, 1H), 9,31 (br t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 4,73 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,63 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);
11042		A[c], 113 316	19	547,0 (M^++1);	546,08 đối với $C_{27}H_{19}FN_4O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz): δ 11,15 (br s, 1H), 9,04 (br t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (br d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 4,51 (br

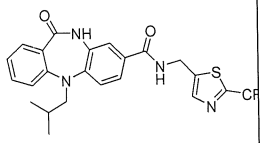
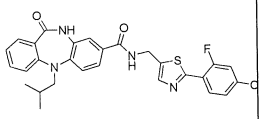
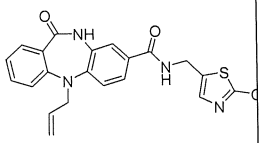
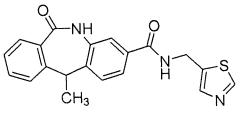
						d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52-2,44 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H);
11082		A, 135, 255	32	503,9 (M^++1);	500,98 đối với $C_{19}H_{11}ClF_3N_3O_4S_2$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,18 (br s, 1H), 9,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
11083		A, 135, 316	43	553,0 (M^++1);	552,01 đối với $C_{25}H_{14}ClFN_4O_4S_2$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,19 (s, 1H), 9,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 11,2, 1,4 Hz, 1H), 8,03-7,93 (m, 4H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1936		A[a], 143,255	49	536,0 (M^++1);	535,01 đối với $C_{20}H_{11}F_6N_3O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,82 (br s, 1H), 9,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09-7,84 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 4,76 (br d, J = 5,3 Hz, 2H);
1734		A, 200, 357	6	442,0 (M^++1);	441,11 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,52 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,09 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 5H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H);
1557		A, 149, 297	48	365,8 (M^++1)	365,08 đối với $C_{19}H_{15}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

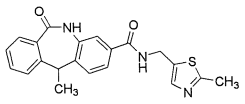
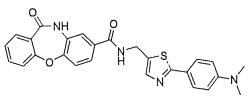
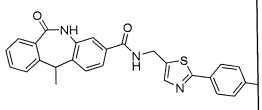
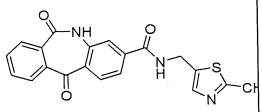
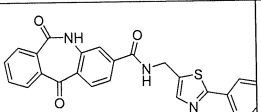
						7,38-7,31 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H);
1558		A, 149, 239	56	379,9 (M^++1);	379,10 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,90 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H);
1559		A, 149, 251	41	393,9 (M^++1);	393,11 đối với $C_{21}H_{19}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24-3,19 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H);
1561		A, 149, 285	8	446,0 (M^++1);	445,09 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_3S$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,22 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 7,78 (br s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 4,66 (d, J = 5,2 Hz, 2H);
1562		A, 149, 291	36	428,3 (M^++1);	427,10 đối với $C_{24}H_{17}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,59 (s, 1H), 9,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1611		A, 149, 304	48	436,9 (M^++1);	436,12 đối với $C_{22}H_{20}N_4O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65-7,57 (m,

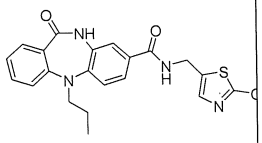
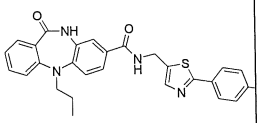
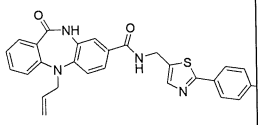
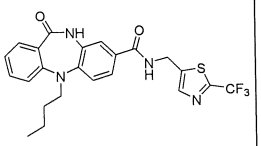
						2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 4H);
1617		A, 149, 288	14	455,3 (M^++1);	454,11 đối với $C_{22}H_{22}N_4O_3S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,70-7,54 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H);
1618		A, 149,357	34	444,0 (M^++1);	443,09 đối với $C_{24}H_{17}N_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,72-7,59 (m, 6H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1619		A, 149, 363	35	458,0 (M^++1);	457,11 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H);
1621		A, 149, 360	14	515,1 (M^++1);	514,17 đối với $C_{28}H_{26}N_4O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,61 (s, 1H), 9,17 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81- 7,74 (m, 3H), 7,68 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H),

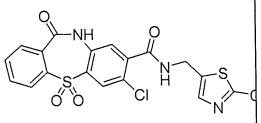
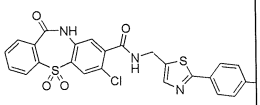
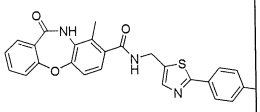
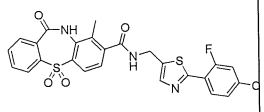
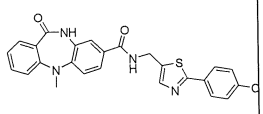
						4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,27 (br s, 6H);
1629		A, 149, 255	9	419,9 (M^++1);	419,06 đối với $C_{19}H_{12}F_3N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,33 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1698		A, 149, 367	48	529,1 (M^++1);	528,18 đối với $C_{29}H_{28}N_4O_4S$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,89-1,80 (m, 2H);
1769		A[a], 149, 219	72	380,0 (M^++1);	379,10 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54-2,50 (m, 3H), 2,30 (s, 3H);
1833		A[b], 149, 319	70	483,1 (M^++1);	482,51 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,74-10,46 (m, 2H), 9,20 (br s, 1H), 7,82-7,58 (m, 6H), 7,47-7,29 (m, 4H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (br s, 2H), 3,54 (br s, 2H);
1835-A		A[C], 149, 326	32	472,1 (M^++1);	471,13 đối với $C_{26}H_{21}N_3O_4S$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,60 (s, 1H), 9,09 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,66-7,53 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4

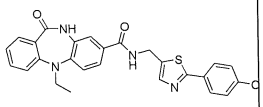
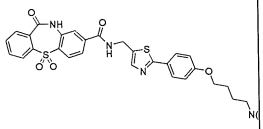
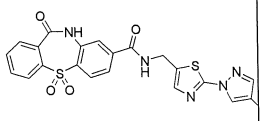
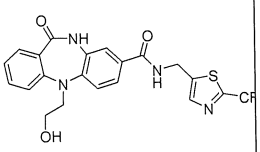
						Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,71 (s, 3H);
1941		A, 153,255	55	434,0 (M^++1),	433,07 đối với $C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$	^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,06 (s, 1H), 9,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,40-7,23 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H);
1913		A, 155, 227	23	487,1 (M^++1);	486,06 đối với $C_{25}H_{15}ClN_4O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (br s, 1H), 9,19 (br t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (br d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,96 (br d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (br t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,68 (br d, *J* = 5,4 Hz, 2H);
1732		A, 166, 357	21	457,0 (M^++1);	456,13 đối với $C_{25}H_{20}N_4O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,29 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,54 (m, 6H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1751		A, 169,357	14	471,0 (M^++1);	470,14 đối với $C_{26}H_{22}N_4O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 9,95 (br s, 1H), 9,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 -7,08 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (br d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz,

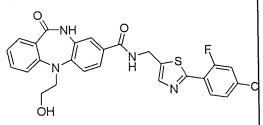
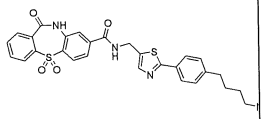
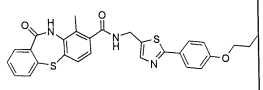
						3H);
11043		A[c], 185 255	15	475,0 (M^++1);	474,13 đối với $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,29 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 0,89 (dd, J = 5,3, 4,1 Hz, 6H);
11044		A[b], 185, 316	15	526,1 (M^++1);	525,16 đối với $C_{29}H_{24}FN_5O_2S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 9,16 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,33-7,18 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,84-1,69 (m, 1H), 0,89 (s, 6H);
1920		A, 190, 255	47	459,1 (M^++1);	458,10 $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,33 (s, 1H), 9,23 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 17,4, 1,2 Hz, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 5,3 Hz, 2H);
1546		A, 211, 217	48%	364,0 (M^++1);	363,10 đối với $C_{20}H_{17}N_3O_2S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64-10,51 (m, 1H), 9,10 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1,5 H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1,5 H),

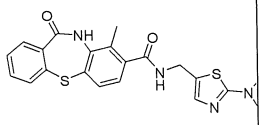
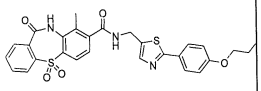
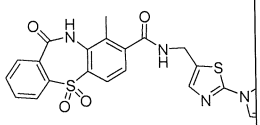
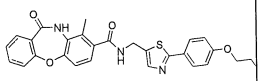
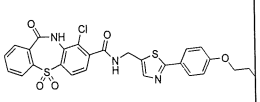
						7,43-7,29 (m, 3H), 4,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,27-4,09 (m, 1H), 1,77, 1,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H);
1548		A, 211 297	48%	377,9 (M^++1);	377,12 đối với $C_{21}H_{19}N_3O_2S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,69-10,44 (m, 1H), 9,05 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 0,5H), 7,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 7,62-7,57 (m, 1,5 H), 7,54-7,46 (m, 2,5H), 7,43-7,29 (m, 3H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,28-4,07 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 1,77, 1,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H);
1697		A, 149, 312	68	471,0 (M^++1);	470,14 đối với $C_{26}H_{22}N_4O_3S$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,85-7,74 (m, 6H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 6H);
1754		A, 211,357	37	456,0 (M^++1);	455,13 đối với $C_{26}H_{21}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) (rotame): δ 10,74-10,45 (m, 1H), 9,93 (br s, 1H), 9,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,80-7,46 (m, 7H), 7,43-7,28 (m, 3H), 6,83 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 2H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,27-4,09 (m, 1H), 1,77, 1,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H);
1592		A, 216, 297	42	377,8 (M^++1);	377,08 đối với $C_{20}H_{15}N_3O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 11,19 (s, 1H), 9,28 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 7,87-7,76 (m, 5H), 7,60 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H);
1594		A, 216,291	30	440,5 (M^++1);	439,10 đối với $C_{25}H_{17}N_3O_3S$	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,21 (br s, 1H), 9,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,93 - 7,79

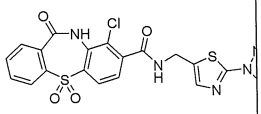
						(m, 8H), 7,65 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 4,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1916		Ac, 172, 255	58	461,1 (M^++1);	460,12 $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2S$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,29 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H);
1917		A[c], 172, 227	30	494,1 (M^++1);	493,16 $C_{28}H_{23}N_5O_2S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,29 (s, 1H), 9,15 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);
1921		A[c], 190, 227	46	492,1 (M^++1);	491,14 $C_{28}H_{21}N_5O_2S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,34 (s, 1H), 9,16 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,79-5,66 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H);
1922		A, 176, 255		475,1 (M^++1);	474,13 đối với $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s, 1H), 9,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,07

						(m, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);
1934		A, 126,255	20	501,9 (M^++1);	500,98 đối với $C_{19}H_{11}ClF_3N_3O_4S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,43 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 3H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1935		A, 126 227	35	535,1 (M^++1);	534,02 đối với $C_{25}H_{15}ClN_4O_4S_2$	1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,52 (s, 1H), 9,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,02-7,94 (m, 5H), 7,93-7,85 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 4,72 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1942		A[c], 153,227	59	467,0 (M^++1);	466,11 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_3S$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 9,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H);
1971		A, 95, 316	64	533,0 (M^++1);	532 đối với $C_{26}H_{17}FN_4O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10,29 (s, 1H), 9,15 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);
1974		A, 166, 227	23	466,1 (M^++1);	465,13 đối với $C_{26}H_{19}N_5O_2S$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 9,17 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 8,5 Hz, 3H), 7,66-

						7,57 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H);
1975		A, 169 227	24	480,1 (M^++1);	479,14 đối với $C_{27}H_{21}N_5O_2S$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,31 (s, 1H), 9,17 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95- 7,87 (m, 3H), 7,66-7,56 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H);
11001		A, 92, 394	40	591,1 (M^++1);	590,17 đối với $C_{30}H_{30}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,47 (br s, 1H), 9,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H);
11117-A		A^c, 92, 519	26	508,0 (M^++1);	507,10 đối với $C_{24}H_{21}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H);
11078		A^c, 194, 255	19	463,1 (M^++1);	462,10 đối với $C_{21}H_{17}F_3N_4O_3S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,27 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,66 (t, J =

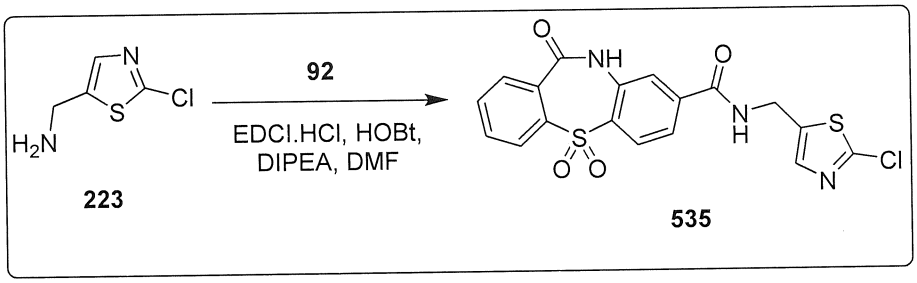
						5,4 Hz, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,51 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H);
11079		A[c], 194, 316	26	514,1 (M^++1);	513,13 đối với $C_{27}H_{20}FN_5O_3S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,27 (s, 1H), 9,17 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,51 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H);
11094		A, 92, 484	38	601,1 (M^++1);	600,19 đối với $C_{32}H_{32}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 7,90 (td, *J* = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 6H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,47-2,47 (m, 2H), 2,19 (br s, 3H), 1,55 (td, *J* = 7,3, 14,7 Hz, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 0,38 (br d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,24 (br s, 2H);
C20-01		B, 20, 367	46	559,20 (M^+ + 1)	558,18 đối với $C_{30}H_{30}N_4O_3S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,25 (s, 1H), 9,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,68 – 7,64 (m, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 4H), 7,10 – 7,01 (m, 3H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H)

C20-02		B, 20, 455	64	448,05 (M^+ +1)	447,08 đối với $C_{22}H_{17}N_5O_2S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,26 (s, 1H), 9,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)
C38-01		B, 95, 367	21	591,15 (M^+ + 1)	590,17 đối với **$C_{30}H_{30}N_4O_5S_2$**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 7H), 7,71 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,97 – 1,94 (m, 2H)
C38-02		B, 95, 455	23	480,10 (M^+ + 1)	479,07 đối với $C_{22}H_{17}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 9,21 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 – 7,77 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H)
C44-01		B, 153, 367	20	543 (M^+ + 1)	542,20 đối với $C_{30}H_{30}N_4O_4S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,05 (s, 1H), 8,97 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,86 (p, J = 6,6 Hz, 2H)
C51-01		B, 135, 367	27	611 (M^+ + 1)	610,11 đối với $C_{29}H_{27}ClN_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,76 (m, 7H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 4,64 (d, J =

						5,6 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,89 – 1,83 (m, 2H)
C51-02		B, 135, 455	20	500 ($M^+ + 1$)	499,02 đối với $C_{21}H_{14}ClN_5O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,21 (s, 1H), 9,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,03 – 7,79 (m, 6H), 7,57 – 7,45 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H)

A[a]: DIPEA (2 đương lượng); A[b]: EDCI (2 đương lượng), HOBt (2 đương lượng), DIPEA (5 đương lượng); A[c]: DIPEA (5 đương lượng); A[d]: Việc tinh chế cột được tiến hành trong nhôm oxit trung tính (Dung môi rửa giải: 1: 1: 50, MeOH: NH_4OH: CH_2Cl_2); B[a]: HATU (1,5 đương lượng), Amin (1,1 đương lượng), DIPEA (3 đương lượng)

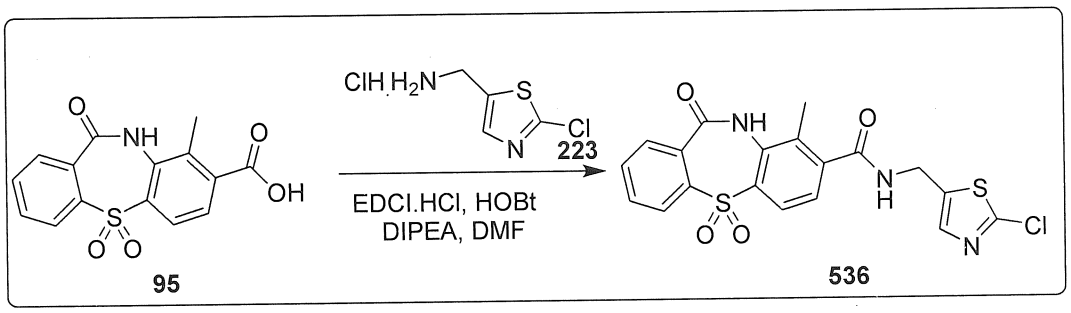
Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (535): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (535): Bổ sung hợp chất **223** (362 mg, 1,98 mmol), EDCI.HCl (597 mg, 3,30 mmol), HOBt (445 mg, 3,30 mmol) và diisopropyletylamin (1,5 mL, 8,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **92** (600 mg, 1,65 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (10 mL), dietyl ete (10 mL), *n*-hexan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **535** (700 mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu

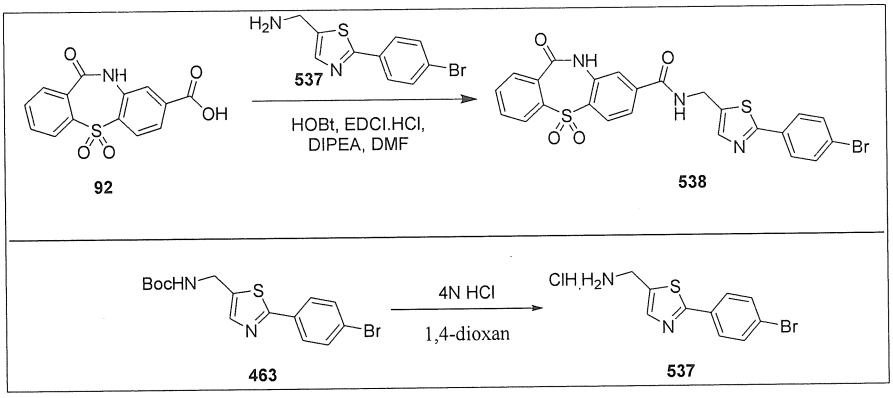
trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (536): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (536): Bổ sung EDCI.HCl (1,36 g, 7,09 mmol), HOBt (960 mg, 7,09 mmol), (2-clothiazol-5-yl) metanamin hydroclorua **223** (963 mg, 7,09 mmol) và diisopropyletylamin (4,1 mL, 23,65 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **95** (1,5 g, 4,73 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **536** (1,2 g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,86 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H); **LC-MS:** 99,42%; 448,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,08 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-bromophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (538): hợp chất trung gian phổ biến

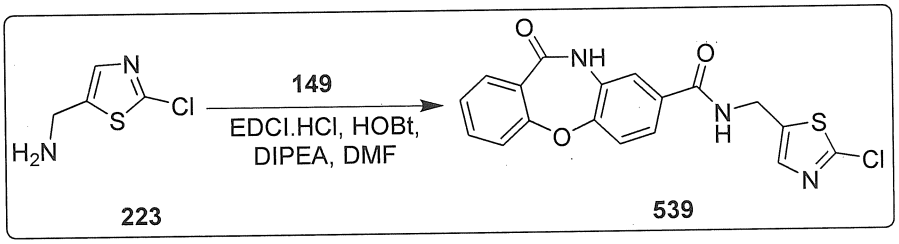


Tổng hợp (2-(4-bromophenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (537): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- dioxan (3 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **463** (700 mg, 1,89 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3-4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **537** (680 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,64 (br s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,34 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H);

Tổng hợp *N*-((2-(4-bromophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (538): Bổ sung HOBt (268 mg, 1,98 mmol), EDCI.HCl (380 mg, 1,98 mmol), ((2-(4-bromophenyl) thiazol-5-yl) metanamin **537** (402 mg, 1,32 mmol) và diisopropyletylamin (1,2 mL, 6,60 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (400 mg, 1,32 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **538** (500 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,12 (br s, 1H), 9,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 7H), 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,62%; 555,9 $(M+2)^+$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT

2,57 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

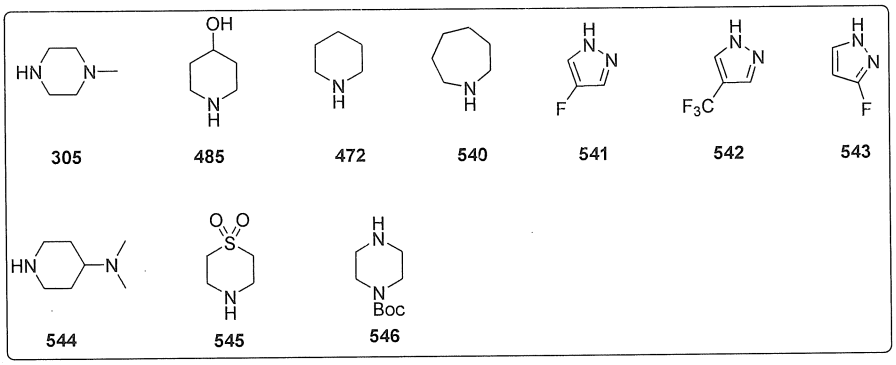
Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (539): hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (539): Bổ sung hợp chất **223** (398 mg, 2,15 mmol), EDCI.HCl (561 mg, 2,94 mmol), HOBt (397 mg, 2,94 mmol) và diisopropyletylamin (1,75 mL, 9,80 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149** (500 mg, 1,96 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **539** (390 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 500 MHz):** δ 10,63 (s, 1H), 9,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

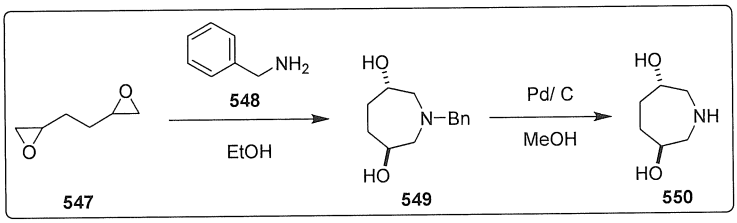
Các hợp chất trung gian phổ biến **535, 536, 538 & 539** được biến đổi thành sản phẩm cuối cùng thông qua phản ứng thế có sử dụng amin hoặc được liên hợp với các chất phản ứng liên hợp có sẵn trên thị trường hoặc các chất phản ứng liên hợp đã được điều chế.

Các amin có sẵn trên thị trường dùng cho phản ứng thế:



Điều chế amin dùng cho phản ứng thế:

Tổng hợp (3S, 6S)-azepan-3, 6-diol (550):

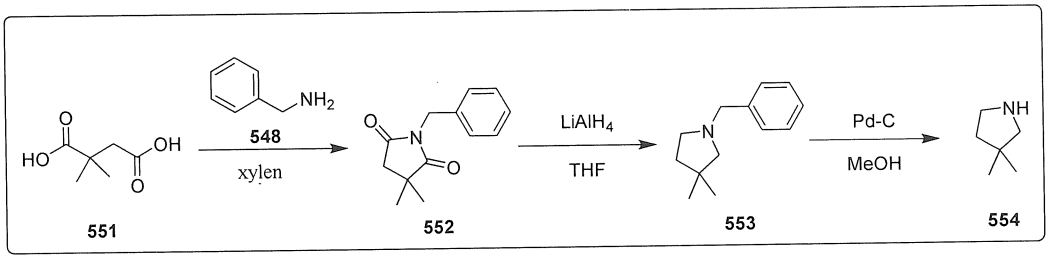


Tổng hợp (3S, 6S)-1-benzylazepan-3, 6-diol (549): Bổ sung benzyl amin **548** (1,53 mL, 14,46 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 1, 2-di(oxiran-2-yl) etan **547** (1,5 g, 13,14 mmol) trong EtOH (40 mL) trong môi trường khí argon và gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được hợp chất **549** (600 mg, thô) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,36 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,72 - 3,50 (m, 4H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,40- 2,37 (m, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 2H), 1,48 -1,27 (m, 2H); **LC-MS:** 89,13%; 222,2 (M^+ +1); (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,28 phút. 2,5 mM $(NH_4)_2CO_3$: ACN, 1,0 mL/phút).

Tổng hợp (3S, 6S)-azepan-3,6-diol (550): Bổ sung 10% Pd/C (50 mg, 50% ướt) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **549** (500 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (25 mL) trong môi trường khí trơ và được khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và được rửa giải bằng MeOH (10 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **550** (250 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR**

(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 4,55-4,22 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H); **Khối lượng (Agilent 6310 Ion trap):** 132,3 (M^++1);

Tổng hợp 3, 3-dimetylpyrolidin (554):



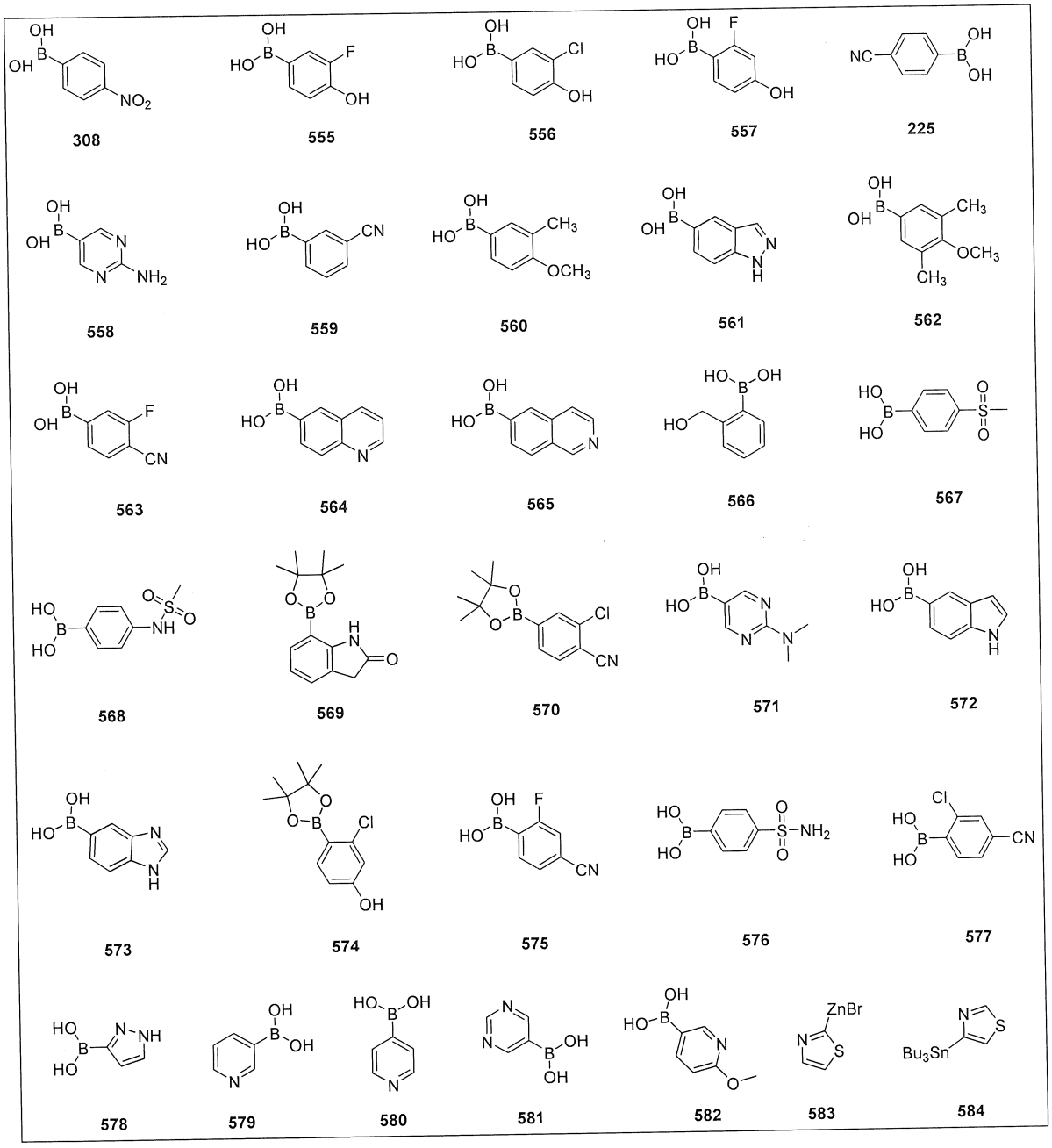
Tổng hợp 1-benzyl-3, 3-dimetylpyrolidin-2, 5-dione (552): Bổ sung benzyl amin **548** (4,03 g, 37,63 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa axit 2, 2-dimetylsucxinic **551** (5 g, 34,21 mmol) trong xylen (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat nồng độ 5%. Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được kết tủa trong isopropanol (100 mL) ở nhiệt độ -40°C. Dung môi được lắng gạn và chất rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **552** (3 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,35-7,20 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,22 (s, 6H); **LC-MS:** 99,27%; 217,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,27 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 1-benzyl-3, 3-dimetylpyrolidin (553): Bổ sung lithi nhôm hydrua (1,57 g, 41,47 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **552** (3,0 g, 13,82 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường khí argon; được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng natri sulfat bão hòa và được khuấy trong 20 phút, được lọc qua xelit. Đệm xelit được rửa giải bằng EtOAc (30 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **553** (2,2 g, 85%) dưới

dạng xirô đặc không màu. **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,32-7,27 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,03 (s, 6H); **LC-MS:** 92,64%; 190,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 μm); RT 1,47 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

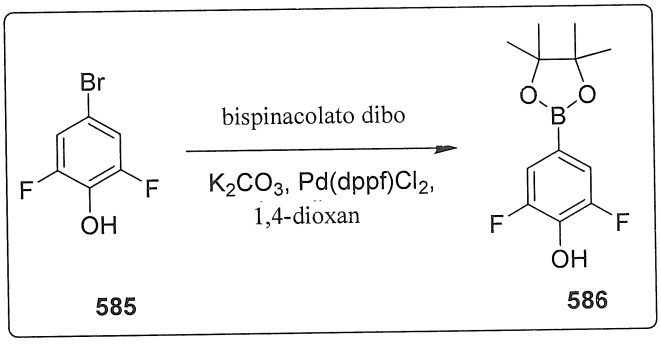
Tổng hợp 3, 3-dimetylpyrolidin (554): Bổ sung 10% Pd/ C (500 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **553** (1,5 g, 7,98 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (**70 psi**) ở RT; gia nhiệt đến 75°C trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 20%MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 80 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **554** (500 mg, 64%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 3,03 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,04 (s, 6H).

Các chất phản ứng liên hợp chéo có sẵn trên thị trường được sử dụng để điều chế hợp chất:



Điều chế chất phản ứng liên hợp chéo được sử dụng trong điều chế hợp chất:

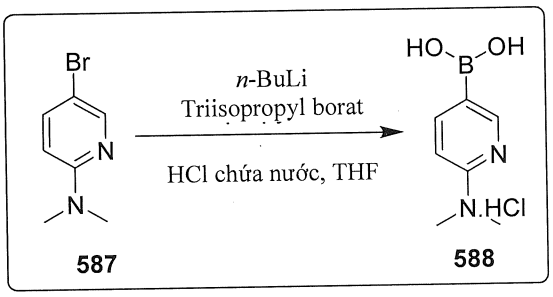
Tổng hợp 2, 6-diflo-4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenol (586):



585 586

Tổng hợp 2, 6-diflo-4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenol (586): Bổ sung bis pinacolato dibo (1,83 g, 7,21 mmol), kali cacbonat (1,98 g, 14,40 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 4-bromo-2, 6-diflophenol **585** (1 g, 4,80 mmol) trong 1, 4-dioxan (25 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (350 mg, 0,48 mmol vào dung dịch này và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa giải bằng CH_2Cl_2 (75 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **586** (620 mg, 50%) **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5).

Tổng hợp hydroclorua của axit (6-(dimetylamino) pyridin-3-yl) boronic (588):

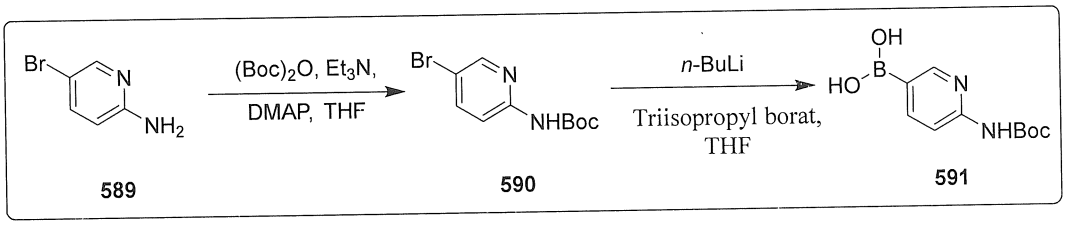


587 588

Tổng hợp hydroclorua của axit (6-(dimetylamino) pyridin-3-yl) boronic (588): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch 1,6 M trong hexan, 0,93 mL, 1,49 mmol) từng giọt trong 5 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-*N*, *N*-dimetylpyridin-2-amin **587** (250 mg, 1,24 mmol) trong THF khô (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Bổ sung triisopropyl borat (0,43 mL, 1,86 mmol) trong THF khô (4 mL) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng,

hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng HCl nồng độ 2 N chứa nước (10 mL). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được rửa bằng dietylete (2 x 10 mL) để thu được hợp chất **588** (250 mg, thô) dưới dạng xirô đặc màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 74,20%; 166,7 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 0,48 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit (6-((*tert*-butoxycacbonyl) amino) pyridin-3-yl) boronic (591):



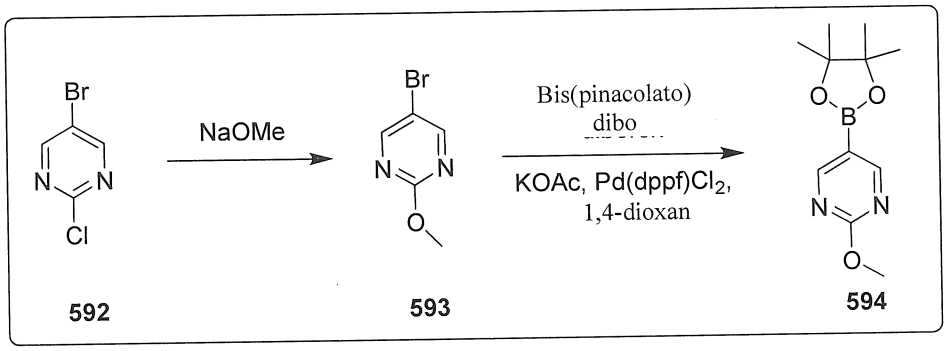
589 590 591

Tổng hợp *tert*-butyl (5-bromopyridin-2-yl) carbamat (590): Bổ sung trietyl amin (2,5 mL, 17,32 mmol), Boc-anhydrit (1,51 g, 6,92 mmol) và DMAP (70 mg, 0,57 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromopyridin-2-amin **589** (1 g, 5,78 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **590** (900 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Tổng hợp axit (6-((*tert*-butoxycacbonyl) amino) pyridin-3-yl) boronic (591): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan, 1,72 mL, 2,74 mmol) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **590** (250 mg, 0,91 mmol) và trong THF khô (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung triisopropyl borat (0,31 mL, 1,37 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này và khuấy trong 1 giờ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (5 mL) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Độ pH của phần thô được điều chỉnh đến ~5-6 bằng HCl 1 N. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **591** (300 mg, thô)

dưới dạng chất bán rắn màu trắng. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **LC-MS:** 30,85%; 239,0 (M^++1); (cột; X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 2,54 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 2-metoxy-5-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) pyrimidin (594):



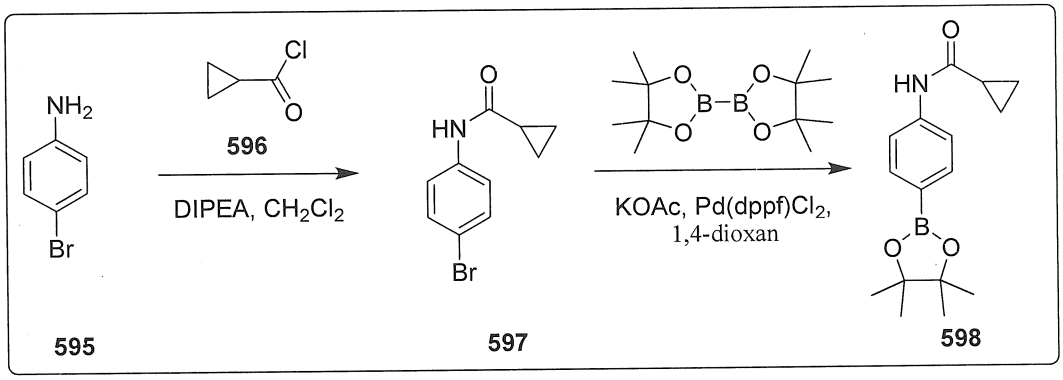
592 593 594

Tổng hợp 5-bromo-2-metoxypyrimidin (593): Kim loại natri (230 mg, 1,03 mmol) được hòa tan trong MeOH (25 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung 5-bromo-2-clopyrimidin **592** (1 g, 0,51 mmol) ở RT vào dung dịch này và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được pha loãng bằng nước lạnh đá (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **593** (900 mg, 92%). **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):** δ 8,59 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

Tổng hợp 2-metoxy-5-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) pyrimidin (594): Bổ sung bis pinacolato dibo (1,34 g, 5,29 mmol), kali axetat (779 mg, 7,95 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-2-metoxypyrimidin **593** (500 mg, 2,65 mmol) trong 1, 4-dioxan (25 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (193 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt đến 90-100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng EtOAc (2 x 75 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20-30%

EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **594** (700 mg, thô). **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,81 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,21 (s, 12H).

Tổng hợp *N*-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) xyclopropancarboxamit (598):

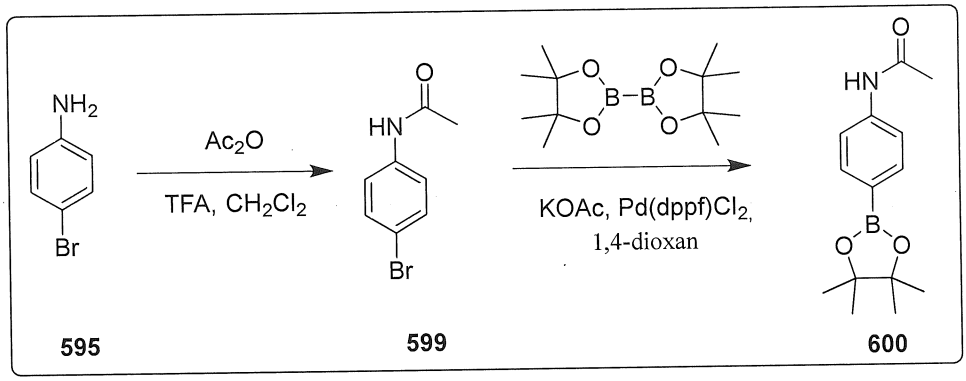


Tổng hợp *N*-(4-bromophenyl) xyclopropancarboxamit (597): Bổ sung diisopropylamin (2,1 mL, 11,62 mmol), xyclopropancacbonyl clorua **596** (604 mg, 5,81 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 4-bromoanilin **595** (1 g, 5,81 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí argon, để ấm đến RT và khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (25 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30 mL) và được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **597** (1,15 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,29 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 4H); **LC-MS**: 99,73%; 239,7 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18, (50 × 3,0 mm, 2,6 µm); RT 2,71 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) xyclopropancarboxamit (598): Bổ sung bis pinacolato dibo (632 mg, 2,50 mmol), kali axetat (510 mg, 5,20 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-(4-bromophenyl) xyclopropancarboxamit **597** (500 mg, 2,08 mmol) trong 1, 4-dioxan (15 mL) trong môi trường khí argon và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,02 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi

trường khí argon trong 10 phút và gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **598** (520 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,28 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,28 (s, 12H), 0,84-0,77 (m, 4H);

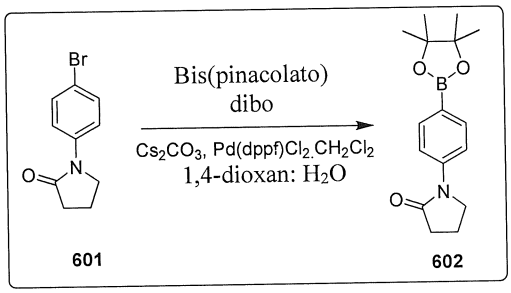
Tổng hợp *N*-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) axetamit (600):



Tổng hợp *N*-(4-bromophenyl) axetamit (599): Bổ sung axit trifloaxetic (1,6 mL, 11,62 mmol), anhydrit axetic (0,6 mL, 5,81 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 4-bromoanilin **595** (1 g, 5,81 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí argon, để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (50 mL), nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **599** (1,1 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,04 (br s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 2,04 (s, 3H); **LC-MS**: 99,65%; 211,9 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18, (50 × 3,0 mm, 2,6 μm); RT 2,21 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) axetamit (600): Bổ sung bis pinacolato dibo (709 mg, 2,80 mmol), kali axetat (572 mg, 5,84 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-(4-bromophenyl) axetamit **599** (500 mg, 2,33 mmol) trong 1, 4-dioxan (15 mL) trong môi trường khí argon và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **600** (510 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** δ 10,02 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (s, 12H); **LC-MS**: 96,10%; 262 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18, (50 × 3,0 mm, 2,6 µm); RT 2,63 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

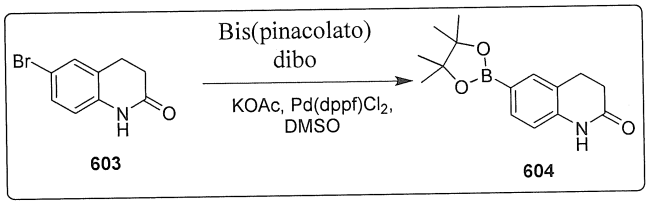
Tổng hợp 1-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) pyrolidin-2-on (602):



Tổng hợp 1-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) pyrolidin-2-on (602): Bổ sung bis pinacolato dibo (1,27 g, 4,99 mmol), xesi cacbonat (1,62 g, 4,99 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 1-(4-bromophenyl) pyrolidin-2-on **601** (1 g, 4,16 mmol) trong 1, 4-dioxan: H_2O (10: 1, 22 mL) trong ống bít kín trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (304 mg, 0,41 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút, gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **602** (800 mg,66%). **TLC:**

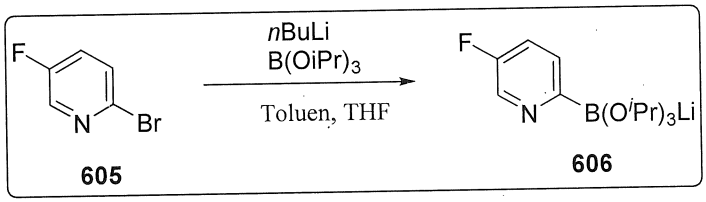
30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **LC-MS**: 54,37%; 287,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,50 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp 6-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-3, 4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (604):



Tổng hợp 6-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)-3, 4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on (604): Bổ sung bis pinacolato dibo (671 mg, 2,65 mmol), kali axetat (650 mg, 6,63 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 6-bromo-3, 4-dihydroquinolin-2(1*H*)-on **603** (500 mg, 2,21 mmol) trong DMSO (25 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút. Bổ sung $Pd(dppf)_2Cl_2$ (161 mg, 0,22 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 5 phút; được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng nước lạnh đá (2 x 30 mL), nước muối (30 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 20-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **604** (300 mg, thô) dưới dạng chất bán rắn. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,21(s, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 1,27 (s, 12H).

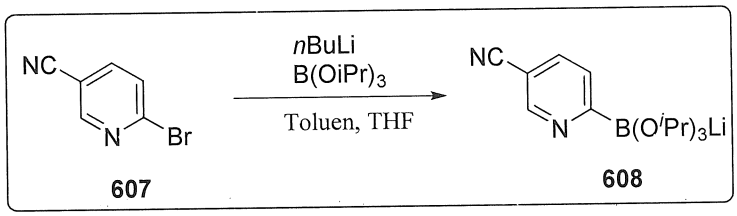
Tổng hợp muối 5-flo-2-lithi tri isopropyl borat (606):



Tổng hợp muối 5-flo-2-lithi tri isopropyl borat (606): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch nồng độ 2,5 M trong hexan, 2,3 mL, 5,68 mmol) từng giọt trong 1,5 giờ ở

nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromo-5-flopyridin **605** (500 mg, 2,84 mmol) và triisopropyl borat (0,8 mL, 3,4 mmol) trong toluen khô (10 mL), THF khô (2 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút và để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được rửa bằng hexan (2 x 10 mL) để thu được hợp chất **606** (800 mg muối, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. Muối thô này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1);

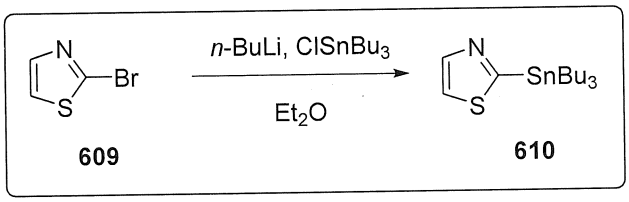
Tổng hợp muối 5-flo-2-lithi tri isopropyl borat (608):



607 **608**

Tổng hợp muối 5-xyano-2-lithi triisopropyl borat (608): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch nồng độ 2,5 M trong hexan, 3,4 mL, 5,46 mmol) từng giọt trong 1,5 giờ ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromo-5-xyanopyridin **607** (1 g, 5,46 mmol) và triisopropyl borat (1,52 mL, 6,55 mmol) trong toluen khô: THF khô (1:4; 25 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút và để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được rửa bằng hexan (2 x 10 mL) để thu được hợp chất **608** (1,6 g muối, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phần thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2).

Tổng hợp 2-(tributylstannyl) thiazol (610):

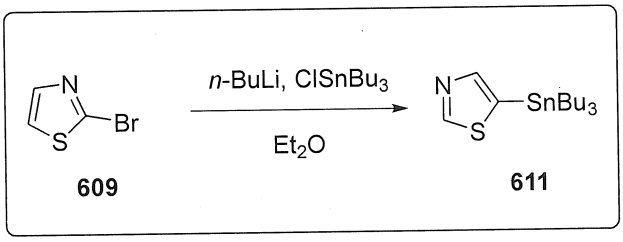


609 **610**

Tổng hợp 2-(tributylstannyl) thiazol (610): Bổ sung *n*-butyl lithi (12,2 mL, 33,53 mmol, dung dịch nồng độ 2,5 M trong hexan) từng giọt trong 15 phút ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromothiazol **609** (5 g, 30,48 mmol) trong

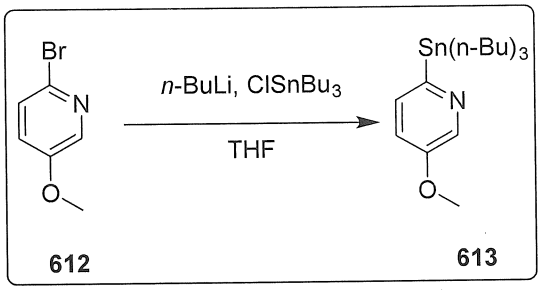
dietyl ete (50 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa tributyl thiếc clorua (10 mL, 30,48 mmol) trong dietyl ete (15 mL) được bổ sung từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch này và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng dietylete (3 x 50 mL), được rửa bằng dung dịch kali florua bão hòa (50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **610** (11 g) dưới dạng xirô màu nâu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 8,17 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,34-1,27 (m, 6H), 1,16-1,10 (m, 6H), 0,89-0,83 (m, 9H) (NMR cho thấy lượng dư chất phản ứng thiếc dưới dạng tạp chất trong vùng béo).

Tổng hợp 5-(tributylstannyl) thiazol (611):



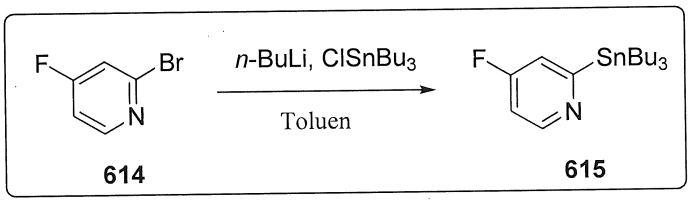
Bổ sung *n*-butyl lithi (12,2 mL, 33,53 mmol, dung dịch nồng độ 2,5 M trong hexan) ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromothiazol **609** (5 g, 30,48 mmol) trong dietyl ete (35 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch chứa tributyl thiếc clorua (10 mL, 30,48 mmol) trong dietyl ete (15 mL) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch này và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng dietylete (3 x 50 mL) và được rửa bằng dung dịch kali florua bão hòa (50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 25-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **611** (3,5 g, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 1,58-1,47 (m, 6H), 1,34-1,24 (m, 6H), 1,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 6H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H).

Tổng hợp 5-metoxy-2-(tributylstannyl) pyridin (613):



Tổng hợp 5-metoxy-2-(tributylstannyl) pyridin (613): Bổ sung *n*-butyl lithi (8,9 mL, 10,64 mmol, dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromo-5-metoxypyridin **612** (2 g, 10,64 mmol) trong THF (25 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Bổ sung tributyl thiếc clorua (3,5 g, 10,64 mmol) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng moni clorua bão hòa (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột nhôm oxit trung tính sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **613** (3 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **LC-MS:** 75,23%; 400,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,56 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

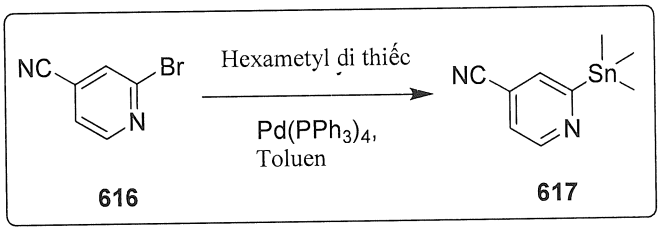
Tổng hợp 4-flo-2-(tributylstannyl) pyridin (615):



Tổng hợp 4-flo-2-(tributylstannyl) pyridin (615): Bổ sung *n*-butyl lithi (1,2 mL, 2,04 mmol, dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromo-4-flopyridin **614** (300 mg, 1,70 mmol) trong toluen (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 75 phút. Bổ sung tributyl thiếc clorua (0,55 mL, 2,04 mmol) từng giọt trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này và

khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút; để ấm đến RT và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **615** (700 mg, thô) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 1,58-1,47 (m, 6H), 1,34-1,24 (m, 6H), 1,13 (t, J = 8,0 Hz, 6H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

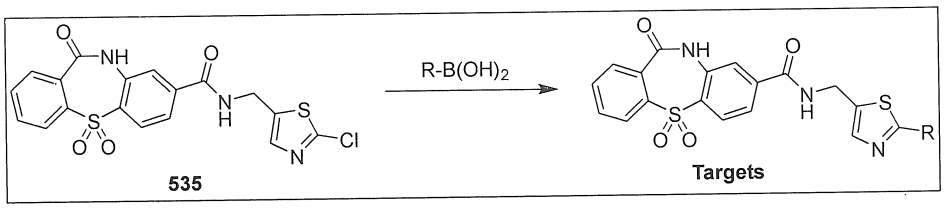
Tổng hợp 2-(trimetylstannyl) isonicotinonitril (617):



Tổng hợp 2-(trimetylstannyl) isonicotinonitril (617): Bổ sung hexametyl di thiếc (1,7 mL, 8,52 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromoisonicotinonitril **616** (1,3 g, 7,10 mmol) trong toluen (20 mL) trong môi trường khí argon và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút, bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (410 mg, 0,35 mmol) sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa giải bằng EtOAc (50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **617** (2 g) dưới dạng xirô màu nâu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3).

<u>Điều chế</u>

Hợp chất **535, 536, 538 & 539** được tổng hợp như được đề cập trên đây và được biến đổi thành sản phẩm cuối cùng thông qua phản ứng thế hoặc phản ứng liên hợp chéo sử dụng quy trình tiêu biểu D, E, F, G, H, I, J và K và kết quả được nêu trong Bảng 2:



Quy trình tiêu biểu D:

Bổ sung natri cacbonat (124 mg, 1,17 mmol), axit (3-clo-4-hydroxyphenyl) boronic **556** (80,4 mg, 0,46 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **536** (150 mg, 0,34 mmol) trong 1,2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 8 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0,039 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100-110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Quy trình tiêu biểu E:

Bổ sung xesi cacbonat (341 mg, 1,04 mmol), axit (3-flo-4-hydroxyphenyl) boronic **555** (54 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **536** (150 mg, 0,34 mmol) trong 1, 4 dioxan: H_2O (3: 1, 10 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0,034 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Quy trình tiêu biểu F:

Hỗn hợp của *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **536** (100 mg, 0,23 mmol) và piperidin **472** (2 mL) trong ống bít kín được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong

chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Quy trình tiêu biểu G:

Bổ sung azepan-3-ol hydroclorua **503** (57,7 mg, 0,39 mmol) và diisopropyletylamin (0,23 mL, 1,73 mmol) trong ống bít kín vào dung dịch chứa hỗn hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **536** (150 mg, 0,34 mmol) trong *N*-metyl pyrolidinon (5 mL) và gia nhiệt đến 160°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Quy trình tiêu biểu H:

Bổ sung 5-(tributylstannyl) thiazol **611** (324 mg, 0,86 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **536** (250 mg, 0,57 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) trong môi trường khí argon trong ống bít kín và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (42,2 mg, 0,057 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 80 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 10-12% EtOAc/ hexan và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

Quy trình tiêu biểu I:

Bổ sung 4-flo-1*H*-pyrazol **541** (40 mg, 0,46 mmol), xesi cacbonat (150 mg, 0,46 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-

dioxit **536** (100 mg, 0,23 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí argon trong ống bít kín và gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel/sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất mong muốn.

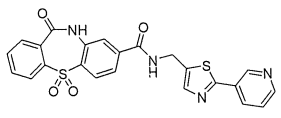
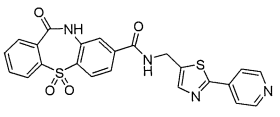
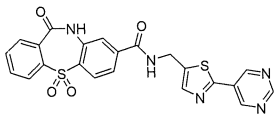
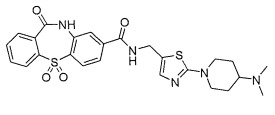
Quy trình tiêu biểu J:

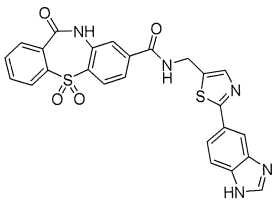
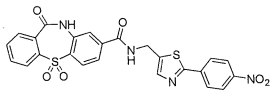
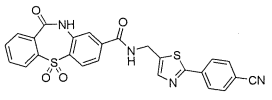
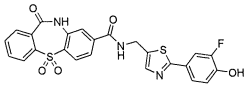
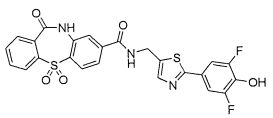
Bổ sung xesi cacbonat (450 mg, 1,38 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **536** (200 mg, 0,36 mmol) trong 1, 4-dioxan (20 mL) trong môi trường khí argon và sục trong điều kiện argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 0,023 mmol), *t*-BuXphos (14 mg, 0,032 mmol), *3*,3-dimetylpyrolidin **554** (137 mg, 1,38 mmol), ở RT vào dung dịch này và sục trong điều kiện argon trong 5 phút; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng EtOAc (2 x 30 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

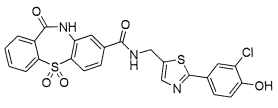
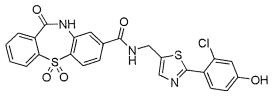
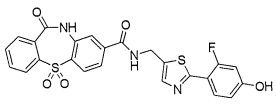
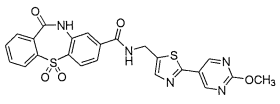
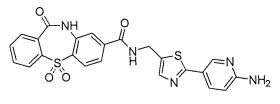
Quy trình tiêu biểu K:

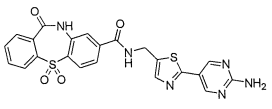
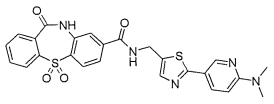
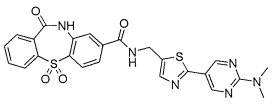
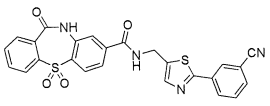
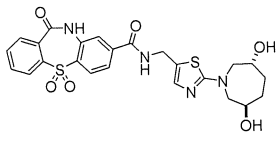
Bổ sung *N*, *N*-dimetylpiperidin-4-amin **544** (46 mg, 0,46 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **536** (150 mg, 0,38 mmol) trong *N*-metyl-2-pyrolidon (1 mL) trong môi trường khí argon; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng CH_3CN (5 mL), dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được để thu được hợp chất mong muốn.

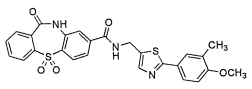
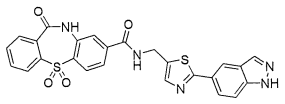
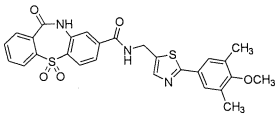
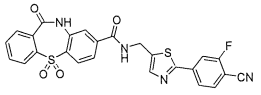
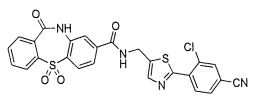
Bảng 2: Tổng hợp từ hợp chất 535, 536, 538, 539 các hợp chất trung gian phổ biến

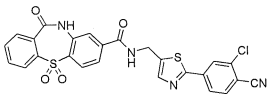
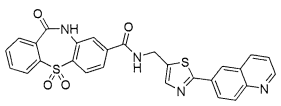
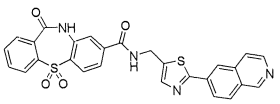
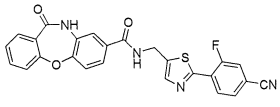
Ví dụ	Cấu trúc	Quy trình, Hợp chất trung gian, axit boronic hoặc boronat este	Hiệu suất Rx	Khối phổ tìm thấy	Khối phổ theo tính toán	^{1}H-NMR
1624		D[f], 535, 579	23	476,9 (M^++1);	476,06 đối với $C_{23}H_{16}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 5H), 7,51 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1625		D[f], 535, 580	10	476,9 (M^++1);	476,06 đối với $C_{23}H_{16}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 5H), 4,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H);
1626		D[f], 535, 581	27	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{22}H_{15}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 4,74 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1636		G[d], 535, 544	63	526,0 (M^++1);	525,15 đối với $C_{25}H_{27}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (500 MHZ, DMSO-d_6): δ 11,49 (br s, 1H), 9,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,5

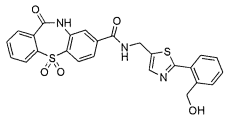
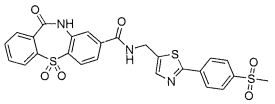
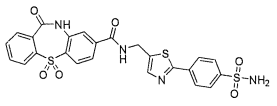
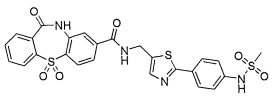
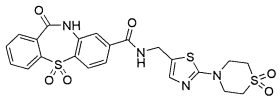
						Hz, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,18 (br s, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H);
1637		D[f], 535, 573	15	516,0 (M^++1);	515,07 đối với $C_{25}H_{17}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,62 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 11,48 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 4H), 7,80-7,54 (m, 3H), 4,69 (d, J = 5,3 Hz, 2H);
1645-A		D[a], 535, 308	19	521,0 (M^++1);	520,05 đối với $C_{24}H_{16}N_4O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,52 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,93-7,80 (m, 4H), 4,73 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1654-A		D[a], 535, 225	40	501,0 (M^++1);	500,06 đối với $C_{25}H_{16}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 8,01-7,79 (m, 9H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1664		E, 535, 555	14	509,9 (M^++1);	509,05 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,6. 0,8 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 12,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1665		E[b], 535, 586	25	527,9 (M^++1);	527,04 đối với $C_{24}H_{15}F_2N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 9,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, J =

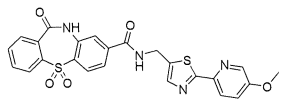
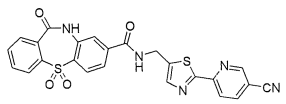
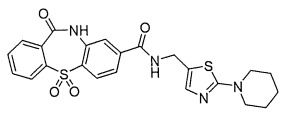
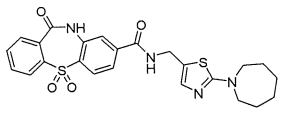
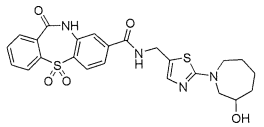
						8,4 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,2 Hz, 2H);
1667		D[b], 535, 556	10	525,9 (M^++1);	525,02 đối với $C_{24}H_{16}ClN_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2H);
1668		D[d], 535, 574	44	525,9 (M^++1);	525,02 đối với $C_{24}H_{16}ClN_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,49 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 -7,78 (m, 4H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1670		D[b], 535, 557	19	510,0 (M^++1);	509,05 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,93-7,77 (m, 5H), 6,77-6,67 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1671-A		E[b], 535, 594	51	507,9 (M^++1);	507,07 đối với $C_{23}H_{17}N_5O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 5H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H);
1672		D[c], 535, 591	53	491,9 (M^++1);	491,07 đối với $C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,43 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 6,51-

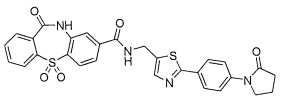
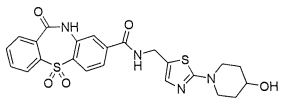
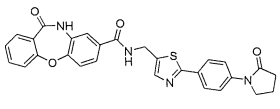
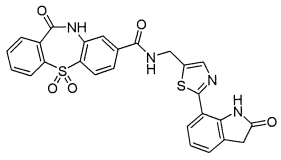
						6,44 (m, 3H), 4,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1673		D[e], 535, 558	47	493,0 (M^++1);	492,07 đối với $C_{22}H_{16}N_6O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H);
1674		D[l], 535, 588	6	520,0 (M^++1);	519,10 đối với $C_{25}H_{21}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):) δ 11,52 (s, 1H), 9,43 (br t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,79 (m, 7H), 7,68 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,65 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 6H);
1675		D[e], 535, 571	42	521,0 (M^++1);	520,10 đối với $C_{24}H_{20}N_6O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H);
1677-A		D[f], 535, 559	55	500,9 (M^++1);	500,06 đối với $C_{25}H_{16}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (dt, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,94-7,79 (m, 6H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1972		F[a], 535, 550	53	529,1 (M^++1);	528,11 đối với $C_{24}H_{24}N_4O_6S$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,50 (s, 1H), 9,25 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (s,

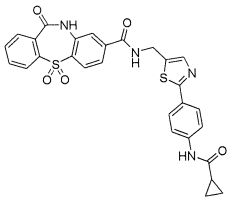
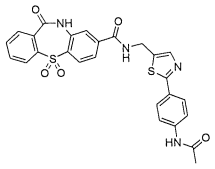
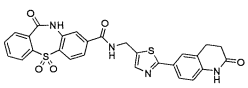
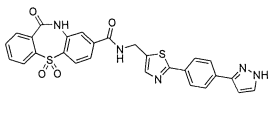
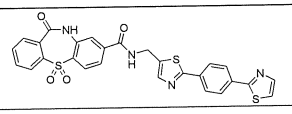
						1H), 4,87 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (br s, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 1,81 -1,79 (m, 2H), 1,40- 1,20 (m, 2H);
1804-A		D, 535, 560	37	520,0 (M^++1);	519,09 đối với $C_{26}H_{21}N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 4H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H);
1805		D, 535, 561	38	516,0 (M^++1);	515,07 đối với $C_{25}H_{17}N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,26 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1806-A		D[g], 535, 562	40	534,0 (M^++1);	533,11 đối với $C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 1,0, 7,3 Hz, 2H), 7,93-7,80 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,26 (s, 6H);
1815		D, 535, 563	17	519,0 (M^++1);	518,05 đối với $C_{25}H_{15}FN_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08-7,94 (m, 6H), 7,93-7,80 (m, 5H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1816		D[q], 535, 577	8	535,0 (M^++1);	534,02 đối với $C_{25}H_{15}ClN_4$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J =

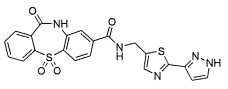
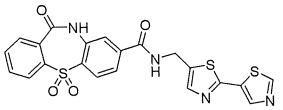
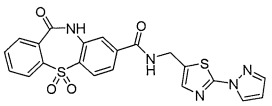
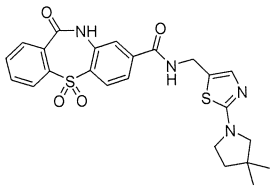
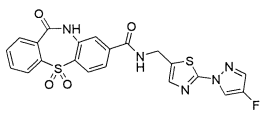
					O_4S_2	8,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,83-7,79 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1817		D^p, 535, 570	16	535,0 (M^++1);	534,02 đối với $C_{25}H_{15}ClN_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 8,03-7,95 (m, 4H), 7,93-7,78 (m, 4H), 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1819		D^p, 535, 564	30	527,1 (M^++1);	526,08 đối với $C_{27}H_{18}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,93 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,98 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 2H), 7,94-7,81 (m, 5H), 7,59 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1820		D^p, 535, 565	17	527,1 (M^++1);	526,08 đối với $C_{27}H_{18}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (br s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 2H), 8,23-8,18 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,81 (m, 8H), 4,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1826		D^r, 539, 575	16	471,6 (M^++1);	470,08 đối với $C_{25}H_{15}FN_4O_3S$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 10,63 (s, 1H), 9,27 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 11,3, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);

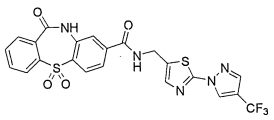
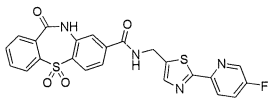
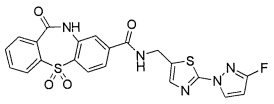
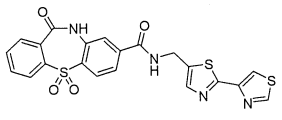
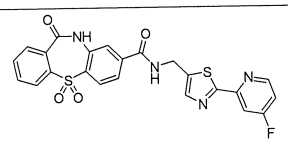
1838		D°, 535, 566	61	506,0 (M^++1);	505,08 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,94-7,80 (m, 5H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,47 (td J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 5,31 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,79- 4,66 (m, 4H);
1855		D°, 535, 567	40	554,0 (M^++1);	553,04 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_6S_3$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,58 (br s, 1H), 9,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,10-8,04 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 4H), 7,92-7,82 (m, 5H), 4,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H);
1856		D°, 535, 576	11	555,0 (M^++1);	554,04 đối với $C_{24}H_{18}N_4O_6S_3$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 3H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 5H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 4,71 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1857		D°, 535, 568	22	569,1 (M^++1);	568,05 $C_{25}H_{20}N_4O_6S_3$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,75 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H);
1860		J^a, 535, 545	14	533,0 (M^++1);	532,05 đối với $C_{22}H_{20}N_4O_6S_3$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 4H), 3,22-3,15 (m, 4H);

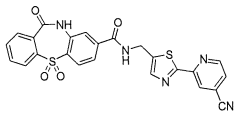
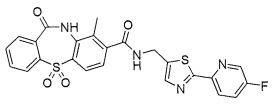
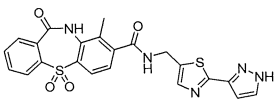
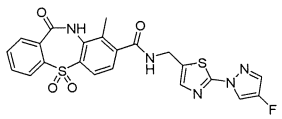
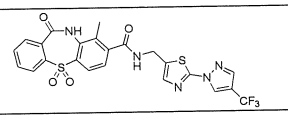
1879-A		H[c], 535, 613	26	507,0 (M^++1);	506,07 đối với $C_{24}H_{18}N_4O_5S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,11-7,93 (m, 5H), 7,92-7,77 (m, 6H), 7,52 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H);
1881		D[s], 535, 608	26	542 (M^++1);	501,06 đối với $C_{24}H_{15}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,93-7,79 (m, 4H), 4,73 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1905		F, 535, 472	68	483,1 (M^++1);	482,11 đối với $C_{23}H_{22}N_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,81 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,35-3,30 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 6H);
1907		G[b], 535, 540	26	497,1 (M^++1);	496,12 đối với $C_{24}H_{24}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 9,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48-3,43 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 4H);
1908		G, 535, 503	28	513,1 (M^++1);	512,12 đối với $C_{24}H_{24}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 9,24 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,43 (br d, J =

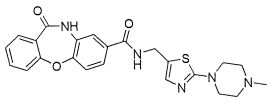
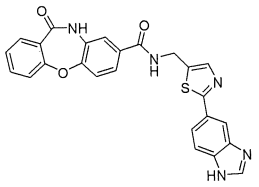
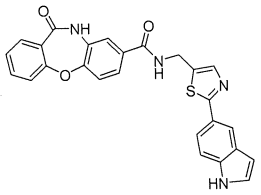
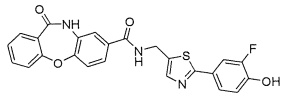
						5,5 Hz, 2H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 1,85-1,56 (m, 4H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,29-1,17 (m, 1H);
1858		D[p], 535, 602	26	559,1 (M^++1)	558,10 đối với $C_{28}H_{22}N_4O_5S_2$	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,42 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,75 (m, 9H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H);
1859		G[c], 535, 485	10	499,1 (M^++1)	498,10 đối với $C_{23}H_{22}N_4O_5S_2$	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 3H), 7,93-7,82 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,15-3,06 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H);
1864		D[p], 539, 602	18	511,2 (M^++1)	510,14 đối với $C_{28}H_{22}N_4O_4S$	1H NMR ((DMSO-d6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 4H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,07 (p, J = 7,5 Hz, 2H);
1930		D[o], 535, 569	27	531,0 (M^++1);	530,07 đối với $C_{26}H_{18}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 5H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (t, J =

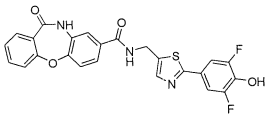
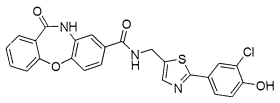
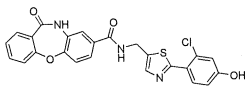
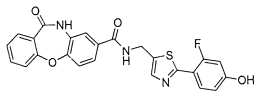
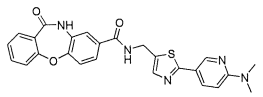
						7,7 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H);
1931		D[p], 535, 598	16	559,1 (M^++1);	558,10 $C_{28}H_{22}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,92-7,78 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 0,84-0,79 (m, 4H);
1932		D[p], 535, 600	38	533,1 (M^++1);	532,09 $C_{26}H_{20}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,83-7,79 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H);
1951		D[i], 535, 604	56	545,1 (M^++1);	544,09 đối với $C_{27}H_{20}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 4H), 7,73-7,64 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H);
1953		D, 538, 578	27	542,0 (M^++1)	541 đối với $C_{27}H_{19}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz): δ 13,45-12,95 (m, 1H), 11,52 (br s, 1H), 9,49 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 4H), 7,89-7,83 (m, 4H), 7,82-7,80 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H);
1954		H[d], 538, 610	20	559,0 (M^++1)	558 đối với $C_{27}H_{18}N_4O_4$	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,50 (t, J = 5,7

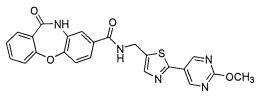
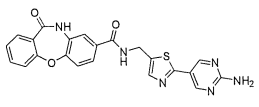
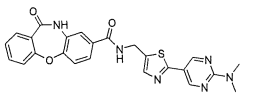
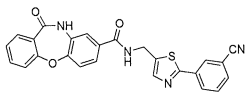
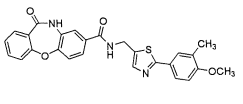
					S_3	Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 3H), 8,03-7,95 (m, 5H), 7,93-7,80 (m, 6H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1959		D[d], 535, 578	11	466,0 (M^++1)	465,06 $C_{21}H_{15}N_5O_4S_2$	1H NMR DMSO-d6, 400 MHz): δ 13,16 (br s, 1H), 11,51 (s, 1H), 9,43 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 6,69 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1956		H, 535, 611	6	483,0 (M^++1);	482,02 đối với $C_{21}H_{14}N_4O_4S_3$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1960		K[a], 535, 453	56	466,3 (M^++1);	465,06 đối với $C_{21}H_{15}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94-7,80 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 6,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1981		J, 535, 554	35	497,0 (M^++1);	496,12 đối với $C_{24}H_{24}N_4O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,75 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,06 (s, 6H);
11038		I, 535, 541	48	483,9 (M^++1);	483,05 đối với $C_{21}H_{14}FN_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J

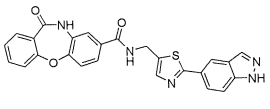
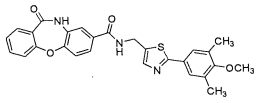
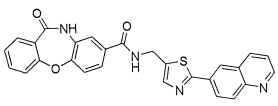
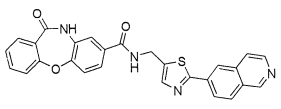
						= 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,93-7,78 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 4,61 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
11039		I[a], 535, 542	46	534,0 (M^++1);	533,04 đối với $C_{22}H_{14}F_3N_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,81 (td, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
11040		D′, 535, 606	9	495 (M^++1);	494,05 đối với $C_{23}H_{15}FN_4O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,49 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,90 - 7,76 (m, 6H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
11045		I, 535, 543	18	483,9 (M^++1);	483,05 đối với $C_{21}H_{14}FN_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,48 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,94-7,77 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 6,46 (dd, *J* = 5,3, 2,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
11049		H, 535, 584	19	483,1 (M^++1);	482,02 đối với $C_{21}H_{14}N_4O_4S_3$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 1,3, 8,3 Hz, 2H), 7,94-7,84 (m, 3H), 7,847,79 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H);
11050		H[a], 535, 615	17	495,0 (M^++1);	494,05 đối với $C_{23}H_{15}FN_4O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,49 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 8,06

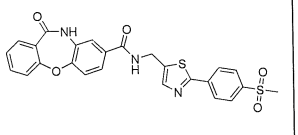
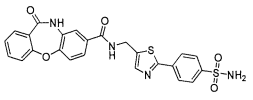
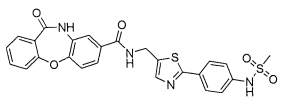
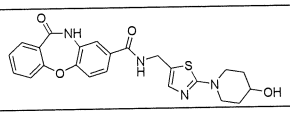
						(d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 6H), 7,45-7,39 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
11051		H[b], 535, 617	18	502,0 (M^++1);	501,06 đối với $C_{24}H_{15}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
11150		D′, 536, 606	20	509,1 (M^++1);	508,07 đối với $C_{24}H_{17}FN_4O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,96-7,83 (m, 6H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);
11152		D, 536, 578	34	480,1 (M^++1);	479,07 đối với $C_{22}H_{17}N_5O_4S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 9,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);
11148		I[b], 536, 541	23	498,0 (M^++1);	497,06 đối với $C_{22}H_{16}FN_5O_4S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,87 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,79 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);
11149		I[b], 536, 542	19	548,1 (M^++1);	547,06 đối với	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (br s, 1H), 9,25 (t, J = 5,3

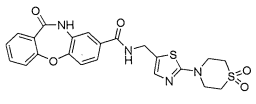
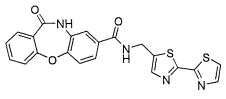
					$C_{23}H_{16}F_3N_5O_4S_2$	Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00-7,75 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);
1694		K, 539, 305	23	450,0 (M^++1)	934,28 đối với $C_{46}H_{47}ClN_{10}O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,01 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,34-3,29 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 4H), 2,22 (br s, 3H);
1695		E, 539, 573	14	468,0 (M^++1);	467,11 đối với $C_{25}H_{17}N_5O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,23 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 5H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,67 (br d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1696		D[f], 539, 572	41	467,0 (M^++1);	466,11 $C_{26}H_{18}N_4O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,31 (br s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,19 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,38 -7,31 (m, 2H), 6,52 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1700		E[e],_539, 555	8	461,9 (M^++1);	461,08 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 9,19 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,63 (br d, *J* =

						5,6 Hz, 2H);
1701		E[b], 539, 586	30	479,9 (M^++1);	479,08 đối với $C_{24}H_{15}F_2N_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,65 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,70-7,60 (m, 5H), 4,67 (d, J = 5,2 Hz, 2H);
1702		D[b], 539, 556	64	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}ClN_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,78 (br s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 5H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1703		D[p], 539, 574	62	477,9 (M^++1);	477,06 đối với $C_{24}H_{16}ClN_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,21 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H);
1704		D[b], 539, 557	13	461,9 (M^++1);	461,08 đối với $C_{24}H_{16}FN_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,77-6,67 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H);
1708		D[j], 539, 588	25	472,0 (M^++1);	471,14 đối với $C_{25}H_{21}N_5O_3S$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,4

						Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,62 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 6H);
1709-A		D[i], 539, 594	27	460,0 (M^++1);	459,10 đối với $C_{23}H_{17}N_5O_4S$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H);
1710		E[a] 539, 558	6	445,0 (M^++1);	444,10 đối với $C_{22}H_{16}N_6O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,17 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
1711		D[f], 539, 571	14	473,0 (M^++1);	472,13 đối với $C_{24}H_{20}N_6O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H);
1714-A		D[b], 539, 559	71	452,9 (M^++1);	452,09 đối với $C_{25}H_{16}N_4O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H);
1736-A		D, 539, 560	49	472,0 (M^++1);	471,13 $C_{26}H_{21}N_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J =

						7,2 Hz, 1H), 7,73-7,60 (m, 6H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 -7,31 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H);
1737		E[d], 539, 561	11	486,0 (M^++1);	467,11 đối với $C_{25}H_{17}N_5O_3S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,26 (br s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 9,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,71 (s 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1738-A		D°, 539, 562	68	486,0 (M^++1);	485,14 đối với $C_{27}H_{23}N_3O_4S$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,26 (s, 6H);
1831		D°, 539, 564	16	479,1 (M^++1);	478,11 đối với $C_{27}H_{18}N_4O_3S$	^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,65 (s, 1H), 9,27 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,93 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 0,9, 8,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H)
1832		D°, 539, 565	10	479,1 (M^++1);	478,11 đối với $C_{27}H_{18}N_4O_3S$	^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,65 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,29 (br t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,8 Hz,

						1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1861		D[p], 539, 567	31	506,1 (M^++1);	505,08 đối với $C_{25}H_{19}N_3O_5S_2$	^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H);
1862		D, 539, 576	15	507,1 (M^++1);	506,07 đối với $C_{24}H_{18}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,64 (s, 1H), 9,26 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H);
1863		D[p], 539, 568	25	521,0 (M^++1);	520,09 đối với $C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,20 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H);
1865		G[a], 539, 485	34	451,1	450,14 đối với	^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,05-8,93 (m,

				(M^++1);	$C_{23}H_{22}N_4O_4S$	1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 3H), 7,44-7,28 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,73 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,76-3,52 (m, 3H), 3,14-3,05 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H);
1866		M[a], 539, 545	14	485,1 (M^++1);	484,09 $C_{22}H_{20}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 4H);
1893		H, 539, 610	9	435,0 (M^++1);	434,05 $C_{21}H_{14}N_4O_3S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H);

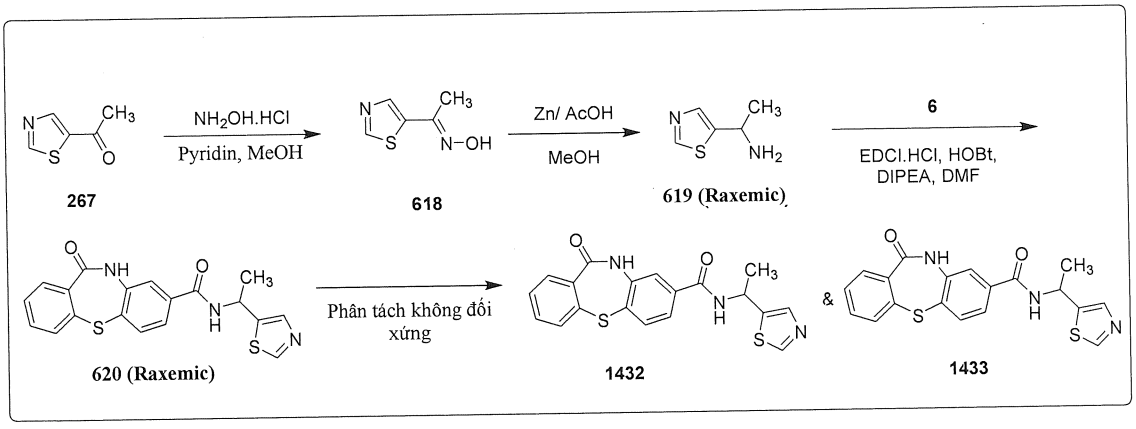
D[a]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), nhiệt độ phản ứng 90-100°C; D[b]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), Na_2CO_3 (3,0 đương lượng); D[c]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), axit boronic (2 đương lượng), Na_2CO_3 (5 đương lượng), thời gian phản ứng 4 giờ; D[d]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), nhiệt độ phản ứng 110°C; D[e]: 1,4-dioxan: H_2O (4:1); D[f]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), phản ứng được thực hiện trong ống bít kín; D[g]: phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 80°C; D[i]: boronat este (2 đương lượng); D[j]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), axit boronic (2,5 đương lượng), Na_2CO_3 (5 đương lượng), 80-90°C; D[l]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), axit boronic (2 đương lượng), Na_2CO_3 (5 đương lượng), thời gian phản ứng 16 giờ; D[O]: Phản ứng được thực hiện trong ống bít kín; D[p]: DME: H_2O (3: 1), Na_2CO_3 (3 đương lượng), axit/este boronic (1,2 đương lượng), phản ứng được thực hiện trong ống bít kín, nhiệt độ phản ứng 120°C, 16 giờ; D[q]: Thời gian phản

ứng 24 giờ; D[r]: Cs_2CO_3 (3 đương lượng), phản ứng được thực hiện trong ống bít kín ở nhiệt độ 120°C, thời gian phản ứng 16 giờ; D[s]: Na_2CO_3 (3,5 đương lượng), axit boronic (3 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 đương lượng), DME, ống bít kín, 120°C, 16 giờ; E[b]: boronat este (2,5 đương lượng), thời gian phản ứng 16 giờ ở nhiệt độ 120°C, ống bít kín; E[c]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), 100°C, thời gian phản ứng 24 giờ; E[d]: $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), 120°C, thời gian phản ứng 48 giờ; F[a]: Amin (3 đương lượng), 160°C, 16 giờ;

G[a]: Amin (3 đương lượng), DIPEA (3 đương lượng), 100°C, 20 giờ; G[b]: Amin (1,5 đương lượng), 110°C, 16 giờ; G[C]: Amin (2 đương lượng), 160°C, 20 giờ; G[d] Amin (2 đương lượng), DIPEA (3 đương lượng), 160°C, 16 giờ; H[a]: 700 mg chất phản ứng thiếc thô được lấy đối với mẻ 200 mg; H[b]: 2 g chất phản ứng thiếc thô được lấy đối với mẻ 200 mg, $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 đương lượng), 100°C, thời gian phản ứng 16 giờ; H[d]: chất phản ứng thiếc (1 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 đương lượng), 1,4-dioxan, 110°C, 16 giờ; H[d]: chất phản ứng thiếc (5 đương lượng), 120°C;

I[a]: amin (1,2 đương lượng), Cs_2CO_3 (3 đương lượng); I[b]: Cs_2CO_3 (2 đương lượng); J[a]: amin (1,5 đương lượng), Xantphos (0,05 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (0,025 đương lượng), Cs_2CO_3 (3,5 đương lượng) gia nhiệt thông thường, 100-110°C; 16 giờ; J[b]: Cs_2CO_3 (3 đương lượng), *t*-BuXphos (0,07 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (0,05 đương lượng), 1,4-dioxan, ống bít kín, 100°C, 16 giờ; K[a]: amin (2 đương lượng), Cs_2CO_3 (5 đương lượng); NMP, ống bít kín 120°C, 16 giờ;

Tổng hợp 1432 & 1433:



Tổng hợp 1-(thiazol-5-yl) etan-1-on oxim (618): Bổ sung hydroxyl amin hydroclorua (875 mg, 12,59 mmol) và pyridin (2 mL) từng giọt trong 5 phút ở nhiệt độ

0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **267** (800 mg, 6,29 mmol) trong MeOH (20 mL) trong môi trường khí trơ, để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không được pha loãng bằng nước (50 mL) và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **618** (800 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4, 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) (Hỗn hợp của các chất đồng phân E/Z):** δ 11,86 (s, 1H), 11,41 (s, 0,6 H), 9,19 (s, 1H), 9,01 (s, 0,56 H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 0,65 H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 2H).

Tổng hợp 1-(thiazol-5-yl) etan-1-amin (619): Bổ sung bột kẽm (2,2 g, 33,80 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **618** (800 mg, 5,63 mmol) trong MeOH: axit axetic (1: 1, 20 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit được rửa bằng MeOH (3 x 10 mL). Dịch lọc được loại bỏ trong chân không, phần cặn được pha loãng bằng nước (20 mL), được bazơ hóa bằng amoniac chứa nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **619 (raxemic)** (700 mg, 92%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4, 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,38 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-(1-(thiazol-5-yl) etyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit (620 Raxemic): Sử dụng quy trình tiêu biểu A, hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế bằng **DBT-Axit** (150 mg, 0,55 mmol) và hợp chất **619 raxemic** (109 mg, 0,66) để thu được hợp chất **620** (Raxemic) (100 mg, 48%); **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,87 (br s, 1H), 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,56-7,42 (m, 3H), 5,48-5,41 (m, 1H), 1,60 (s, 3H); **LC-MS:** 98,31%; 381,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,03 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,68%; (cột; Eclipse XDB C-18 (150 x 4,6 mm, 5,0 µm); RT 7,58 phút. ACN : 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút) (IP14012554); **HPLC không đối xứng:**

35,10%, R_t = 9,01 phút (Chiralpak-IA, 250 x 4,6 mm, 5 µm); pha động (A) 0,1% DEA trong *n*-Hexan (B) CH_2Cl_2: MeOH (50: 50) (A: B:: 63: 35); Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút).

Hợp chất raxemic 620 (100 mg) được tách riêng bằng HPLC điều chế sử dụng cột CHIRALPAK-IC (250 x 20 mm x 5 µm) (lượng nạp 10 mg; pha động (A) 0,1% DEA trong *n*-Hexan (B) CH_2Cl_2: MeOH: DMF (65: 35: 05) (A: B:: 75: 25) để thu được 1432 (10 mg) và 1433 (15 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

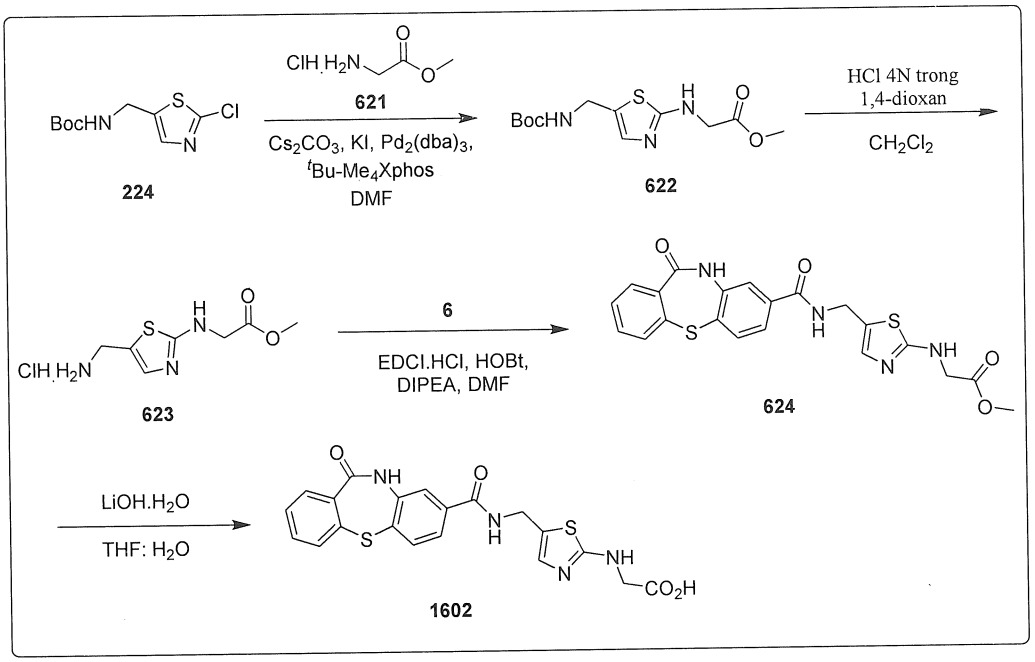
Số liệu phân tích đối với hợp chất 1432:

TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,75 (s, 1H), 9,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,41 (m, 3H), 5,45 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H); **LC-MS:** 96,06%; 381,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,03 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,02%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,79 phút. ACN : 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút) (IP15010530); **HPLC không đối xứng:** 96,24%, R_t = 14,33 phút (Chiralpak-IA, 250 x 4,6 mm, 5 µm); pha động (A) 0,1% DEA trong *n*-Hexan (B) CH_2Cl_2: MeOH:DMF (65: 35: 05) (A: B:: 75: 25); Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút).

Số liệu phân tích đối với hợp chất 1433:

TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,75 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 3H), 5,48-5,47(m, 1H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3H); **LC-MS:** 96,65%; 381,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,68 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,53%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,76 phút. ACN : 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút) (IP15010229). **HPLC không đối xứng:** 99,87%, R_t = 16,90 phút (Chiralpak-IA, 250 x 4,6 mm, 5 µm); pha động (A) 0,1% DEA trong *n*-Hexan (B) CH_2Cl_2: MeOH: DMF (65: 35: 05) (A: B:: 75: 25); Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1602:



Tổng hợp metyl (5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) glyxinat (622): Bổ sung metyl glyxinat hydroclorua **621** (506 mg, 4,03 mmol), kali iodua (334 mg, 2,01 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (500 mg, 2,01 mmol) trong DMF (10 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút trong ống bít kín. Bổ sung xesi cacbonat (1,97 g, 6,04 mmol) vào dung dịch này, sục trong môi trường khí argon trong 5 phút; sau đó là bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (92,3 mg, 0,10 mmol), ^{t}Bu-Me$_4$Xphos (96,9 mg, 0,20 mmol) ở RT; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được hợp chất **622** (210 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** 7,81 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,04 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Tổng hợp metyl (5-(aminometyl) thiazol-2-yl) glyxinat hydroclorua (623): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- dioxan (5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **622** (200 mg, 0,66 mmol) trong CH_2Cl_2 (5

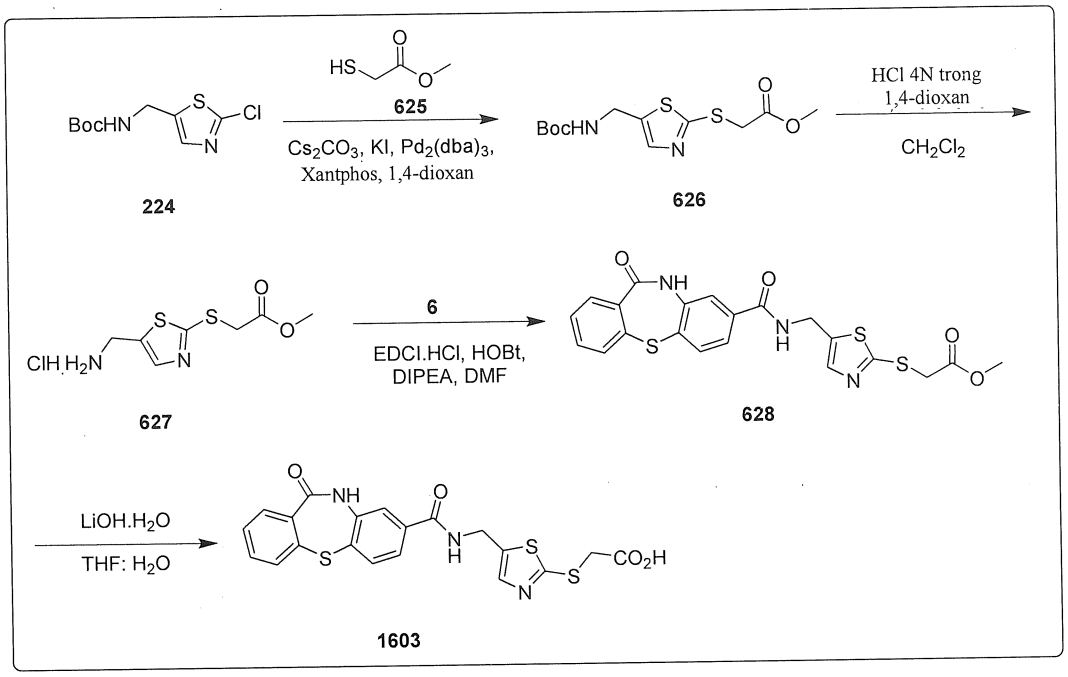
mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **623** (190 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,69 (br s, 1H), 8,23 (br s, 3H), 7,15 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 4,05 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H).

Tổng hợp metyl (5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) glyxinat (624): Bổ sung hợp chất **623** (90 mg, 0,37 mmol), EDCI.HCl (137 mg, 0,75 mmol), HOBt (102 mg, 0,75 mmol) và diisopropyletylamin (0,35 mL, 1,89 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **6** (100 mg, 0,49 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL). Chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4-10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **624** (95 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 500 MHz):** δ 10,75 (s, 1H), 9,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,59-7,42 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H).

Tổng hợp (5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) glyxin (1 602): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (46 mg, 0,99 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **624** (90 mg, 0,19 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 10 mL) và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), được rửa bằng EtOAc (2 x 10 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (10 mL) và được nghiền thành bột với CH_3CN (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1602** (60 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,75 (s, 1H), 9,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,60-7,43 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 4,37 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 4,3 Hz, 2H); **LC-MS:** 93,40%; 440,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18,

(50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,77 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 94,16%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,80 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1603:



Tổng hợp metyl 2-((5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetat (626): Bổ sung metyl thioglycolate **625** (1,3 mL, 12,09 mmol), kali iodua (1,34 g, 8,06 mmol) và xesi cacbonat (2,62 g, 8,06 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (1 g, 4,03 mmol) trong 1, 4-dioxan (10 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (184 mg, 0,20 mmol), Xantphos (163 mg, 0,28 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **626** (620 mg, 48%) dưới dạng xirô đặc màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR**

(DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

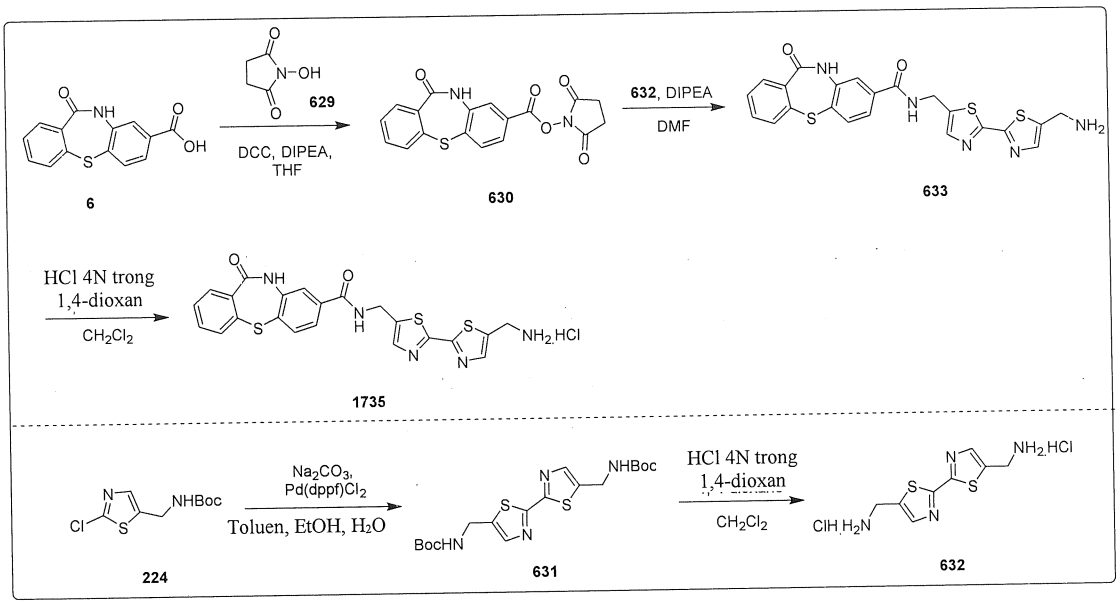
Tổng hợp metyl 2-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) thio) axetat hydroclorua (627): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4- dioxan (5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **626** (500 mg, 1,57 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **627** (400 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,47 (br s, 3H), 7,75 (s, 1H), 4,24 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

Tổng hợp metyl 2-((5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetat (628): Bổ sung hợp chất **627** (139 mg, 0,64 mmol), EDCI.HCl (224 mg, 1,17 mmol), HOBt (158 mg, 1,17 mmol) và diisopropyletylamin (0,30 mL, 1,76 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **6** (150 mg, 0,58 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **628** (180 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 500 MHz):** δ 10,75 (br s, 1H), 9,20 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,59-7,40 (m, 5H), 4,53 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Tổng hợp axit 2-((5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetic (1603): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (15 mg, 0,31 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **628** (100 mg, 0,21 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 6 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng là các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được pha loãng bằng nước (20 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 10 mL). Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh bằng HCl 4 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1603** (42 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng

nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,76 (s, 1H), 9,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,61-7,42 (m, 5H), 4,54 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H); **LC-MS:** 95,88%; 457,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,11 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 92,76%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,99 phút. ACN + 0,5% TFA (trong nước) + 0,5% TFA (trong nước)+ 5% ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1735:



6 630 633 224 631 632

Tổng hợp *di-tert*-butyl ([2, 2'-bithiazol]-5, 5'-diylbis (metylene)) dicarbamat (631): Bổ sung natri cacbonat (1,70 g, 16,12 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (2 g, 8,06 mmol) trong Toluen: EtOH: H_2O (2: 2:1, 25 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (589 mg, 0,80 mmol) và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 25% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **631** (650 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC**: 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,74 (s, 2H), 7,60 (br s, 2H), 4,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H), 1,40 (s, 18H); **LC-MS:** 80,62%; 427,0

(M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,56 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp [2, 2'-bithiazol]-5, 5'-diyldimetanamin dihydroclorua (632): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **631** (650 mg, 0,52 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được nghiền thành bột với CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **632** (380 mg, 84%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **LC-MS:** 99,31%; 227,2 (M^++1); (cột; Atlantis T3 (150 × 4,6 mm, 3 µm); RT 5,96 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN; 1,0 mL/phút).

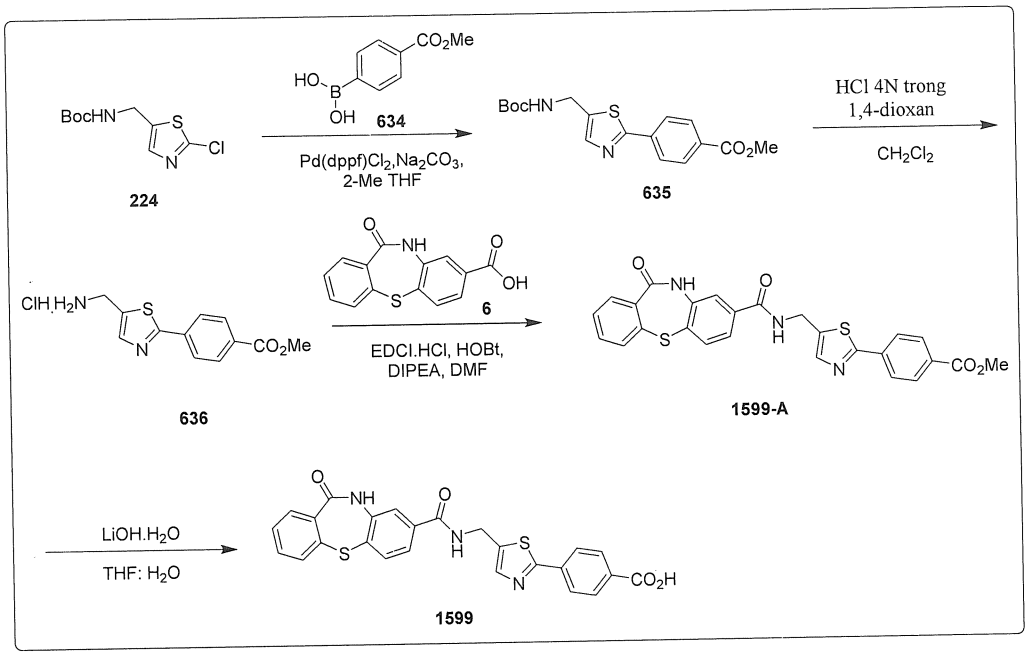
Tổng hợp 2, 5-dioxopyrolidin-1-yl 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylat (630): Bổ sung diisopropyletylamin (1,98 mL, 11,07 mmol), CDI (910 mg, 4,42 mmol) và *N*-hydroxysucxinimit **629** (509 mg, 4,42 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **6** (1 g, 3,69 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (2 x 50 mL) được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với 10% dietylete/ pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **630** (1 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 500 MHz):** δ 10,89 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 2,88 (s, 4H); **LC-MS:** 96,35%; 368,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,25 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((5'-(aminometyl)-[2, 2'-bithiazol]-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit (633): Bổ sung diisopropyletylamin (0,43 mL, 2,43 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **630** (365 mg, 1,22 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ,

khuấy trong 10 phút; bổ sung hợp chất **632** (300 mg, 0,81 mmol), gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với CH_2Cl_2 (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô **633** (250 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 40,20%; 480,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((5'-(aminometyl)-[2, 2'-bithiazol]-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit hydroclorua (1735): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **633** (250 mg, 0,52 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với CH_2Cl_2 (10 mL), MeOH (5 mL) và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **1735** (28 mg, 4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (rửa giải 2 lần) (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,79 (s, 1H), 9,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,25 (br s, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 3H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H); **LC-MS:** 99,23%; 480,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,77 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,62%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,52 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,5% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1599-A & 1599:



Tổng hợp metyl 4-(5-(((tert-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) benzoat (635): Bổ sung axit (4-(metoxycacbonyl) phenyl) boronic **634** (435 mg, 2,41 mmol), natri cacbonat (427 mg, 4,02 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-clothiazol-5-yl) metyl) carbamat **224** (500 mg, 2,01 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (10 mL) trong môi trường khí argon và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (73,7 mg, 0,10 mmol) vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký lỏng pha động sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **635** (280 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,05-8,02 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Tổng hợp metyl 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) benzoat hydroclorua (636): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **635** (280 mg, 0,80 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được

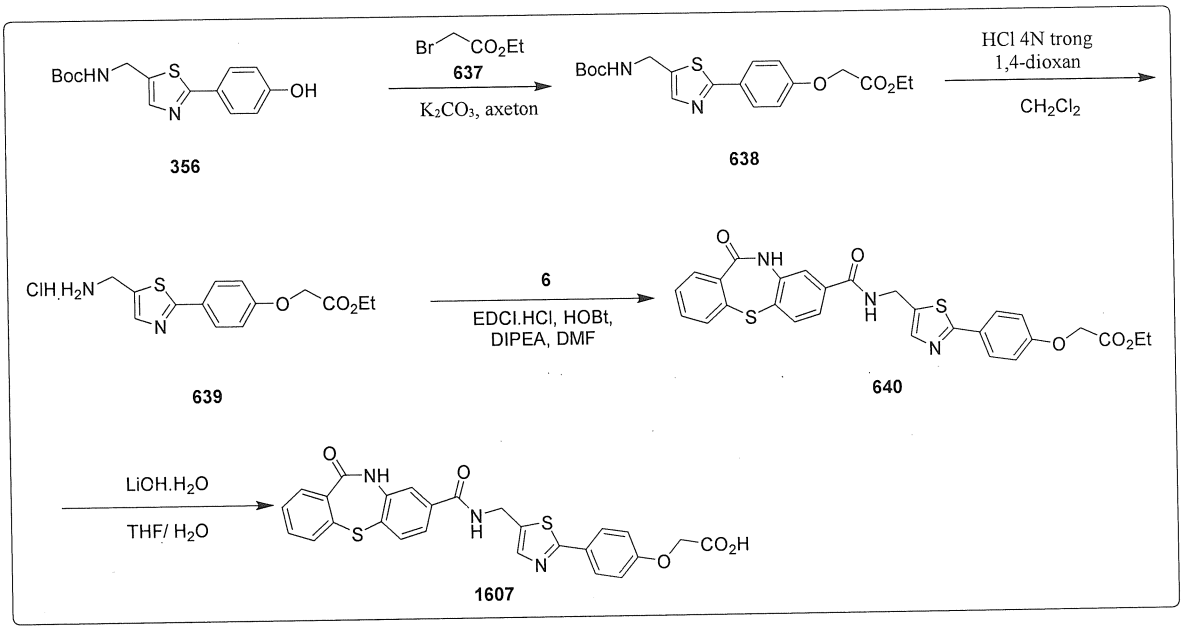
phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 30 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **636** (200 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,57 (br s, 3H), 8,10-8,09 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 4,38 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H).

Tổng hợp metyl 4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoat (1599-A): Bổ sung EDCI.HCl (211 mg, 1,10 mmol), HOBt (149 mg, 1,10 mmol), hợp chất **248** (250 mg, 0,88 mmol) và diisopropyletylamin (0,70 mL, 3,69 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **636** (200 mg, 0,74 mmol) trong DMF (8 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được khuấy trong 10 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL), n-pentan (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **1599-A** (140 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,78 (s, 1H), 9,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H); **LC-MS:** 94,78%; 502,3 (M^++1); (cột; X-select CSH C-18 (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 3,95 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN; 0,8 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 91,89%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,46 phút. ACN: 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp axit 4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoic (1599): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (21 mg, 0,49 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **1 599-A** (100 mg, 0,419 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 5 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (10 mL) và độ pH được điều chỉnh bằng HCl 2 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng nước (50 mL) 20% EtOAc/ hexan (5 mL), dietyl ete (5 mL), *n*-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1599** (70 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,10 (br s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,31 (t, J = 5,7 Hz,

1H), 8,04-7,96 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H). **LC-MS:** 92,86%; 488,3 (M^++1); (cột; X-select CSH C-18 (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 2,93 phút. 2,5 mM Aq NH_4OAc: ACN; 0,8 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 95,00%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,21 phút. ACN + 5% 5 mM NH_4OAc trong nước: 5 mM NH_4OAc trong nước + 5% ACN; 0,8 mL/phút), Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1607:



Tổng hợp etyl 2-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetat (638): Bổ sung kali cacbonat (338 mg, 2,45 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (250 mg, 0,81 mmol) và etyl 2-bromoaxetat **637** (204 mg,1,22 mmol) trong axeton (15 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **638** (250 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,5

Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

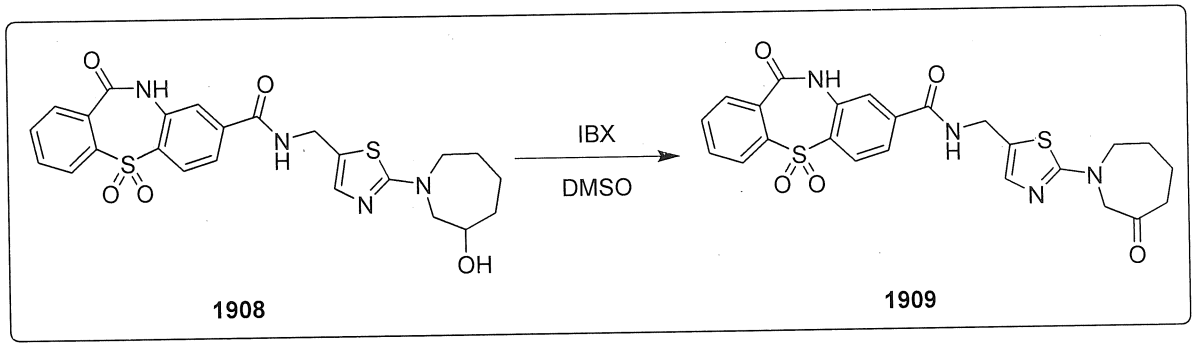
Tổng hợp etyl 2-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetat hydroclorua (639): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **638** (250 mg, 0,63 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **639** (190 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,55 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,30 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp etyl 2-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetat (640): Bổ sung hợp chất **639** (100 mg, 0,30 mmol), EDCI.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), và diisopropyletylamin (0,27 mL, 1,47 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **6** (75 mg, 0,27 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **640** (80 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,77 (s, 1H), 9,25 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74-7,65 (m, 4H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Tổng hợp axit 2-(4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetic (1607): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (32 mg, 0,77 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **640** (80 mg, 0,15 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 10 mL) và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng

được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và độ pH được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~6. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1607** (70 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,06 (br s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72-7,65 (m, 4H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS:** 96,16%; 517,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,17 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,19%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,98 phút; 0,05% TFA (trong nước) : 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1909

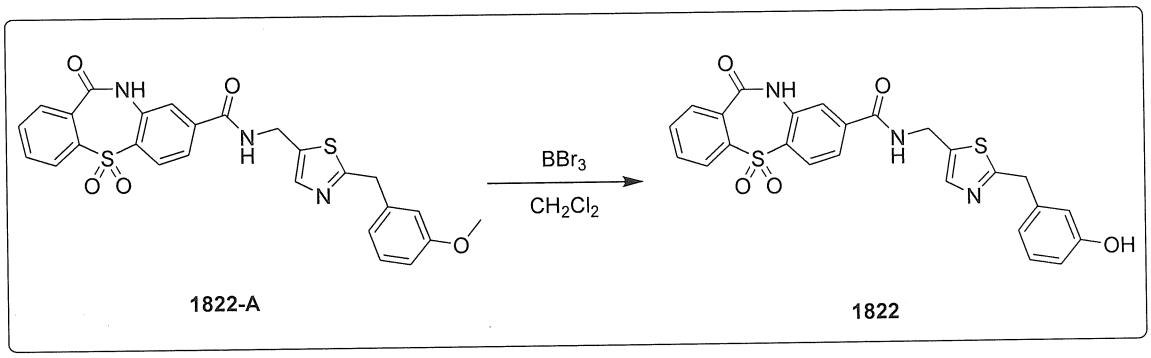


1908 **1909**

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(3-oxoazepan-1-yl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1909): Bổ sung axit iodoxybenzoic (218 mg, 0,97 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 1908 (100 mg, 0,19 mmol) trong DMSO (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được 1909 (60 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m,

2H), 7,93-7,77 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,86-1,64 (m, 4H); LC-MS: 91,22%; 511,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,93 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 91,03%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,10 phút. 5 mM NH_4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

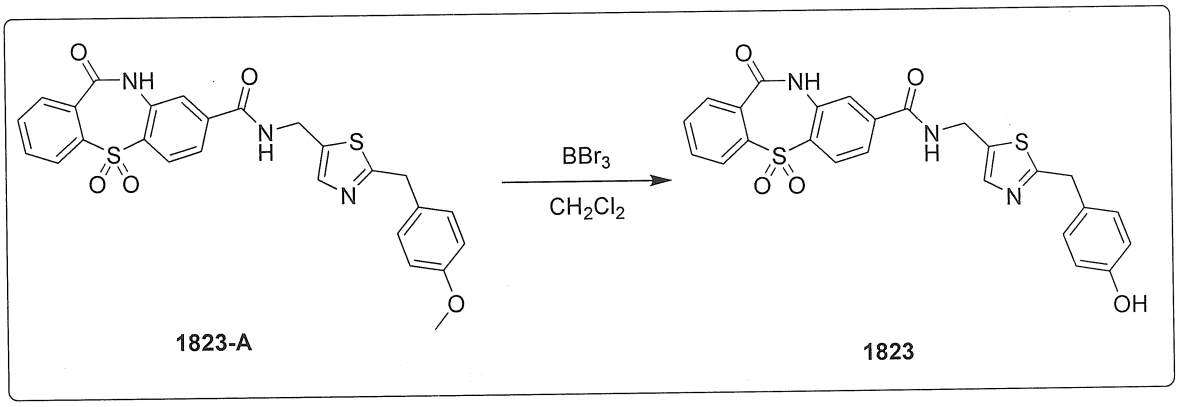
Tổng hợp 1822



Tổng hợp *N*-((2-(3-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1822): Bổ sung BBr_3 (0,082 mL, 0,86 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy *N*-((2-(3-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **(1822-A)** (150 mg, 0,28 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (50 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% (20 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2, và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột thứ hai sử dụng 8% isopropanol/ CH_2Cl_2 để thu được **1822** (50 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,47 (s, 1H), 9,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (br t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,08 (br d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,69 (br d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H); **LC-MS:** 93,47%;

506,1 $(M+1)^+$ cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,01 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,81%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,53 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN : nước).

Tổng hợp 1823

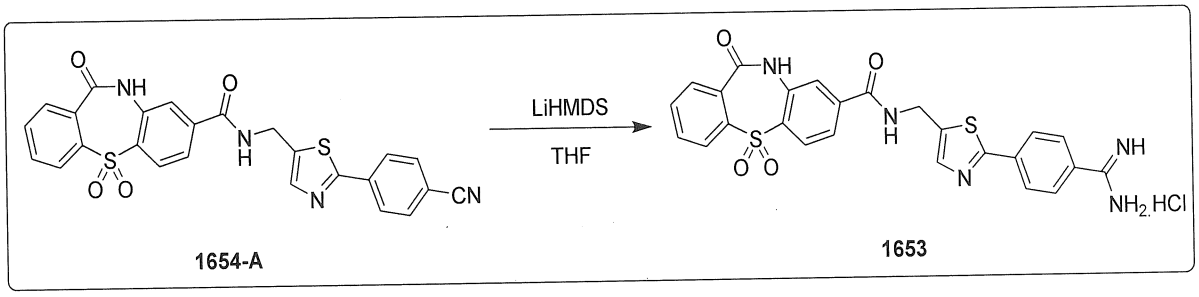


1823-A **1823**

Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxybenzyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1823): Bổ sung BBr_3 (0,029 mL, 0,30 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **(1823-A)** (80 mg, 0,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (6 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% (20 mL). Chất rắn này được nghiền thành bột với 30% isopropanol/ EtOAc (30 mL) để thu được **1823** (68 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,47 (s, 1H), 9,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (br t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,08 (br d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,69 (br d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H); **LC-MS:** 93,47%; 506,1 $(M+1)^+$ cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,01 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,81%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x

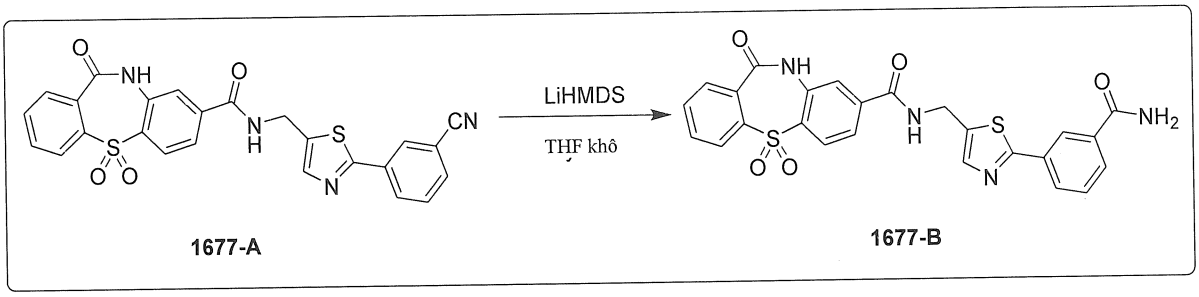
4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,53 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN : nước).

Tổng hợp 1653



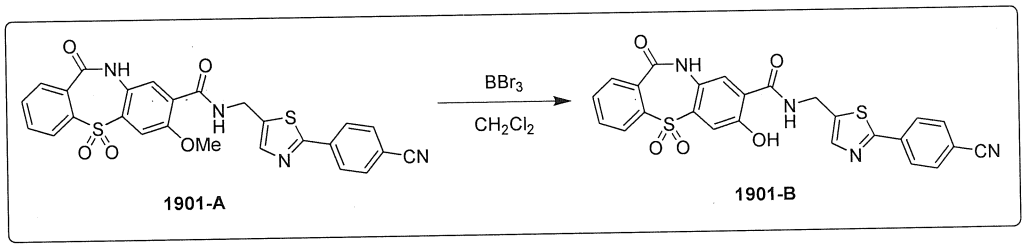
Tổng hợp *N*-((2-(4-carbamimidoylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1653): Bổ sung LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 3,5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **1654-A** (175 mg, 0,35 mmol) trong THF khô (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL), được pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế sử dụng HPLC điều chế để thu được **1653** (30 mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,54 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,00 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 5H), 7,84 (td, J = 7,9, 1,3 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 94,34%; 518,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,75 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 90,29%; (cột; Zorbax SB-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,56 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1677-B



Tổng hợp *N*-((2-(3-carbamoylphenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1677-B): Bổ sung LiHMDS (dung dịch 1 M trong THF, 4,5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(3-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **1677-A** (226 mg, 0,45 mmol) trong THF khô (8 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được **1677-B** (30 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 11,40 (br s, 1H), 9,50 (br t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,04 (br t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,00-7,78 (m, 8H), 7,56 (br t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 4,71 (br d, *J* = 5,3 Hz, 2H); **LC-MS:** 98,51%; 518,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,97 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,86%; (cột; X-Select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,12 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

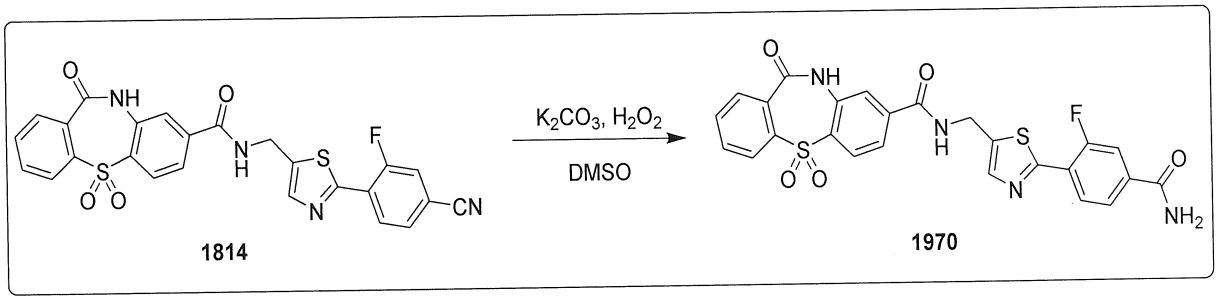
Tổng hợp 1901-B



Tổng hợp *N*-((2-(4-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-7-hydroxy-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1901-B): Bổ

sung BBr_3 (0,13 mL, 1,41 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-7-metoxy-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **(1901-A)** (150 mg, 0,28 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 và EtOAc đã được nghiền thành bột (5 mL), được làm khô trong chân không để thu được **1901-B** (120 mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,82 (br s, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97-7,85 (m, 6H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,63%; 517,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,32 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,29%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,48 phút. ACN + 5% 0,05% TFA 0,05% TFA + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN : nước)

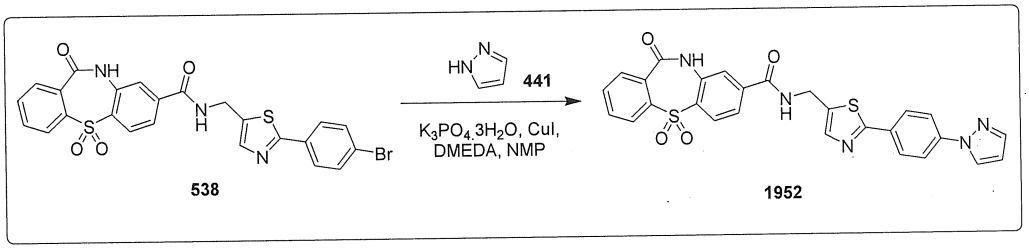
Tổng hợp 1970



Tổng hợp *N*-((2-(4-carbamoyl-2-flophenyl) thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1970): Bổ sung H_2O_2 30% (2 mL, 20 vol) và kali cacbonat (267 mg, 1,93 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1814** (100 mg, 0,19 mmol) trong DMSO (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không để thu được phần

thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1970** (80 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,50 (br s, 1H), 9,51 (br t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,06 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,61 (br s, 1H), 4,74 (br d, *J* = 5,1 Hz, 2H); **LC-MS:** 98,08%; 537,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,22%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,37 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 0,05% TFA + 5%; 1,0 mL/phút; Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

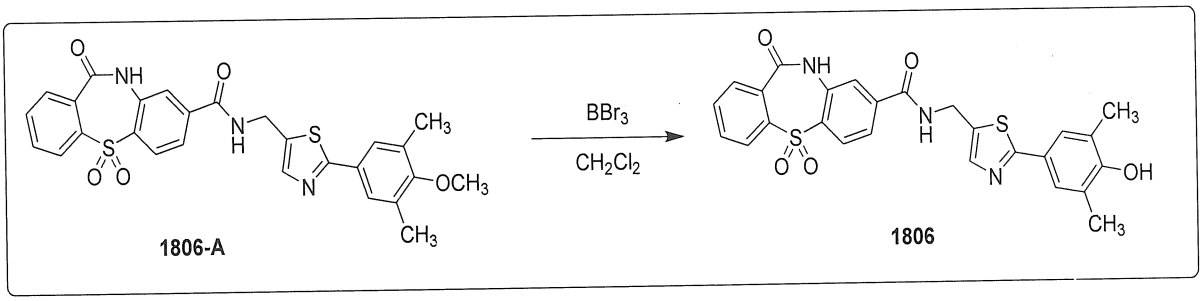
Tổng hợp 1952



Tổng hợp *N*-((2-(4-(1*H*-pyrazol-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1952): Bổ sung 1*H*-pyrazol **441** (24 mg, 0,35 mmol) và kali phosphat ba lần (115 mg, 0,54 mmol), đồng(I) iodua (17 mg, 0,09 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-bromophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **538** (100 mg, 0,18 mmol) trong *N*-metyl-2-pyrolidon (4 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; gia nhiệt đến 150°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3-5% MeOH/ CH_2Cl_2 và được nghiền thành bột với dietylete (5 mL) để thu được **1952** (30 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,52 (br s, 1H), 9,49 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,10-7,94 (m, 7H), 7,93-7,76 (m, 6H), 6,58 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H); **LC-MS:** 95,99%; 542,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,31 phút. 0,025% TFA trong

nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 92,85%; (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 10,00 phút. 5 mM NH_4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1806

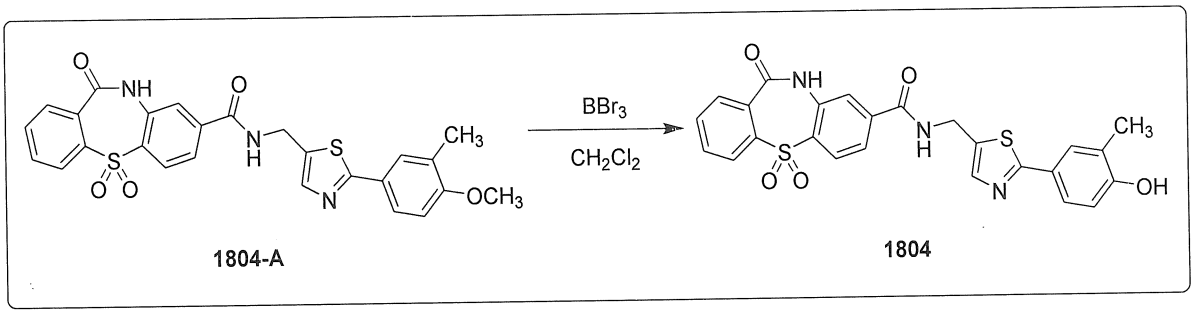


1806-A

1806

Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxy-3, 5-dimetylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1806): Bổ sung BBr_3 (0,03 mL, 0,33 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-metoxy-3, 5-dimetylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit **(1806-A)** (60 mg, 0,11 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền thành bột với MeOH (2 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1806** (30 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,43 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,79 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H); **LC-MS:** 97,68%; 520,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,24 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,67%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,43 phút. 5% 0,05% TFA +5% ACN: ACN+5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN : nước).

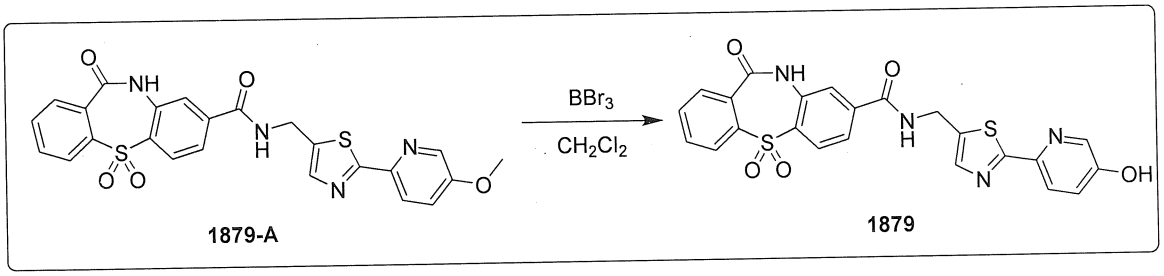
Tổng hợp 1804:



1804-A 1804

Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxy-3-metylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1804): Bổ sung BBr_3 (0,07 mL, 0,77 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-metoxy-3-metylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **(1804-A)** (80 mg, 0,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL). Lớp chứa nước được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1804** (40 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,92-7,79 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H); **LC-MS:** 99,14%; 506,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,15 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,24%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,13 phút. 5% 0,05% TFA +5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

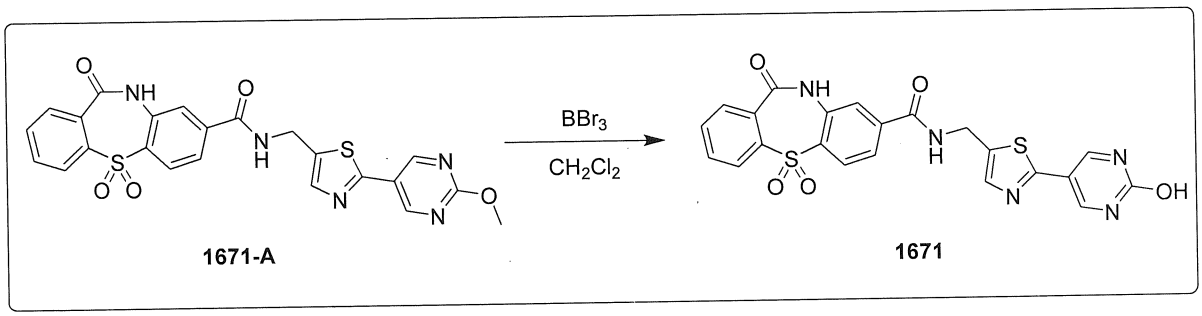
Tổng hợp 1879



1879-A 1879

Tổng hợp *N*-((2-(5-hydroxypyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1879): Bổ sung BBr_3 (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1879-A** (50 mg, 0,098 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 120 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL). Các chất dễ bay hơi được cô trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến ~7,0 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **1879** (20 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,64 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,17 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 5H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H); **LC-MS:** 95,08%; 457,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,19 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,99%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,56 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

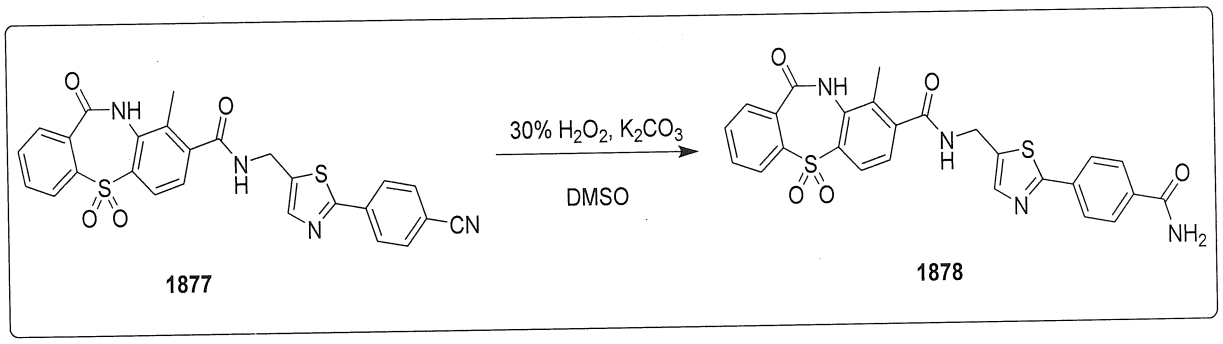
Tổng hợp 1671



Tổng hợp *N*-((2-(2-hydroxypyrimidin-5-yl) thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1671): Bổ sung BBr_3 (0,14 mL, 0,78 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(2-metoxypyrimidin-5-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **(1671-A)** (80 mg, 0,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi

hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (2 mL) và được khuấy trong 10 phút. Độ pH được điều chỉnh đến ~7 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được **1671** (45 mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,43 (br s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,77-8,58 (m, 1H), 8,11-7,72 (m, 9H), 4,68-4,63 (m, 2H); **LC-MS:** 96,68%; 494,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,78 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,58%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,70 phút. ACN + 5% 0,05% TFA : 0,05% TFA + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN : nước).

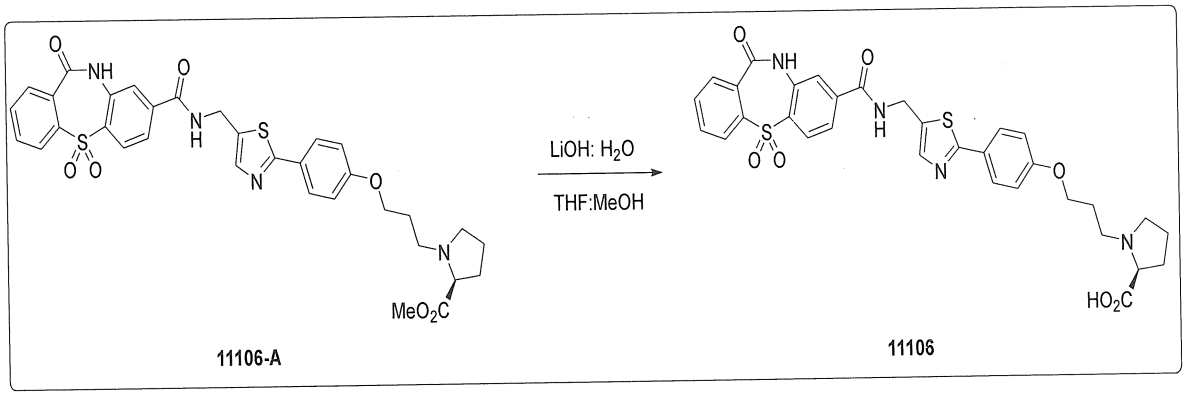
Tổng hợp 1878



Tổng hợp *N*-((2-(4-carbamoylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-9-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1878): Bổ sung kali cacbonat (134 mg, 0,97 mmol) và 30% H_2O_2 (0,22 mL, 1,95 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1877** (100 mg, 0,19 mmol) trong DMSO (2 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1878** (75 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,86 (br s, 1H), 9,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,98-7,87 (m, 4H), 7,94 - 7,75 (m, 6H), 7,46 (br s, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H); **LC-MS:** 98,06%; 533,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,87 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):**

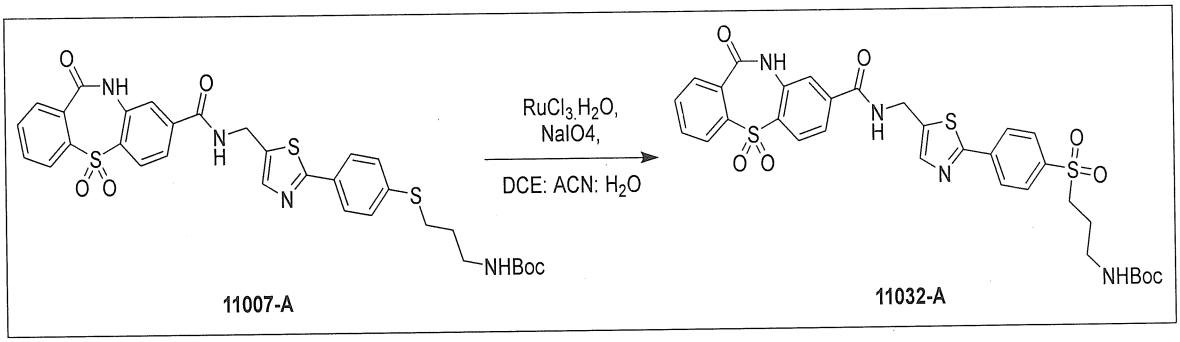
97,87%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,99 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO:ACN: nước).

Tổng hợp 11106



Tổng hợp (3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy)propyl)-*L*-prolin (5) (11106): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (17 mg, 0,40 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11106-A** (90 mg, 0,13 mmol) trong THF: MeOH: H_2O (2:1:1, 8 mL); để ấm đến RT, và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến độ pH ~5-6. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11106** (50 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 11,52 (s, 1H), 9,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H); **LC-MS:** 95,82%; 647,1 $(M+1)^+$; (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,18%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,28 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O).

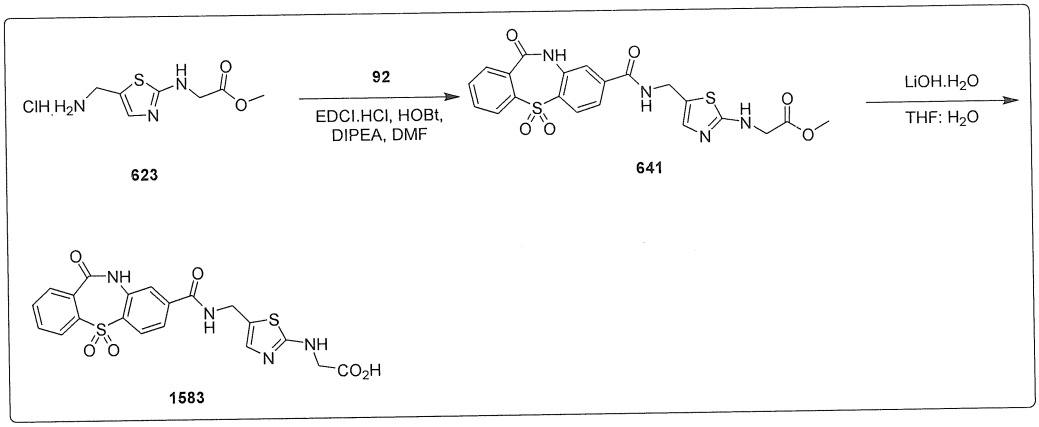
Tổng hợp 11032-A



11007-A 11032-A

Tổng hợp *tert*-butyl (3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) sulfonyl) propyl) carbamat (11032-A): Bổ sung natri metaperiodat (106 mg, 0,49 mmol), ruteni clorua (1,7 mg, 0,05 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **11007-A** (110 mg, 0,16 mmol) trong 1, 2 diclo etan: CH_3CN: H_2O (1: 1: 2, 4 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11032-A** (15 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** 11,52 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,01-7,94 (m, 4H), 7,93-7,81 (m, 5H), 7,65 (br s, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,96 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); **LC-MS:** 97,78%; 695,1 $(M-1)^+$, (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,91 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 94,67%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,28 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1583

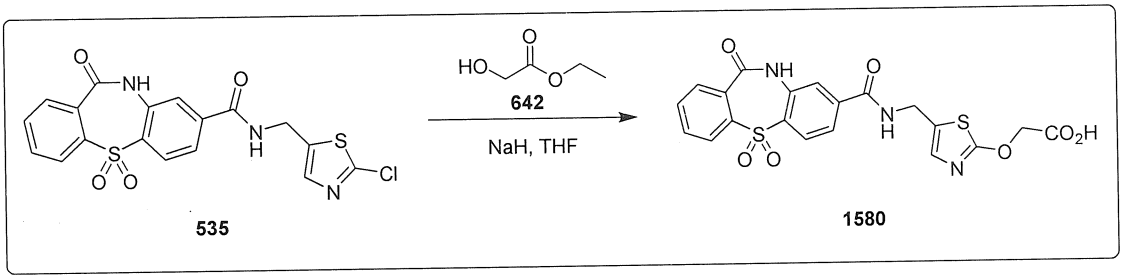


Tổng hợp metyl (5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) glyxinat (641): Bổ sung EDCI.HCl (179 mg, 0,99 mmol), HOBt (133 mg, 0,99 mmol) và diisopropyletylamin (0,45 mL, 5,00 mmol) và metyl (5-(aminometyl) thiazol-2-yl) glyxinat hydroclorua **92** (109 mg, 0,55 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **623** (150 mg, 0,49 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete: CH_3CN (4: 1, 10 mL) và chất rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được **641** (85 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 400 MHz):** δ 11,50 (s, 1H), 9,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 2H), 7,93-7,81 (m, 4H), 7,77 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H).

Tổng hợp (5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) glyxin (1583): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (13,8 mg, 0,28 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **641** (70 mg, 0,14 mmol) trong THF: H_2O (3: 1, 8 mL) và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1583** (37 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng

nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 12,50 (br s, 1H), 11,49 (s, 1H), 9,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H); **LC-MS:** 95,64%; 472,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,75 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,00%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 4,87 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước) : 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút).

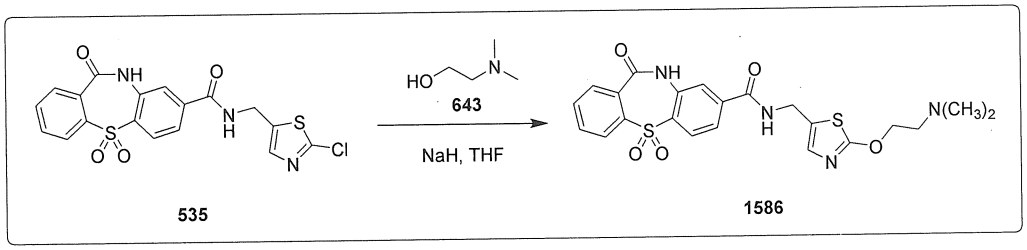
Tổng hợp 1580



Tổng hợp axit 2-((5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) oxy) axetic (1580): Bổ sung etyl 2-hydroxyaxetat 642 (48 mg, 0,46 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù đang khuấy chứa natri hydrua đã được bổ sung (60%, 27,7 mg, 1,15 mmol) trong THF (15 mL) trong môi trường khí argon và được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung hợp chất 535 (100 mg, 0,23 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến ~4 sử dụng HCl 2 N và được chiết bằng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được 1580 (10 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 + 0,1 mL CH_3COOH (R_f: 0,2); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,32 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,78 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,45 (d, J = 4,7 Hz, 2H); LC-MS: 95,67%; 473,8

(M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,96 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 94,09%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,17 phút. ACN: 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút).

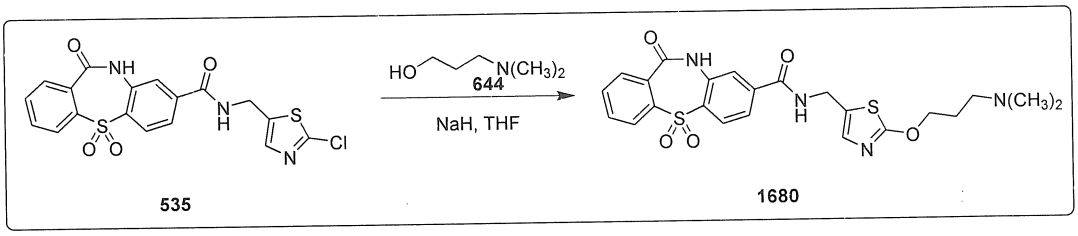
Tổng hợp 1586



535 1586

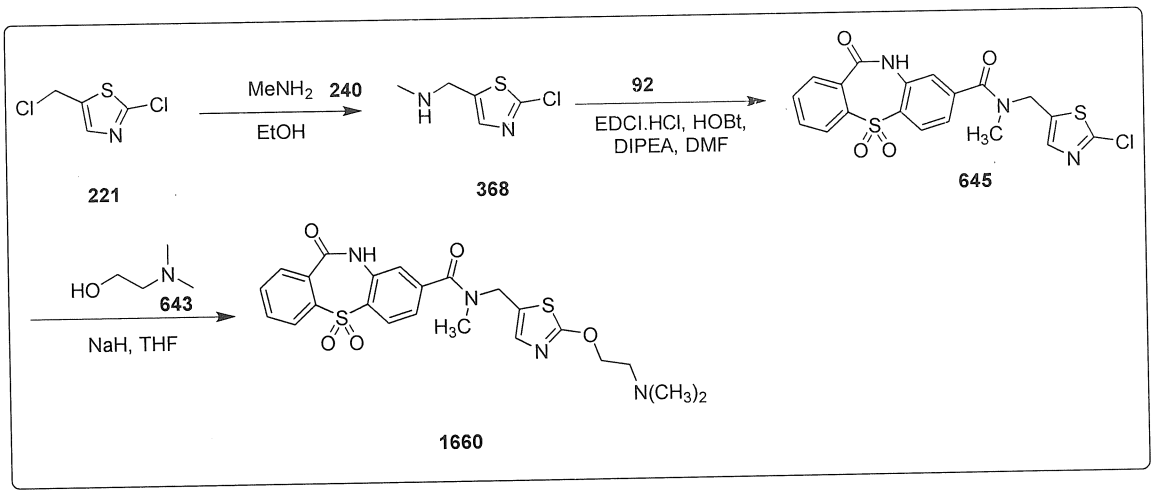
Tổng hợp *N*-((2-(2-(dimetylamino) etoxy) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1586): Bổ sung natri hydrua (60%, 25 mg, 0,69 mmol) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-(dimetylamino) etan-1-ol **643** (62 mg, 0,69 mmol) trong THF khô (10 mL) và khuấy trong 10 phút. Bổ sung *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (150 mg, 0,34 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất để thu được **1586** (40 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,78 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,28 (s, 6H); **LC-MS:** 95,67%; 487,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,58 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,75%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,23 phút. ACN: 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1680



Tổng hợp *N*-((2-(3-(dimetylamino) propoxy) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1680): Bổ sung natri hydrua (60%, 55 mg, 1,38 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù đang khuấy chứa 3-(dimetylamino) propan-1-ol 644 (57 mg, 0,55 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 20 phút. Bổ sung N-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit 535 (200 mg, 0,46 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 50-60°C và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch axit xitric bão hòa (10 mL) và được chiết bằng 10% n-butanol/ EtOAc (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh nhôm oxit bazơ sử dụng 5% MeOH/ CH2Cl2, được nghiền thành bột với 20% CH2Cl2/ n-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 1680 (80 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 10% MeOH/ CH2Cl2 (Rf: 0,2); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,46 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,87-1,79 (m, 2H); LC-MS: 95,84%; 501,0 (M++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,70 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 94,58%; (cột; Zorbax SBC C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,73 phút. ACN: 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1660

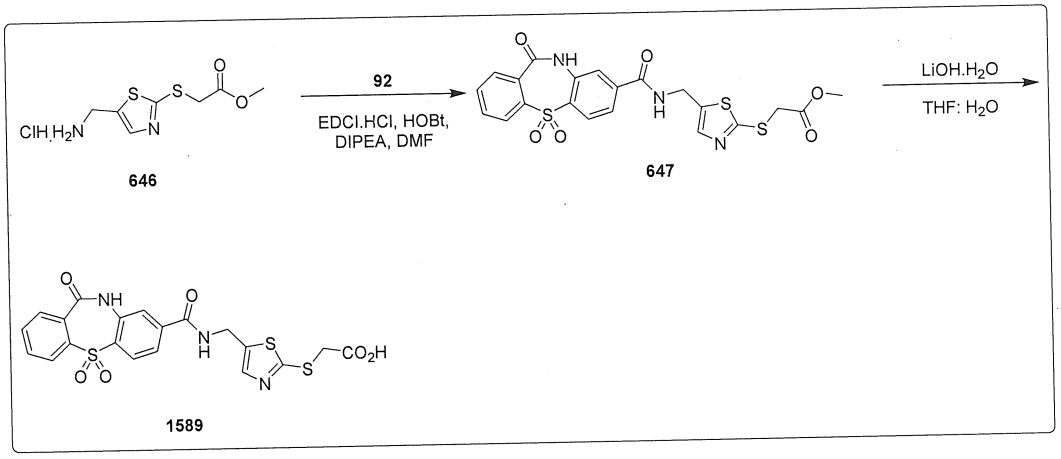


Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-*N*-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (645): Bổ sung EDCI.HCl (190 mg, 0,99 mmol), HOBt (133 mg, 0,99 mmol), hợp chất **368** (117 mg, 0,72 mmol) và diisopropyletylamin (0,36 mL, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (70 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **645** (100 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,44 (br s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,85 (s, 3H); **LC-MS:** 96,84%; 448,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,19 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(2-(dimetylamino) etoxy) thiazol-5-yl) metyl)-N-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1660): Bổ sung natri hydrua (60%, 47 mg, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-(dimetylamino) etan-1-ol **643** (176 mg, 0,98 mmol) trong THF (20 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 20 phút. Bổ sung hợp chất **645** (300 mg, 0,99 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản

ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (1 mL). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1660** (20 mg, 4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) (rotame):** δ 11,43 (br s, 1H), 8,04-7,96 (m, 3H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,19, 7,01 (s, 1H), 4,63 (s, 1,5 H), 4,41 (t, J = 5,4 Hz, 2,5 H), 2,91, 2,81 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,19 (s, 6H); **LC-MS:** 95,12%; 501,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,71 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,19%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,09 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1589

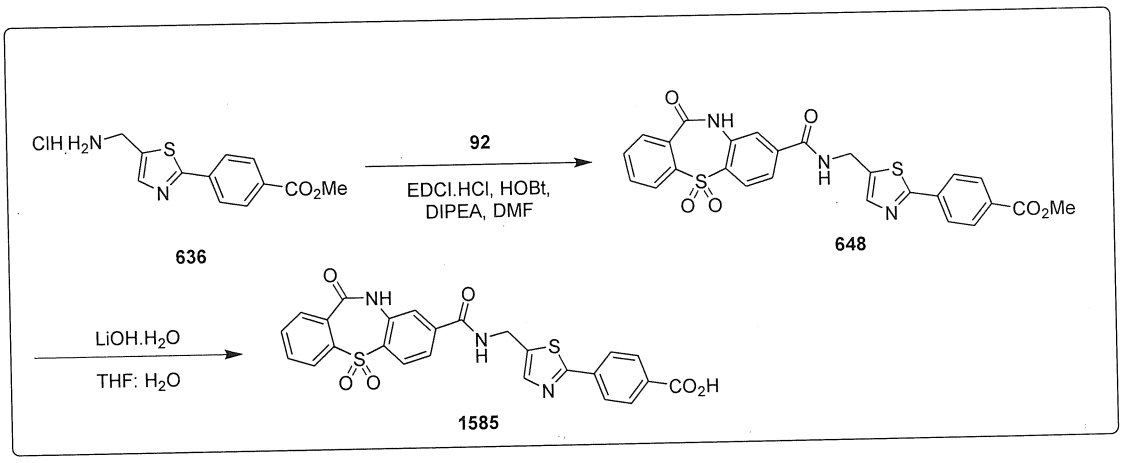


Tổng hợp metyl 2-((5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetat (647): Bổ sung EDCI.HCl (179 mg, 0,99 mmol), HOBt (133 mg, 0,99 mmol) và diisopropyletylamin (0,4 mL, 1,76 mmol) và metyl 2-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) thio) axetat hydroclorua **646** (183 mg, 0,73 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **92** (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **647** (160 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR**

(DMSO-d_6 500 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 9,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Tổng hợp axit 2-((5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetic (1589): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (10 mg, 0,28 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **647** (100 mg, 0,19 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 10 mL) và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1589** (60 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 12,89 (br s, 1H), 11,50 (s, 1H), 9,41 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,81 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H); **LC-MS:** 98,73%; 490,0 (M^++1); (cột; X-select CSH C18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 2,10 phút. 2,5mM Aq.NH_4OOCH + 5% ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước; 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,17%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,59 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước) : 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1585

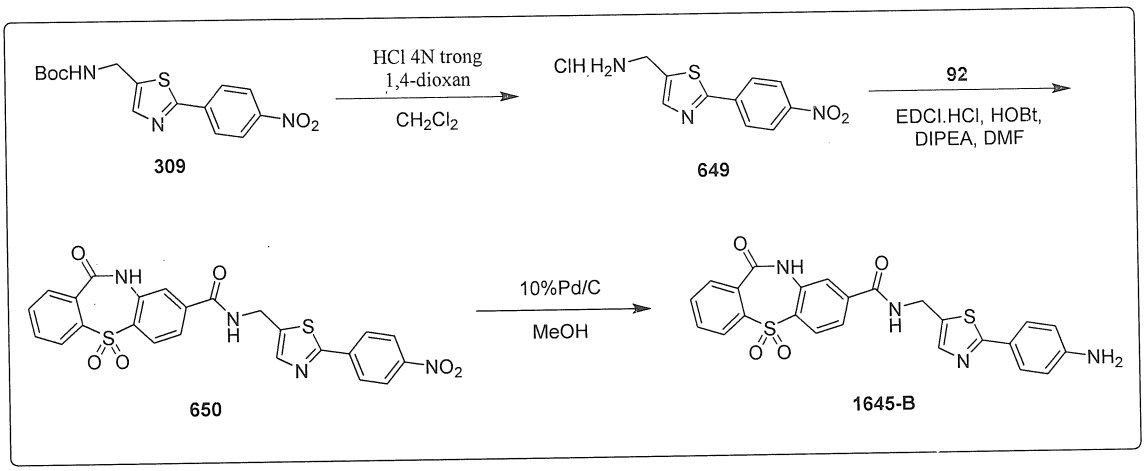


Tổng hợp metyl 4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoat (648): Bổ sung EDCI.HCl (189,1 mg, 0,99 mmol), HOBt (133,6 mg, 0,99 mmol) ở RT vào dung dịch

đang khuấy chứa hợp chất **92** (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 5 phút. Bổ sung metyl 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) benzoat hydroclorua **636** (196,4 mg, 0,79 mmol) và diisopropyletylamin (0,59 mL, 3,29 mmol) ở RT vào dung dịch này và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **648** (130 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,52 (br s, 1H), 9,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 5H), 7,98 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,92-7,80 (m, 5H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).

Tổng hợp axit 4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoic (1585): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (19 mg, 0,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **648** (80 mg, 0,15 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 6 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 10 mL). Chất rắn thu được được hòa tan trong nước (20 mL) và pH được điều chỉnh đến ~2 sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), *n*-pentan (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1585** (60 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,18 (br s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09-7,95 (m, 7H), 7,93-7,80 (m, 5H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H); **LC-MS:** 92,54%; 519,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,22 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,48%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,41 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước) : 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1645-B



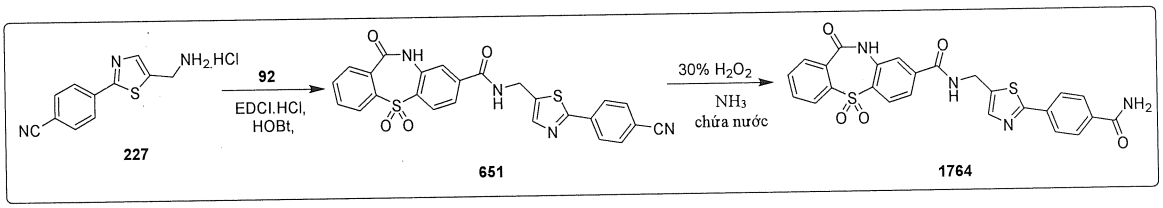
Tổng hợp (2-(4-nitrophenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydroclorua (649): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1,5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-nitrophenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **309** (150 mg, 0,44 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng dietylete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **649** (110 mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,52 (br s, 3H), 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 4,41 (br s, 2H).

Tổng hợp *N*-((2-(4-nitrophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (650): Bổ sung EDCI.HCl (95 mg, 0,49 mmol), HOBt (67 mg, 0,49 mmol), hợp chất **649** (108 mg, 0,39 mmol) và diisopropyletylamin (0,18 mL, 0,99 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (100 mg, 0,33 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **650** (80 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,52 (br s, 1H), 9,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H),

7,92-7,79 (m, 4H), 4,73 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS:** 93,76%; 520,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,46 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-aminophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1645-B): Bổ sung 10% Pd/C (30 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **650** (75 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng MeOH (100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với dietyl ete: *n*-pentan (1:1, 20 mL) và sau đó là sắc ký cột silicagel sử dụng 2-3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1645-B** (22 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 11,48 (br s, 1H), 9,40 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 2H), 7,94-7,78 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS**: 97,21%; 491,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,97 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,45%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,06 phút. ACN + 5 mM NH_4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1764

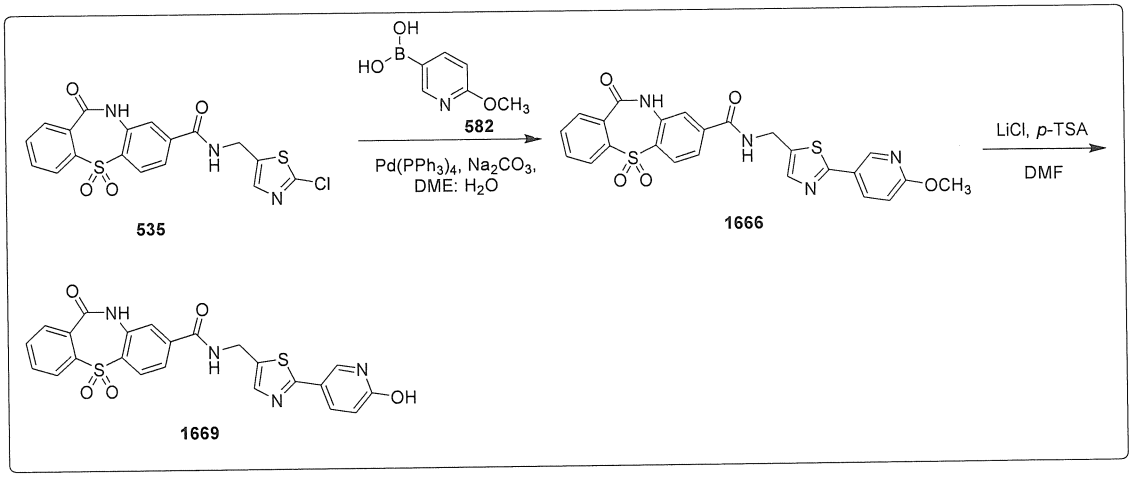


Tổng hợp *N*-((2-(4-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (651): Bổ sung EDCI.HCl (283 mg, 1,48 mmol), HOBt (200 mg, 1,48 mmol), hợp chất **227** (274 mg, 1,08 mmol) và diisopropyletylamin (0,55 mL, 2,95 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (300 mg, 0,99 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau

khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **651** (250 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,52 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,08-7,79 (m, 11H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 99,46%; 501,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,30 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-carbamoylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11 dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1764): Bổ sung H_2O_2 30% (5 mL) và amoniac 30% chứa nước (5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **651** (100 mg, 0,20 mmol) trong EtOH (5 mL), để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1764** (55 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 7% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,48 (br s, 1H), 9,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 8,00-7,94 (m, 6H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 4H), 7,44 (br s, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 98,11%; 519,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,61%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,87 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

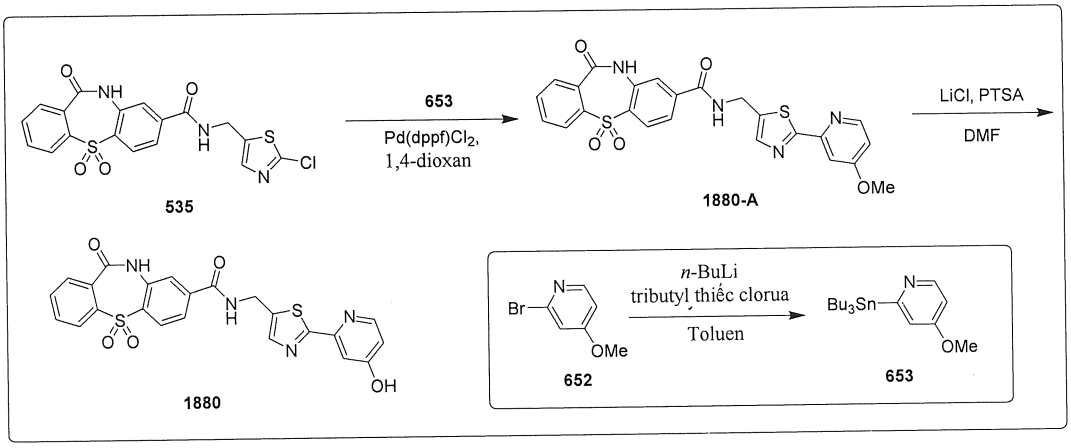
Tổng hợp 1666 và 1669



Tổng hợp *N*-((2-(6-metoxypyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1666): Bổ sung axit (6-metoxypyridin-3-yl) boronic **582** (127 mg, 0,84 mmol), natri cacbonat (220 mg, 2,07 mmol) trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (300 mg, 0,69 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4:1, 10 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 0,069 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **1666** (140 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,47 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,93-7,78 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H); **LC-MS:** 96,23%; 507,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,23 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút) **HPLC (độ tinh khiết):** 94,46%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,40 phút. ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước): 0,5% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(6-hydroxypyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1669): Bổ sung lithi clorua (43 mg, 0,99 mmol), axit *p*-toulen sulfonic (4 mg, 0,019 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa **1666** (100 mg, 0,19 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng CH_2Cl_2 (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1669** (60 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,96 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94-7,83 (m, 5H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,01%; 492,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,83 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,66%; (cột; Zorbax SBC C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,81 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng:DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1880 & 1880-A



Tổng hợp 4-metoxy-2-(tributylstannyl) pyridin (653): Bổ sung *n*-butyl lithi (3,98 mL, 6,38 mmol, dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromo-4-metoxypyridin **652** (1 g, 5,39 mmol) trong Toluen khô (40 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung tributyl thiếc clorua (7,85 mL, 28,98 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này; để ấm đến

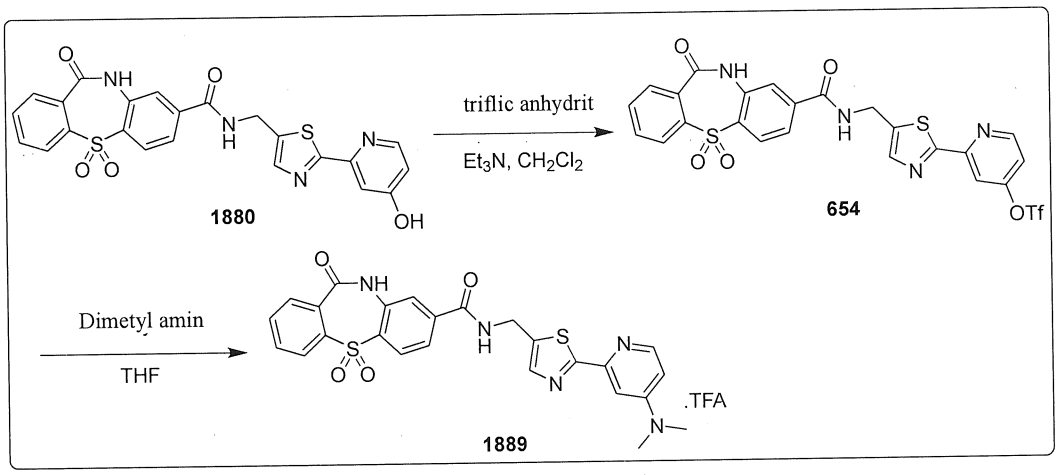
RT và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **653** (1,5 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8);

Tổng hợp *N*-((2-(4-metoxypyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1880-A): Bổ sung hợp chất **653** (1,37 g, 3,46 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (500 mg, 1,15 mmol) trong 1, 4-dioxan (30 mL) trong môi trường khí argon và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (84 mg, 0,11 mmol) và gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1880-A** (125 mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 3H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,7, 2,6 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H); **LC-MS**: 97,10%; 507,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,05 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,24%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,21 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxypyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1880): Bổ sung lithi clorua (206 mg, 4,74 mmol), axit *p*-toluensulfonic (20 mg, 0,11 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **1880-A** (120 mg, 0,23 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 120-130°C và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo

dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel hai lần sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1880** (15 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 10,96 (br s, 1H), 9,48-9,43 (m, 1H), 8,26 (br d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,06 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (br t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,93-7,78 (m, 5H), 7,46 (br s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,68 (br d, J = 4,1 Hz, 2H); **LC-MS:** 99,60%; 492,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,76 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,70%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,94 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1889:

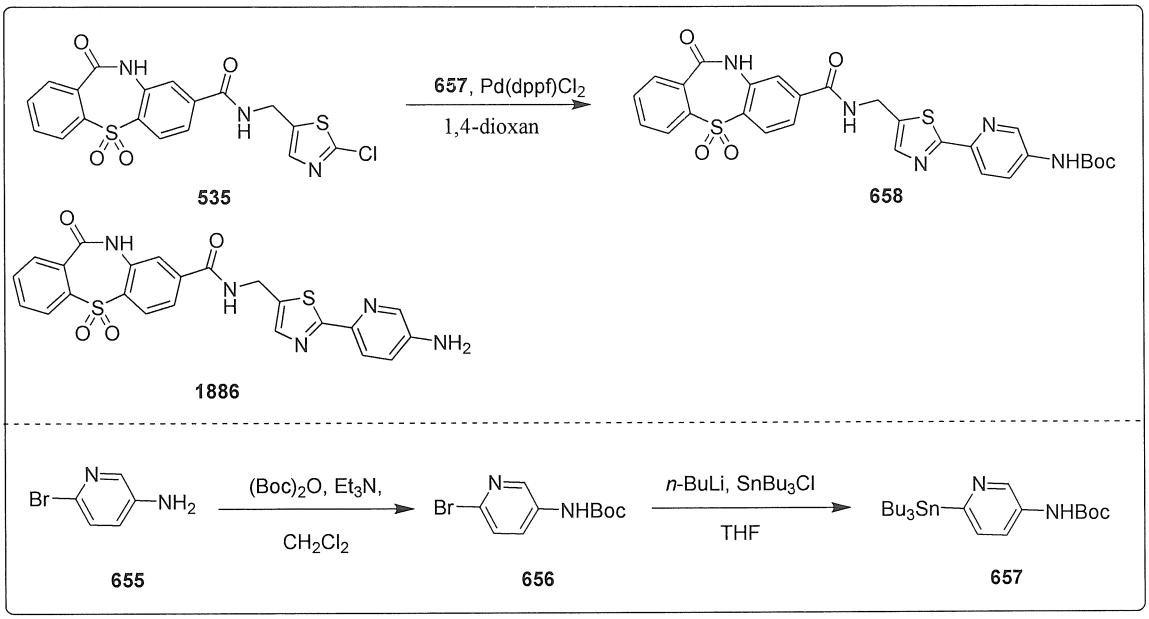


Tổng hợp 2-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) pyridin-4-yl triflometansulfonat (654): Bổ sung trietyl amin (1,67 mL, 1,21 mmol), triflic anhydrit (0,1 mL, 0,60 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1880** (200 mg, 0,40 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (30 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không

để thu được hợp chất **654** (210 mg thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Phần thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,7); **LC-MS:** 41%; 624,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,56 phút, 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *N*-((2-(4-(dimetylamino) pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit (1889): Bổ sung 2 M dimetylamin trong THF (0,36 mL, 0,67 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **654** (210 mg thô, 0,33 mmol) trong THF (5 mL) trong ống bít kín và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3-4% MeOH/ CH_2Cl_2 và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **1889** (10 mg, 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,54 (s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 8,10 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 2H), 7,98 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 3H), 7,93 - 7,81 (m, 4H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,74 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,17 (br s, 6H); **LC-MS:** 95,94%; 520,0 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,47 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 99,48%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,73 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1886



Tổng hợp *tert*-butyl (6-bromopyridin-3-yl) carbamat (656): Bổ sung Boc-anhydrit (7,6 g, 34,86 mmol) và trietylamin (6,17 mL, 43,35 mmol) ở nhiệt độ 0 đến 10°C vào dung dịch đang khuấy chứa 6-bromopyridin-3-amin **655** (5 g, 28,90 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL), được lọc qua xelit và được rửa giải bằng CH_2Cl_2 (3 x 80 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-7% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **656** (5 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 9,72 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H); **LC-MS**: 91,60%; 272,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,48 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl (6-(tributylstannyl) pyridin-3-yl) carbamat (657): Bổ sung *n*-butyl lithi (23 mL, 36,63 mmol, dung dịch nồng độ 1,6 M trong hexan) từng giọt trong 40 phút ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **656** (5 g, 18,31 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường khí argon và để ấm đến -10 °C và khuấy trong 40 phút. Bổ sung tributylclostannan (8,92 g, 27,47 mmol) trong THF (10

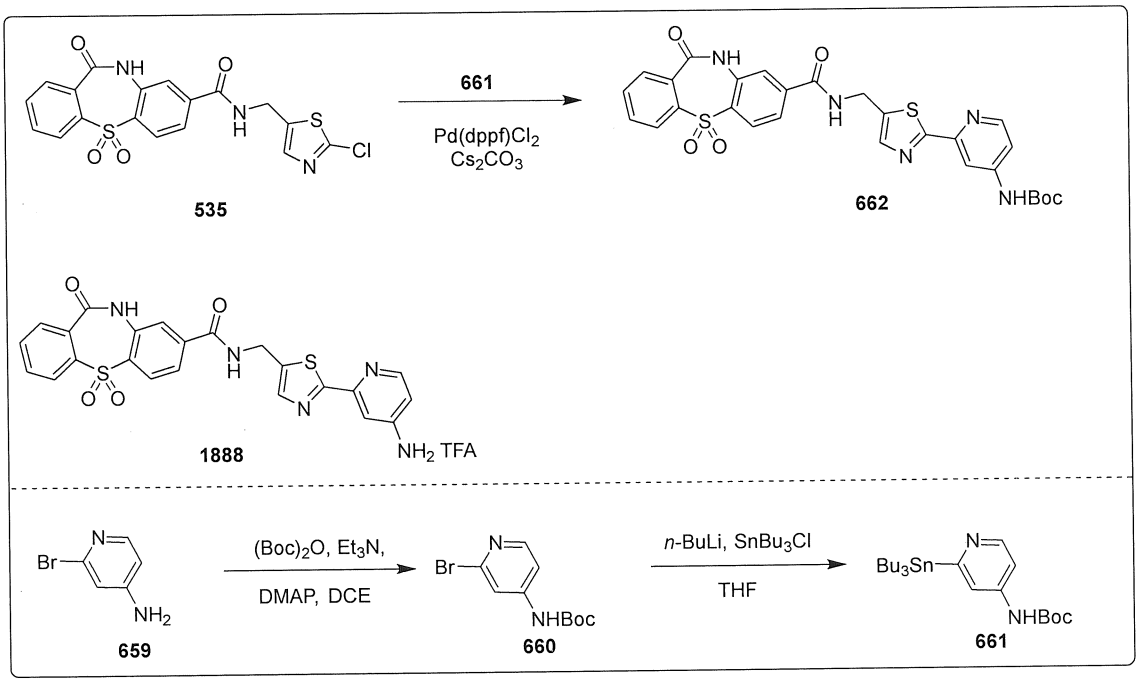
mL) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch này và khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch kali florua bão hòa (100 mL), được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-7% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **657** (3 g, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 6H), 1,14-1,08 (m, 6H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H); Vùng béo thể hiện chất phản ứng thiếc dưới dạng tạp chất; **LC-MS**: 68,59%; 485,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,78 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl (6-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) pyridin-3-yl) carbamat (658): Bổ sung hợp chất **657** (670 mg, 1,38 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **535** (200 mg, 0,46 mmol) trong 1, 4-dioxan (10 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút, bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (34 mg, 0,046 mmol) và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2-5% MeOH/ CH_2Cl_2. Hợp chất thu được được kết tủa bằng cách sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **658** (50 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,50 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07-7,76 (m, 10H), 4,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); **LC-MS**: 96,84%; 592,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,43 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(5-aminopyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1886): Bổ sung HCl

4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **658** (50 mg, 0,08 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1 mL) và được kết tủa bằng cách sử dụng *n*-hexan (10 mL) để thu được 35 mg nguyên liệu bán tinh khiết. Nguyên liệu này được tinh chế thêm bằng cách kết tủa trong *N*-metyl pyrolidinon: H_2O (1: 20, 21 mL) và được khuấy trong 16 giờ. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1886** (25 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 5H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS**: 94,26%; 492,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,26 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 93,39%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,69 phút. 5mM NH4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1888:



Tổng hợp *tert*-butyl (2-bromopyridin-4-yl) carbamat (660): Bổ sung trietylamin (9,53 mL, 86,70 mmol) Boc-anhydrit (7,56 g, 34,67 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromopyridin-4-amin **659** (5 g, 28,90 mmol) trong 1, 2-diclo etan (80 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70 °C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (20 mL), được rửa bằng nước (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **660** (3,5 g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7); **LC-MS**: 99,62%; 274,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,40 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

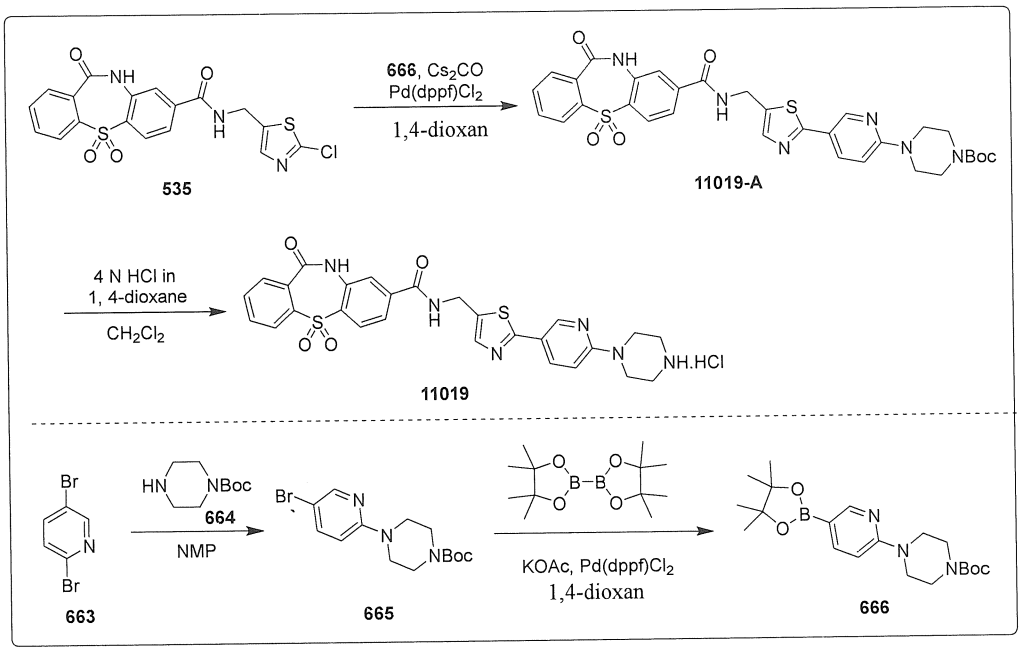
Tổng hợp *tert*-butyl (2-(triisopropoxy-l4-boranyl) pyridin-4-yl) carbamat, lithi salt (661): Bổ sung *n*-butyl lithi (dung dịch 2,5 M trong hexan, 24,92 mL, 5,46 mmol) từng giọt trong 1,5 giờ ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl (2-bromopyridin-4-yl) carbamat **660** (5 g, 18,31 mmol) và triisopropyl borat (1,52 mL, 6,55 mmol) trong toluen khô: THF (4: 1; 100 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Bổ sung triisopropyl borat (4,13 g, 21,97 mmol) vào dung dịch này và để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **661** (7,2 g muối thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. Phần thô được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1);

Tổng hợp *tert*-butyl (2-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) pyridin-4-yl) carbamat (662): Bổ sung natri cacbonat (1,46 g, 13,85 mmol), hợp chất **661** (7,37 g thô) vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (2 g, 4,61 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 80 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 20 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (337 mg, 0,46 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và

khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng; hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **662** (380 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. **LC-MS**: 67,12%; 542 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,20 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *N*-((2-(4-aminopyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit, muối TFA (1888): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **662** (380 mg thô) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (5 mL), n-pentan (10 mL) và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **1888** (45 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.. **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,68 (br s, 1H), 11,55 (s, 1H), 9,65-9,56 (m, 1H), 8,10 -8,02 (m, 3H), 7,98 (br t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,91 (td, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 3H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,75 (br d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 99,93%; 492,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,62 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,71%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,27 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 11019 & 11019-A



Tổng hợp *tert*-butyl 4-(5-bromopyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (665): Bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat **664** (786 mg, 4,2 mmol) trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy 2, 5-dibromopyridin **663** (500 mg, 2,11 mmol) trong *N*-metyl pyrolidinon (2 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 140°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **665** (400 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,42-3,37 (m, 4H), 1,42 (s, 9H); **LC-MS:** 99,81%; 341,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,62 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

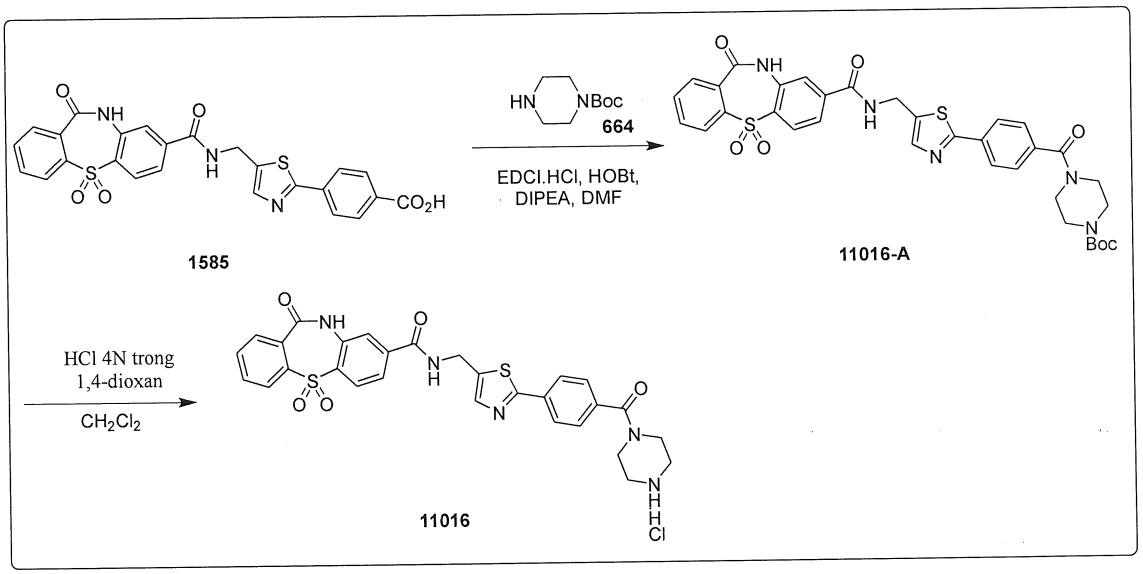
Tổng hợp *tert*-butyl 4-(5-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) pyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (666): Bổ sung bispinacolato dibo (594 mg, 2,33 mmol), kali axetat 343 mg, 3,50 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **665** (400 mg, 1,16 mmol) trong 1, 4-dioxan (25 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (85 mg, 0,11 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 5 phút, gia nhiệt

đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10-50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **666** (420 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **LC-MS**: 98,83%; 307,9 (M^++1) (axit boronic); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,60 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl 4-(5-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) pyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (11019-A): Bổ sung hợp chất **666** (410 mg, 1,46 mmol), xesi cacbonat (714 mg, 2,19 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (300 mg, 0,73 mmol) trong 1, 4-dioxan: H_2O (4: 1, 12 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút, bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (54 mg, 0,073 mmol) và gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10-50% EtOAc/ hexan, được nghiền thành bột bằng cách sử dụng CH_2Cl_2: hexan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11019-A** (150 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 4H), 1,42 (s, 9H); **LC-MS**: 96,01%; 661,1 (M^++1) (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,34 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 95,67%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,38 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(6-(piperazin-1-yl) pyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11019): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11019-A** (50 mg, 0,075 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng CH_2Cl_2: *n*-hexan (1: 1, 10 mL) và sấy đông khô trong 12 giờ để thu được hợp chất **11019** (40 mg; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,09 (br s, 2H), 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 4H); **LC-MS**: 95,23%; 561,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,74 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 96,14%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,46 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11016 & 11016-A



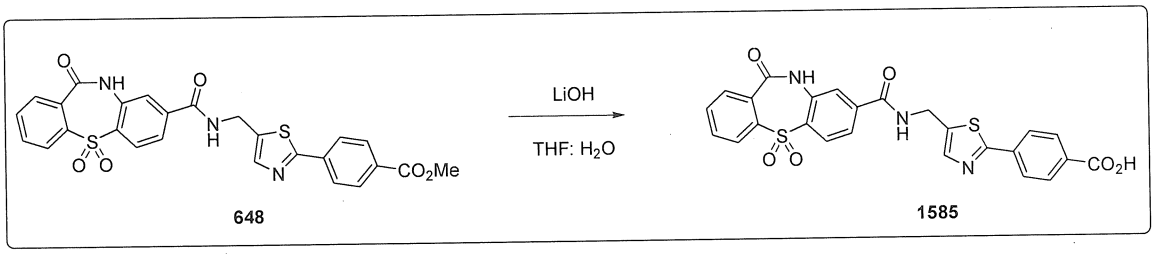
Tổng hợp *tert*-butyl 4-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoyl) piperazin-1-

carboxylat (11016-A): Bổ sung EDCI.HCl (166 mg, 0,86 mmol), HOBt (117 mg, 0,86 mmol), *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat **664** (119 mg, 0,63 mmol) và diisopropyletylamin (0,28 mL, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1585** (300 mg, 0,57 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3-4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11016-A** (150 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (br s, 1H), 9,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 4H), 7,91-7,80 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,70 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66-3,30 (m, 8H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 97,25%; 686,1 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,88 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,43%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 10,12 phút. 5 mM NH_4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(piperazin-1-cacbonyl) phenyl)thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11016): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11016-A** (100 mg, 0,19 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); được để ấm đến RT và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11016** (80 mg; muối HCl 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,50 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,94 (br s, 2H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 4H), 7,90-7,78 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,85-3,49 (m, 4H), 3,18-3,10 (m, 4H); **LC-MS**: 98,26%; 588,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,73 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,88%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,61 phút. ACN + 5%

0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1585

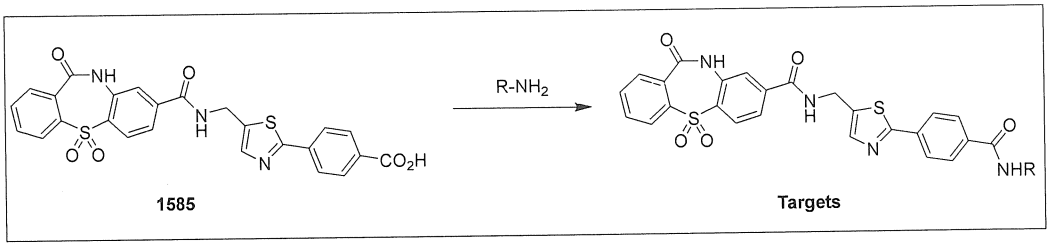


648 1585

Tổng hợp axit 4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoic (1585): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (19 mg, 0,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **648** (80 mg, 0,15 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 6 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 10 mL). Chất rắn thu được được hòa tan trong nước (20 mL) và pH được điều chỉnh đến ~2 bằng cách sử dụng HCl 2 N. Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước (20 mL), *n*-pentan (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1585** (60 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,18 (br s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09-7,95 (m, 7H), 7,93-7,80 (m, 5H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H); **LC-MS:** 92,54%; 519,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,22 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,48%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,41 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước) : 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút).

Điều chế

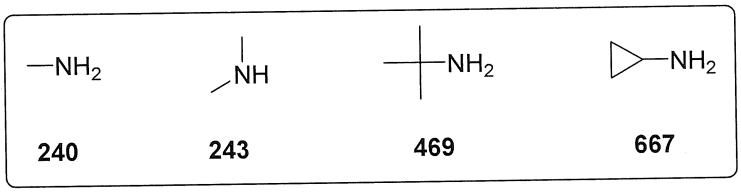
Hợp chất **1585** được tổng hợp như được đề cập trên đây và được biến đổi thành sản phẩm cuối cùng bằng cách sử dụng các amin có sẵn trên thị trường sử dụng quy trình tiêu biểu C và kết quả được nêu trong Bảng 3:



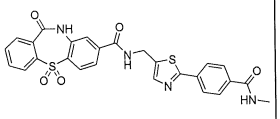
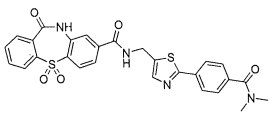
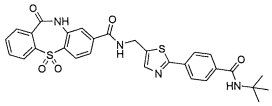
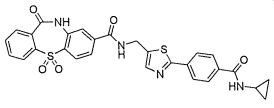
Quy trình tiêu biểu C:

Bổ sung EDCI.HCl (110 mg, 0,57 mmol), HOBt (77 mg, 0,57 mmol), và diisopropyletylamin (0,20 mL, 1,15 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1585** (200 mg, 0,38 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút; bổ sung hợp chất **240** (dung dịch nồng độ 2 M trong THF, 0,1 mL, 1,15 mmol) ở cùng nhiệt độ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được làm khô trực tiếp trong chân không hoặc được nghiền thành bột hoặc được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Các amin thương mại được sử dụng trong quá trình điều chế:

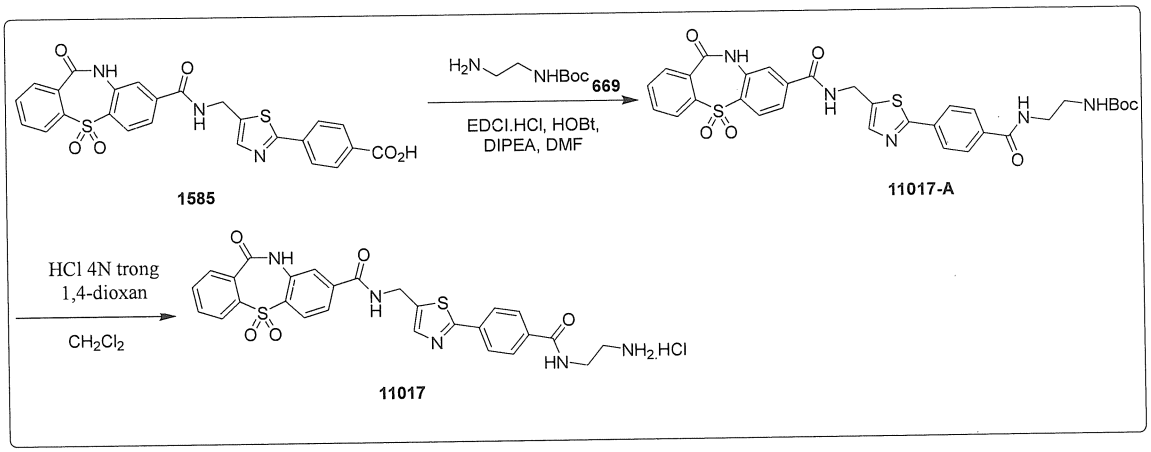


Bảng 3: Tổng hợp từ 1585 sử dụng các amin khác nhau

Ví dụ	Cấu trúc	Quy trình, Hợp chất trung gian, amin	Hiệu suất Rx (%)	Khối phổ tìm thấy	Khối phổ theo tính toán	^{1}H-NMR
1943		C, 1 585, 240	59	533,1 (M^++1);	532 đối với $C_{26}H_{20}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,50 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (q, J = 4,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 4H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,89 - 7,81 (m, 4H), 4,71 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H);
1944		C 1 585, 243	71	547,1 (M^++1);	546 đối với $C_{27}H_{22}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,95-7,80 (m, 7H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,04 - 2,82 (m, 6H);
1947		C[a] 1 585, 469	41	575,1 (M^++1);	574 đối với $C_{29}H_{26}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,48 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,93-7,79 (m, 10H), 4,69 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H);
1949		C, 1 585, 667	67	559,1 (M^++1);	558 đối với $C_{28}H_{22}N_4O_5S_2$	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,49 (br t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,52 (br d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02-7,76 (m, 11H), 4,70 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,93-2,78 (m, 1H), 0,74 - 0,52 (m, 4H);

C[a]: Thời gian phản ứng 18 giờ

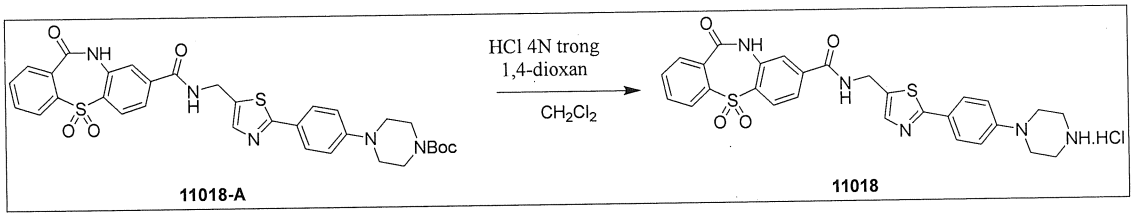
Tổng hợp 11017 & 11017-A



Tổng hợp *tert*-butyl (2-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzamido) etyl)carbamat (11017-A): Bổ sung EDCI.HCl (166 mg, 0,86 mmol), HOBt (117 mg, 0,86 mmol), *tert*-butyl (2-aminoetyl) carbamat **669** (102 mg, 0,63 mmol) và diisopropyletylamin (0,28 mL, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1585** (300 mg, 0,57 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3-4% MeOH/ CH_2Cl_2 và được nghiền thành bột với 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 mL) và *n*-pentan (5 mL) và được kết tinh bằng cách sử dụng *N*-metyl pyrolidinon: H_2O (10 mL) để thu được **11017-A** (150 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (br s, 1H), 9,50 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (br t, J = 4,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,80 (m, 11H), 6,90 (br t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,71 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); **LC-MS:** 99,83%; 660,1 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,67 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,17%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,58 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN).

Tổng hợp *N*-((2-(4-((2-aminoetyl) carbamoyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit hydroclorua (11017): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11017-A** (100 mg, 0,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); được để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11017** (80 mg; muối HCl 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,74 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 6H), 7,93-7,81 (m, 8H), 4,71 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H); **LC-MS**: 98,39%; 562,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,74 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,17%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,58 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: DMSO: MeOH).

Tổng hợp 11018 & 11018-A

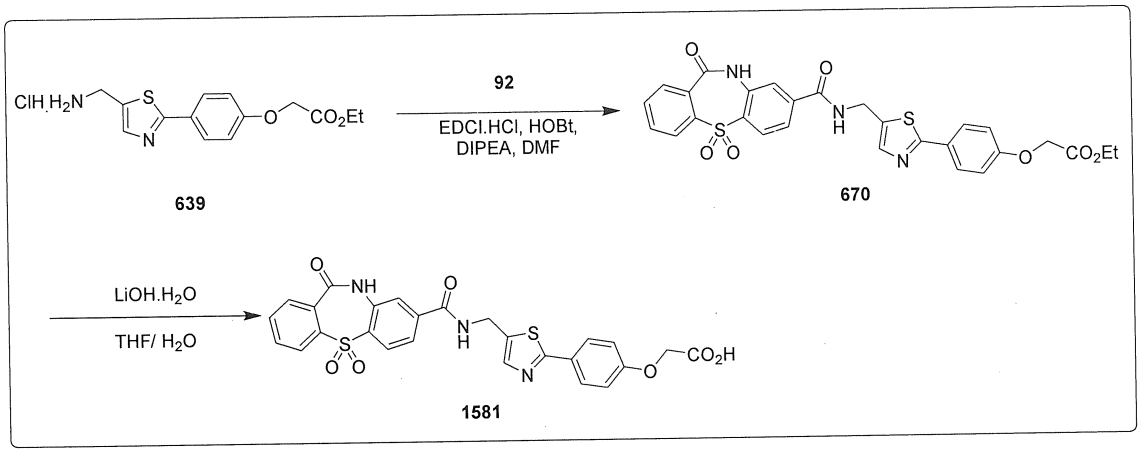


11018-A **11018**

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(piperazin-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11018): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11018-A** (100 mg, 0,15 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11018** (75 mg, 88%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,49 (t, *J* = 5,8

Hz, 1H), 9,18 (br s, 2H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,81 (m, 4H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,65 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,51-3,44 (m, 4H), 3,24-3,17 (m, 4H); **LC-MS**: 98,17%; 560,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,77 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 97,26%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,21 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 0,05% TFA + 5%; 1,0 mL/phút; Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1581

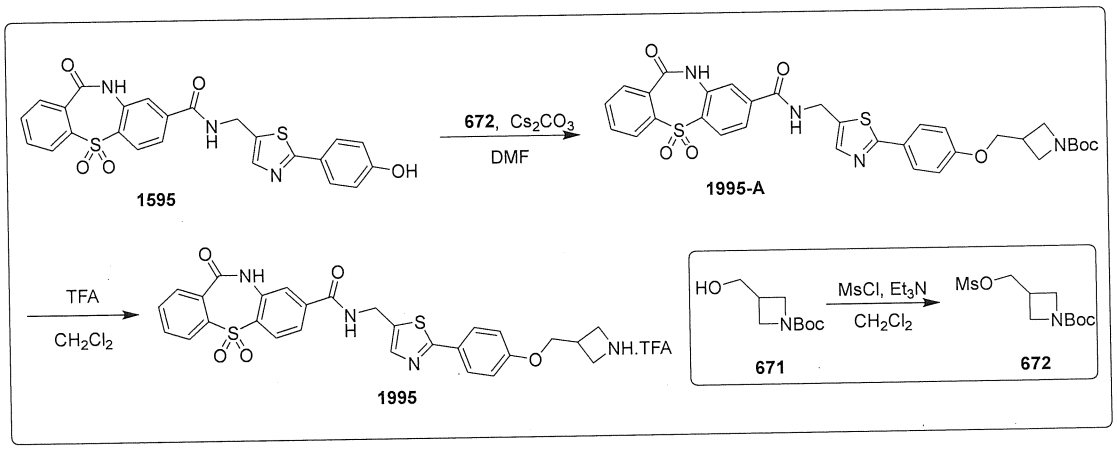


Tổng hợp etyl 2-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetat (670): Bổ sung EDCI.HCl (142 mg, 0,29 mmol), HOBt (100 mg, 0,74 mmol), etyl 2-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetat hydroclorua **639** (195 mg, 0,59 mmol) và diisopropyletylamin (0,45 mL, 2,47 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **92** (150 mg, 0,49 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **670** (110 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 7% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,84-7,79

(m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp axit 2-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetic (1581): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (18 mg, 0,42 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **670** (80 mg, 0,13 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 10 mL) và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Độ pH của phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~6. Chất rắn đã kết tủa được lọc được nghiền thành bột với 20% EtOAc/ hexan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1581** (60 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS:** 100%; 549,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,71%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,22 phút. ACN : 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1995 và 1995-A



Tổng hợp *tert*-butyl 3-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) azetidin-1-carboxylat (1595): Bổ sung trietylamin (0,77 mL, 5,34 mmol), metansulfonyl clorua (0,24 mL, 2,94 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 3-(hydroxymetyl) azetidin-1-carboxylat **671** (500 mg, 2,67 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL)

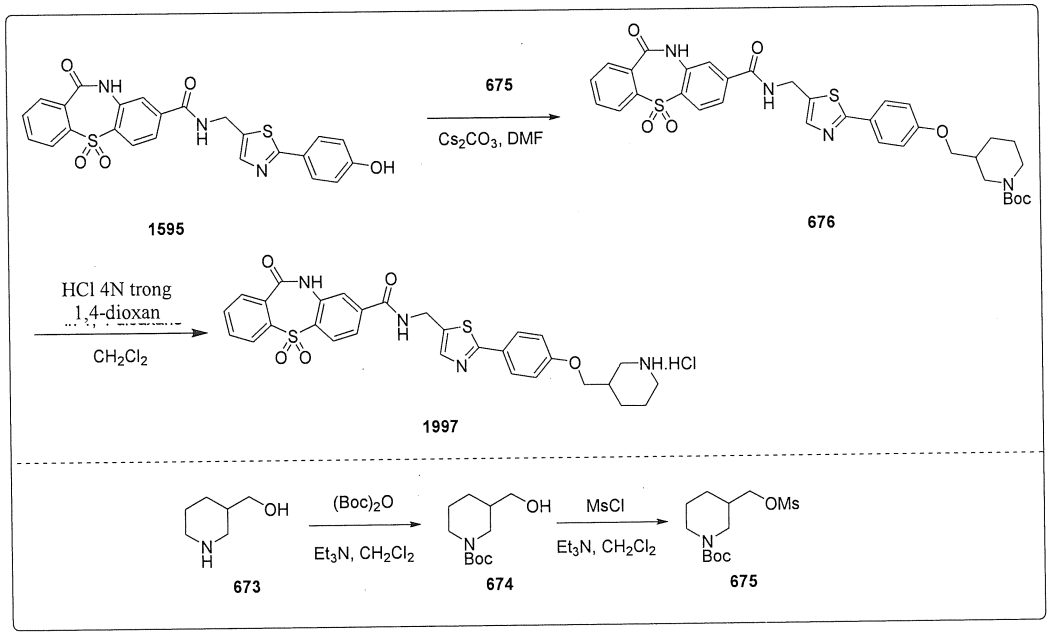
trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (75 mL), được rửa bằng nước (2 x 50 mL) Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **672** (580 mg) dưới dạng chất rắn dính. **TLC:** 60% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 4,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 1,37 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) azetidin-1-carboxylat (1995-A): Bổ sung 4-bromo-1*H*-pyrazol 672 (5,92 g, 40,29 mmol), xesi cacbonat (39,4 g, 120,96 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit 1595 (600 mg, 1,22 mmol) trong DMF (100 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (500 mL) và được chiết bằng bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được 1995-A (4,1 g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,3). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93-7,79 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 1H); LC-MS: 97,70%; 659,1 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 1,27 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 99,67%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 10,33 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp muối *N*-((2-(4-(azetidin-3-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit TFA (1995): Bổ sung axit trifloaxetic (0,11 mL, 1,51 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch

được khuấy chứa *tert*-butyl 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) azetidin-1-carboxylat **(1995-A)** (200 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1995** (90 mg, 43%, muối TFA) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,60 (br s, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 1H); **LC-MS**: 96,93%; 491,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,81%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,23 phút. ACN + 5 mM NH_4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1997



Tổng hợp *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl) piperidin-1-carboxylat (674): Bổ sung trietylamin (3,66 mL, 26,08 mmol), Boc-anhydrit (2,39 mL, 10,43 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa piperidin-3-ylmetanol 673 (1 g, 8,69 mmol)

trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (40 mL) và nước muối (40 mL); được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 674 (1. 6 g, 86%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 4,49 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,30- 3,25 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36-1,18 (m, 1H), 1,14-1,01 (m, 1H);

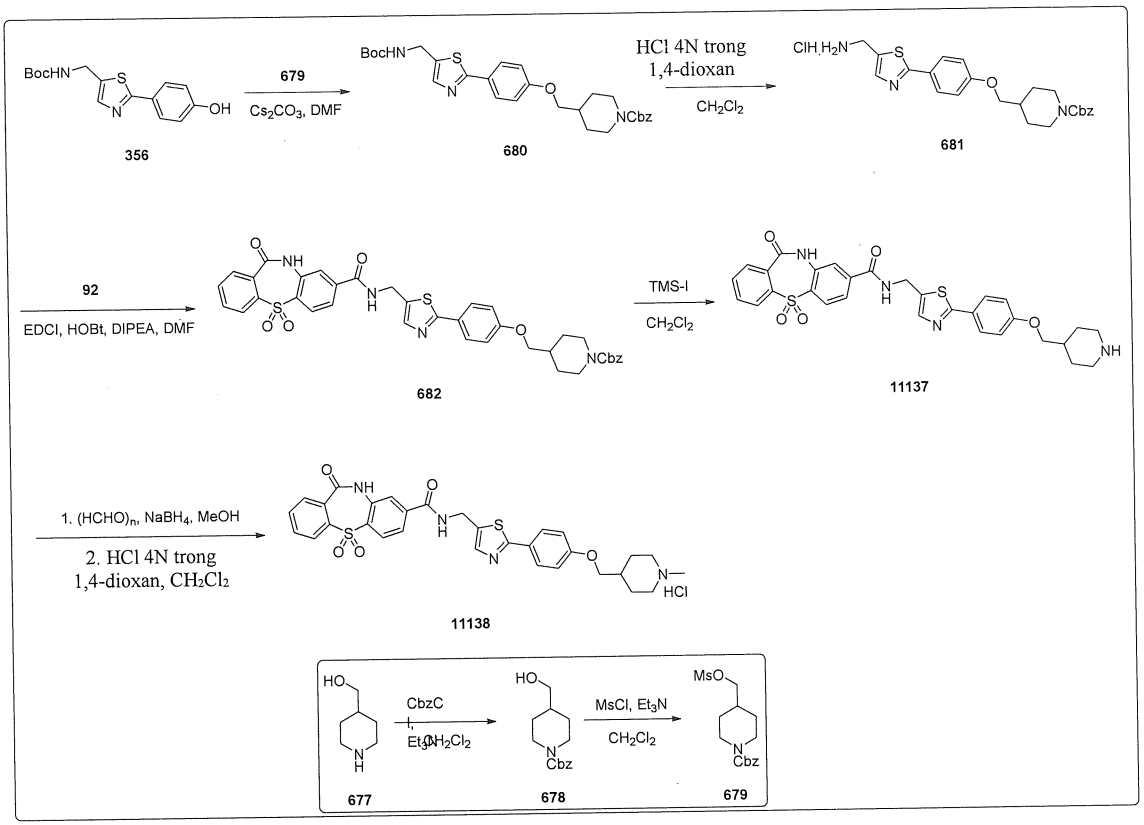
Tổng hợp *tert*-butyl 3-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) piperidin-1-carboxylat (675): Bổ sung trietylamin (1,04 mL, 7,46 mmol), metansulfonyl clorua (0,24 mL, 3,73 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 674 (500 mg, 2,487 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL); được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô 675 (600 mg thô) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,92-2,78 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36-1,12 (m, 2H);

Tổng hợp *tert*-butyl 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b,f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) piperidin-1-carboxylat (676): Bổ sung xesi cacbonat (796 mg, 2,44 mmol), hợp chất **675** (272 mg, 0,97 mmol) trong môi trường khí argon ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **1 595** (400 mg, 0,81 mmol) trong DMF (8 mL); gia nhiệt đến 70°C trong ống bít kín và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2X 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa

bằng nước (40 mL) và nước muối (40 mL); được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **676** (50 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 12H); **LC-MS:** 92,11%; 589,1 (M^++1) des BOC; (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,74 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(piperidin-3-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1997): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **675** (38 mg, 0,055 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1997** (20 mg; 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 11,53 (s, 1H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,92-8,83 (m, 1H), 8,75-8,63 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,92-7,80 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H); **LC-MS:** 99,93%; 589,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,86 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,78%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,74 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11137 & 11138:



Tổng hợp benzyl 4-(hydroxymetyl) piperidin-1-carboxylat (678): Bổ sung trietylamin (15 mL, 104,17 mmol) sau đó là benzyl cloformat (50% trong toluen, 13 mL, 38,19 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa piperidin-4-ylmetanol 677 (4 g, 34,72 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa chứa nước (40 mL) và được chiết bằng EtOAC (2 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 678 (5 g, 58%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7,44-7,27 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,46 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 2H); LC-MS: 89,34%; 250,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl 4-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) piperidin-1-carboxylat (679): Bổ sung metansulfonyl clorua (0,5 mL, 6,02 mmol) và trietylamin (1,08 mL, 7,53 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 678 (1,25 g, 5,02 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa chứa nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 35 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 679 (1,5 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7,45-7,26 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,11-3,99 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,89-2,72 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 2H); LC-MS: 91,59%; 328,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl 4-((4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) piperidin-1-carboxylat (680): Bổ sung hợp chất 679 (1,17 g, thô) và xesi cacbonat (2,66 g, 8,17 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat 356 (1 g, 3,27 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 680 (1,3 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26-1,15 (m, 2H); LC-MS: 90,14%; 538,3 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,06 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl 4-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) piperidin-1-carboxylat hydroclorua (681): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 680 (1,3 g, 2,42 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (30 mL), dietylete (30 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 681 (1,1 g, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8,64 (br s, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41-7,29 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,31 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96-2,78 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 2H); LC-MS: 99,39%; 438,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,07 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl 4-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) piperidin-1-carboxylat (682): Bổ sung hợp chất 681 (312 mg, 0,66 mmol), EDCI.HCl (189 mg, 0,99 mmol), HOBt (135 mg, 0,99 mmol) và diisopropyletylamin (0,6 mL, 0,33 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic 92 (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 682 (310 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 6% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H),

1,25-1,15 (m, 2H); LC-MS: 93,17%; 723,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,83 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

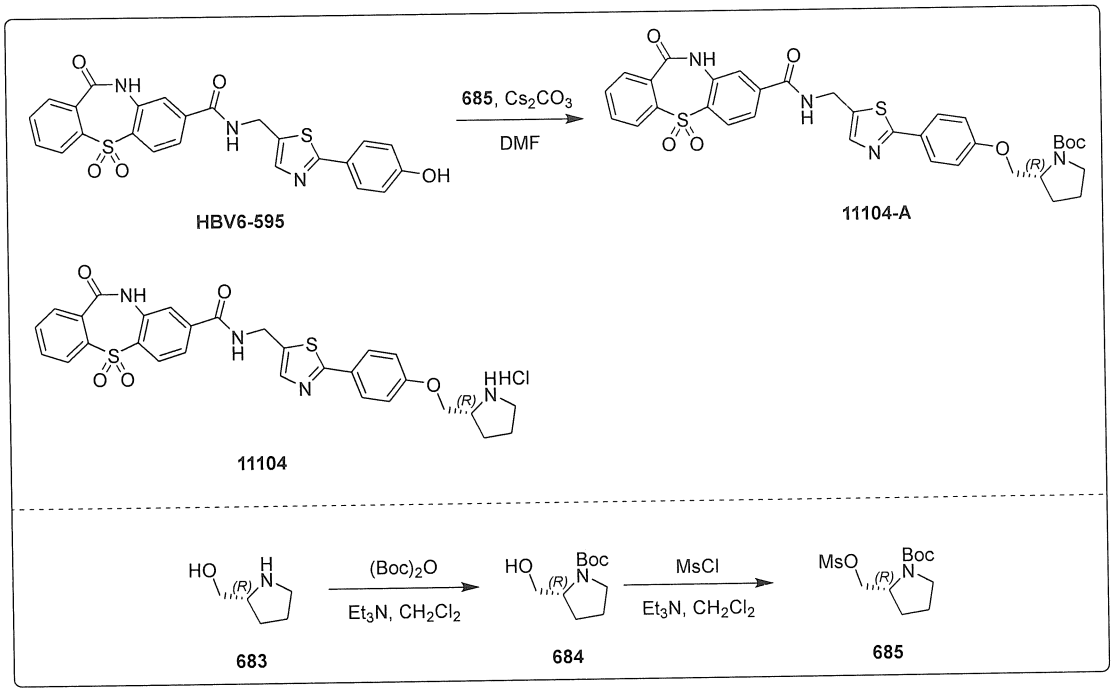
Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(piperidin-4-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11137): Bổ sung trimetylsilyl iodua (0,04 mL, 0,28 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 682 (200 mg, 0,28 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được 11137 (83 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 2H); LC-MS: 98,61%; 589,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-((1-metylpiperidin-4-yl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11138): Bổ sung paraformaldehyt (19 mg, 0,64 mmol) và natri xyanoborohydrua (39 mg, 0,64 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 11-oxo-*N*-((2-(4-(piperidin-4-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit 11137 (75 mg, 0,13 mmol) trong metanol (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô

trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất đã được *N*-metyl hóa (50 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,7). Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,5 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất đã được *N*-metyl hóa trên đây (50 mg) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (10 mL), dietylete (10 mL), sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 11138 (38 mg, 46%, trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,53 (s, 1H), 9,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,29 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,92-7,79 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,29-3,12 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H); LC-MS: 99,63%; 603,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 99,37%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,14 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O).

Tổng hợp 11104-A & 11104



Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-2-(hydroxymetyl) pyrolidin-1-carboxylat (684): Bổ sung trietylamin (1,57 mL, 10,89 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa (*R*)-pyrolidin-2-ylmetanol **683** (1 g, 9,88 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ, sau đó là bổ sung Boc-anhydrit (2,5 mL, 10,89 mmol) ở cùng nhiệt độ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL), được pha loãng bằng HCl 1 N (10 mL). Lớp chứa nước được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **684** (1,9 g) dưới dạng xirô không màu, xirô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)**: δ 4,74 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,50 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-2-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (685): Bổ sung trietylamin (1,40 mL, 9,95 mmol), metansulfonyl clorua (0,68 mL, 8,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **684** (1 g, thô) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô

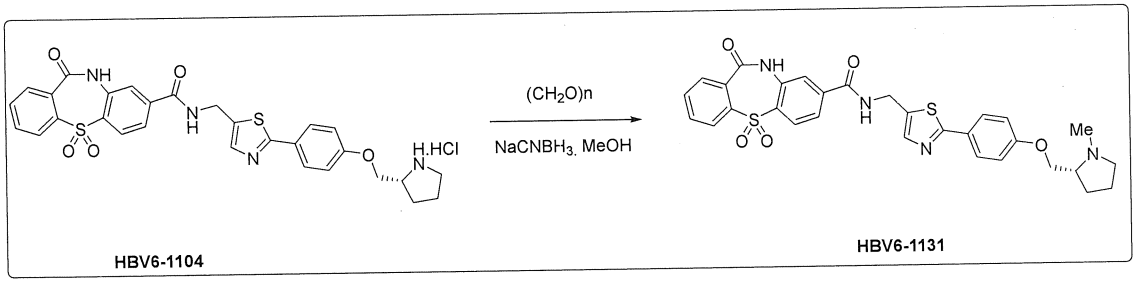
trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **685** (1,05 g, 38%, trong 2 bước) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)**: δ 4,39-4,22 (m, 1,6H), 4,16-3,98 (m, 1,4H), 3,53-3,29 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,12-1,81 (m, 4H), 1,60 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-2-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (11104-A): Bổ sung *tert*-butyl (*R*)-2-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat **685** (568 mg, 2,03 mmol), xesi cacbonat (1,99 g, 6,10 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **1595** (1 g, 2,03 mmol) trong DMF (3 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11104-A** (460 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14-3,91 (m, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 94,40%; 619,1 $(M\text{-}^tBu)^+$ (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,70 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,20%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 10,64 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: H_2O).

Tổng hợp (*R*)-11-oxo-*N*-((2-(4-(pyrolidin-2-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11104): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11104-A** (450 mg, 0,66 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL)

trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL), EtOAc (5 mL), *n*-pentan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11104** (280 mg, 69%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 11,53 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,38 - 9,28 (m, 1H), 8,91 - 8,76 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 3,5, 10,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 8,5, 10,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H); **LC-MS**: 94,56%; 575,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,82 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 95,85%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,86 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: H_2O).

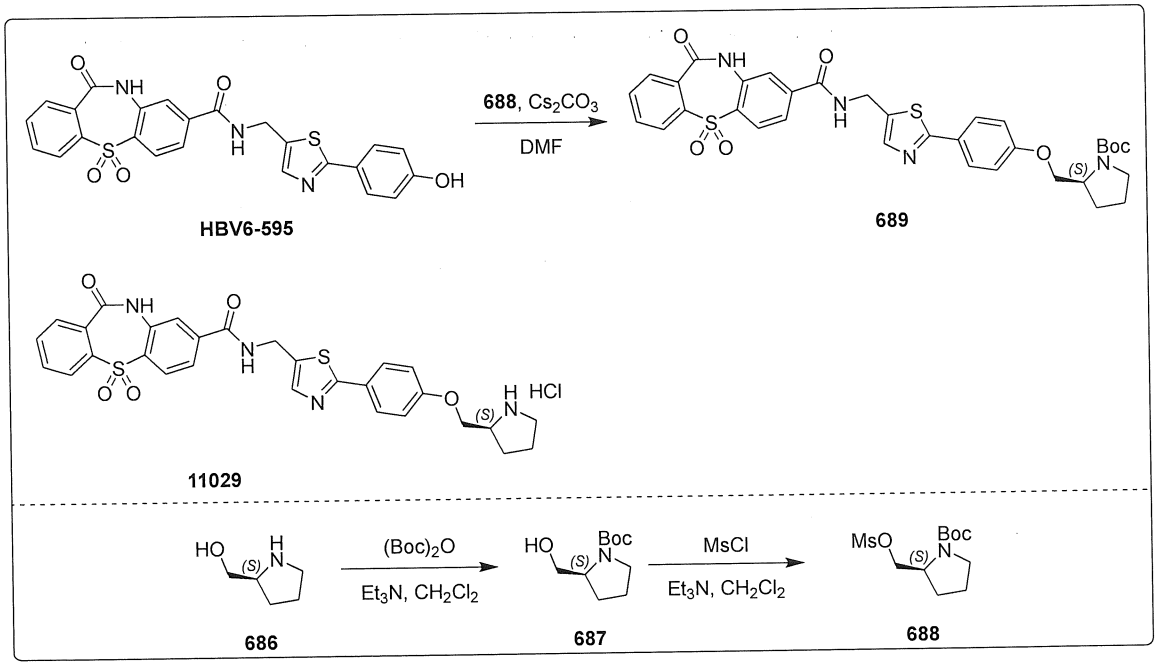
Tổng hợp 11131



Tổng hợp (*R*)-*N*-((2-(4-((1-metylpyrolidin-2-yl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit (11131): Bổ sung paraformaldehyt (29 mg, 0,98 mmol) và natri xyanoborohydrua (62 mg, 0,98 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **11104** (120 mg, 0,19 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 và 2 mL amoniac chứa nước để thu được chất

bán rắn, mà được rửa thêm bằng dietyl ete và hexan và được làm khô trong chân không để thu được **11131** (100 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd *J* = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 7,93-7,76 (m, 6H), 7,72 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,66 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (dd, *J* = 5,3, 9,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H); **LC-MS**: 97,99%; 589,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,67 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 98,46%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,90 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: H_2O).

Tổng hợp 11029



Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-2-(hydroxymetyl) pyrolidin-1-carboxylat (687): Bổ sung trietylamin (1,57 mL, 10,89 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa (*S*)-pyrolidin-2-ylmetanol **686** (1 g, 9,88 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ, sau đó là bổ sung Boc-anhydrit (2,5 mL, 10,89 mmol) ở cùng nhiệt độ; để ấm đến RT và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn

thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL), được pha loãng bằng HCl 1 N (20 mL). Lớp chứa nước được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **687** (1,9 g) dưới dạng xirô không màu, xirô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):** δ 4,74-4,70 (m, 1H), 3,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 9H);

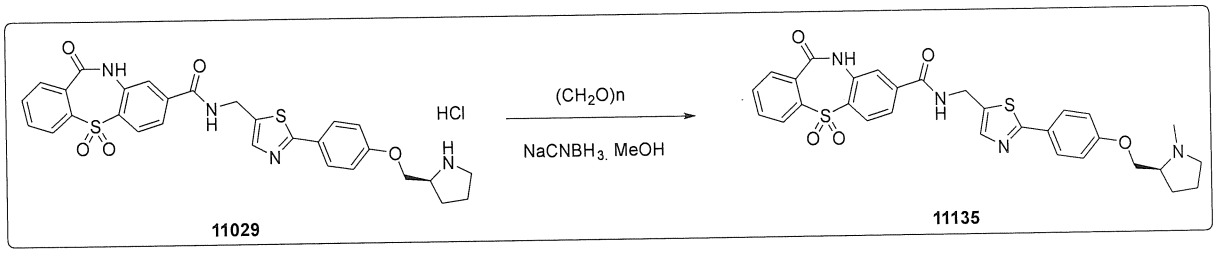
Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-2-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (688): Bổ sung trietylamin (1,40 mL, 9,95 mmol), metansulfonyl clorua (0,68 mL, 8,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **687** (1 g, thô) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **688** (570 mg, thô) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-2-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (689): Bổ sung *tert*-butyl (*S*)-2-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat **688** (568 mg, thô), xesi cacbonat (1,99 g, 6,10 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **1 595** (1 g, 2,03 mmol) trong DMF (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **689** (210 mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **LC-MS:** 94,40%; 619,1 (M^++1) (-^{t}Bu) (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,70 phút.

0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,16-3,88 (m, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 93,14%; 675,2 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,43 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp (*S*)-11-oxo-*N*-((2-(4-(pyrolidin-2-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11029): Bổ sung HCl 4 N trong 1,4-dioxan (10 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **689** (200 mg, 0,29 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL), EtOAc (5 mL), hexan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11029** (130 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)**: δ 11,53 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,42-9,28 (m, 1H), 8,94-8,73 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,93 - 7,80 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 10,7, 3,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 10,5, 8,4 Hz, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H); **LC-MS:** 93,84%; 575,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,82 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 93,14%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,83 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

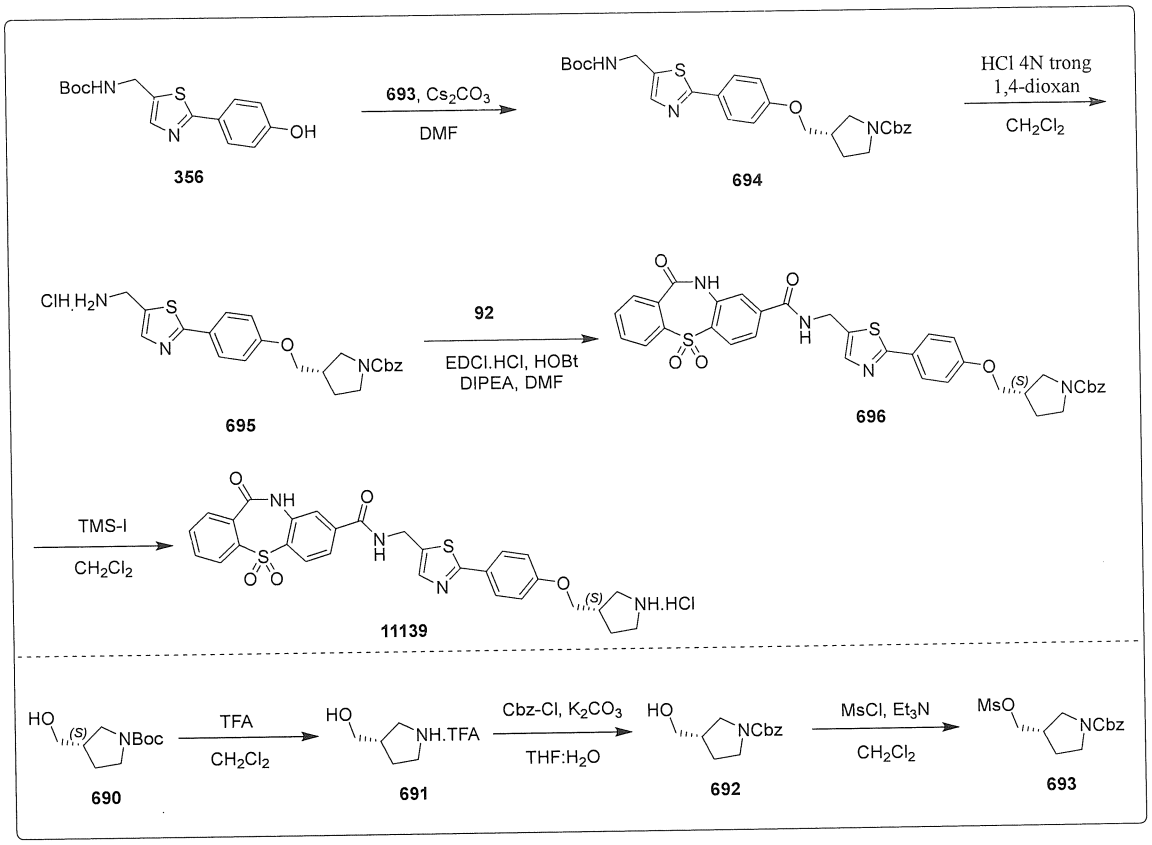
Tổng hợp 11135



11029 11135

Tổng hợp (*S*)-*N*-((2-(4-((1-metylpyrolidin-2-yl) metoxy) phenyl) thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit (11135): Bổ sung paraformaldehyt (22 mg, 0,73 mmol) và natri xyanoborohydrua (46 mg, 0,73 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **11029** (90 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 và 2 mL amoniac chứa nước để thu được **11135** (73 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,92-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,38 (br s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 3H); **LC-MS:** 96,81%; 589,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,83 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,00%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,98 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 11139



Tổng hợp muối (*S*)-pyrolidin-3-ylmetanol TFA (691): Bổ sung axit trifloaxetic (30 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl (S)-3-(hydroxymetyl) pyrolidin-1-carboxylat **690** (2 g, 14,90 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **691** (2 g) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2).

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-(hydroxymetyl) pyrolidin-1-carboxylat (692): Bổ sung kali cacbonat (5,4 g, 31,67 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **691** (2 g, 19,77 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 60 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **692** (1,1 g,

thô) dưới dạng xirô màu vàng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **LC-MS**: 67,76%; 236,0 (M^++1); (cột; X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 2,12 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (693): Bổ sung trietylamin (2,11 mL, 15,31 mmol), metansulfonyl clorua (0,67 mL, 7,65 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **692** (1,2 g, thô) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **693** (2 g) dưới dạng chất lỏng màu nâu. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 80,20%; 313,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,27 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-((4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (694): Bổ sung *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (200 mg, 0,65 mmol), xesi cacbonat (424 mg, 1,36 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **693** (230 mg, 0,98 mmol) trong DMF (3 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **694** (300 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. **TLC:** 40% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 63,70%; 524,5 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 1,27 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat hydroclorua (695): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (10 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **694** (1,4 g, thô) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại

bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL), EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **695** (1 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **LC-MS**: 69,41%; 424,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,08 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

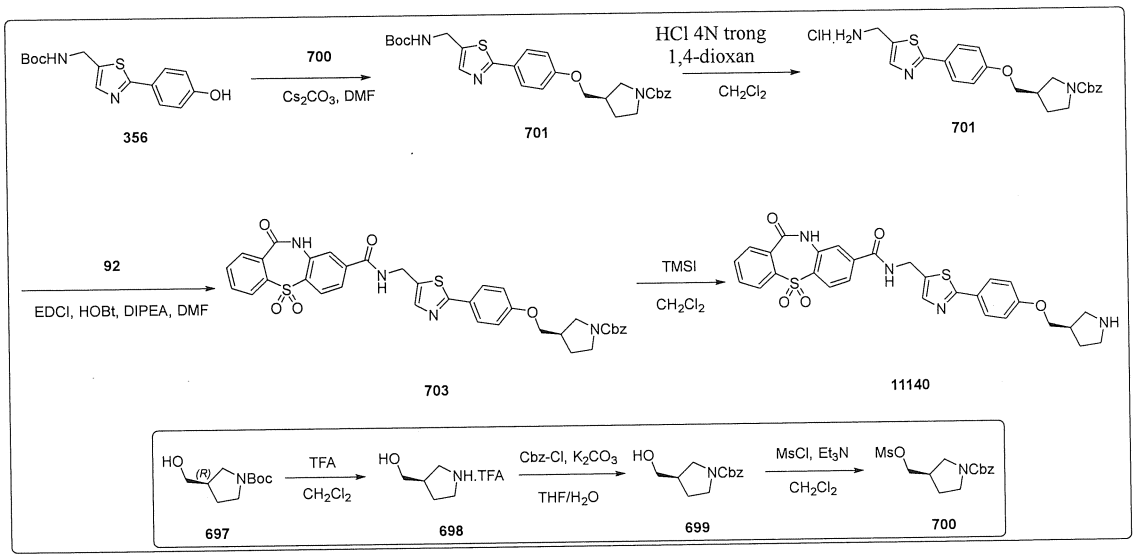
Tổng hợp benzyl (*S*)-3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (696): Bổ sung HOBt (356 mg, 2,64 mmol), EDCI.HCl (506 mg, 2,64 mmol), diisopropyl etyl amin (0,68 mL, 3,96 mmol) và hợp chất **695** (722 mg, thô) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (400 mg, 1,32 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **696** (400 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,13-3,93 (m, 2H), 3,61-3,41 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H); **LC-MS:** 84,44%; 709,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (*S*)-11-oxo-*N*-((2-(4-(pyrolidin-3-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11139): Bổ sung trimetylsilyl iodua (0,03 mL, 0,211mmol) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **696** (200 mg, 0,28 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại

bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được amin thô.

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào amin thô trên đây (150 mg) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa, được nghiền thành bột với dietylete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô HCl (140 mg) mà được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **11139** (89 mg, muối HCl, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,67 (br s, 2H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 2H), 7,92-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,06- 2,98 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 1H); **LC-MS:** 98,88%; 575,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,73%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,61 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: H_2O: DMSO).

Tổng hợp 11140



Tổng hợp muối (*R*)-pyrolidin-3-ylmetanol.TFA (698): Bổ sung axit trifloaxetic (20 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl (*R*)-3-(hydroxymetyl) pyrolidin-1-carboxylat **697** (2 g, 9,95 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (20 mL), *n*-hexan (30 mL) và được làm khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất thô **698** (1,8 g) dưới dạng xirô dính màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS (Agilent 6310 Ion trap):** 32,89%; 102,3 (M^++1); (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 um); RT 1,95 phút. 2,5 mM NH_4OAc trong nước: ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-(hydroxymetyl) pyrolidin-1-carboxylat (699): Bổ sung kali cacbonat (4,92 g, 35,64 mmol) và benzyl cloformat (50% trong toluen, 10,22 mL, 35,64 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 698 (1,8 g, thô) trong hỗn hợp của THF: H_2O (1: 1, 60 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (50 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 699 (1,3 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Nguyên liệu này với ít tạp chất được sử dụng trong bước tiếp theo. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7,44-7,25 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,66 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 3,52-3,34 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H); LC-MS: 76,88%; 236,0 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,13 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-(((metylsulfonyl) oxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (700): Bổ sung trietylamin (2,32 mL, 16,59 mmol) và metansulfonyl clorua (0,51 mL, 6,64 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa

hợp chất **699** (1,3 g, 5,53 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (50 mL) và được rửa bằng nước (50 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **700** (1,5 g) dưới dạng xirô nhớt màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **LC-MS:** 81,89%; 313,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,64 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-((4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (701): Bổ sung hợp chất **700** (1,53 g, thô) và xesi cacbonat (1,7 g, 5,23 mmol) ở RT trong ống bít kín trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (800 mg, 2,61 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **701** (800 mg) dưới dạng xirô nhớt màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **LC-MS:** 53,55%; 524,2 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,73 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-((4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat hydroclorua (702): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **701** (500 mg, thô) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (10 mL), *n*-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không

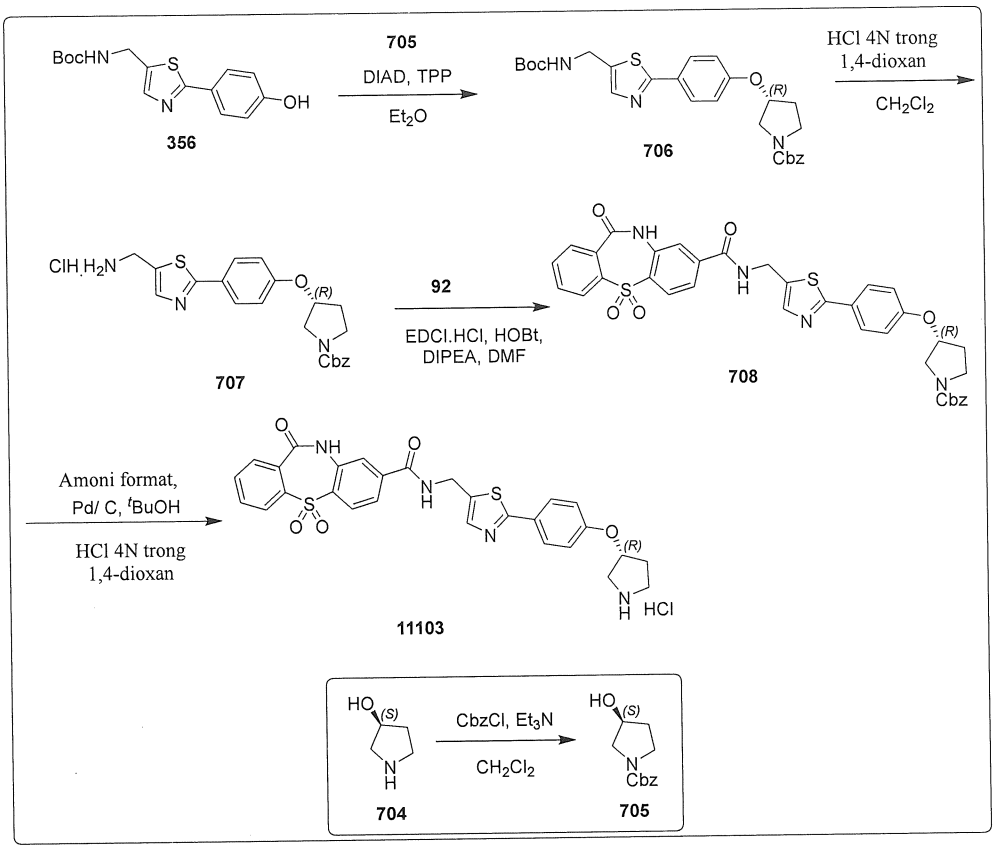
để thu được hợp chất **702** (450 mg) dưới dạng chất rắn dính không màu. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS (Agilent 6310 Ion trap):** 66,70%; 424,3 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,53 phút. 5mM NH_4OAc trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl)thiazol-2-yl) phenoxy) metyl) pyrolidin-1-carboxylat (703): Bổ sung hợp chất **702** (419 mg, thô) và HOBt (167 mg, 1,24 mmol), EDCI.HCl (238 mg, 1,24 mmol) sau đó là diisopropyletylamin (0,72 mL, 4,12 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic **92** (250 mg, 0,82 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (20 mL), CH_2Cl_2 (20 mL), *n*-pentan (20 mL) và được làm khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất **703** (230 mg) dưới dạng chất rắn dính không màu. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,03 (J = 8,1 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H); **LC-MS:** 68,55%; 709,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,71 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (*R*)-11-oxo-*N*-((2-(4-(pyrolidin-3-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11140): Bổ sung trimetylsilyl iodua (0,06 mL, 0,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 703 (230 mg, thô) trong

CH_2Cl_2 (5 mL) và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (30 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel trong Al_2O_3 bazơ sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được 11140 (18 mg, 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H); LC-MS: 96,04%; 575,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,82 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 95,84%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,64 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O).

Tổng hợp 11103:



Tổng hợp benzyl (*S*)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (705): Bổ sung trietylamin (7,4 mL, 51,72 mmol), benzyl cloformat (50% trong toluen, 7,05 mL, 20,66 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa (*S*)-pyrolidin-3-ol **704** (1,5 g, 17,22 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **705** (2 g, 53%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 60% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,91 (br s, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H); **LC-MS:** 98,78%; 222,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat (706): Bổ sung benzyl (*S*)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat **705** (758 mg, 3,42 mmol), triphenylphosphin (1,19 g, 4,54 mmol), DIAD (0,906 mL, 4,57 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (700 mg, 2,28 mmol) trong dietyl ete (30 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **706** (1,6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **LC-MS**: 33,04%; 510,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). LC-MS cho thấy 65,46%, TPPO là tạp chất chính ở RT 2,25.

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat hydroclorua (707): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa benzyl (*R*)-3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat **706** (1,6 g, thô) trong CH_2Cl_2 (30 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **707** (550 mg; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.**TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 8,54 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,23 - 4,97 (m, 1H), 4,32 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,31 (m, 1H), 2,29 - 2,05 (m, 1H); **LC-MS**: 99,37%; 432,0 (M^++Na); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,93 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*R*)-3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-

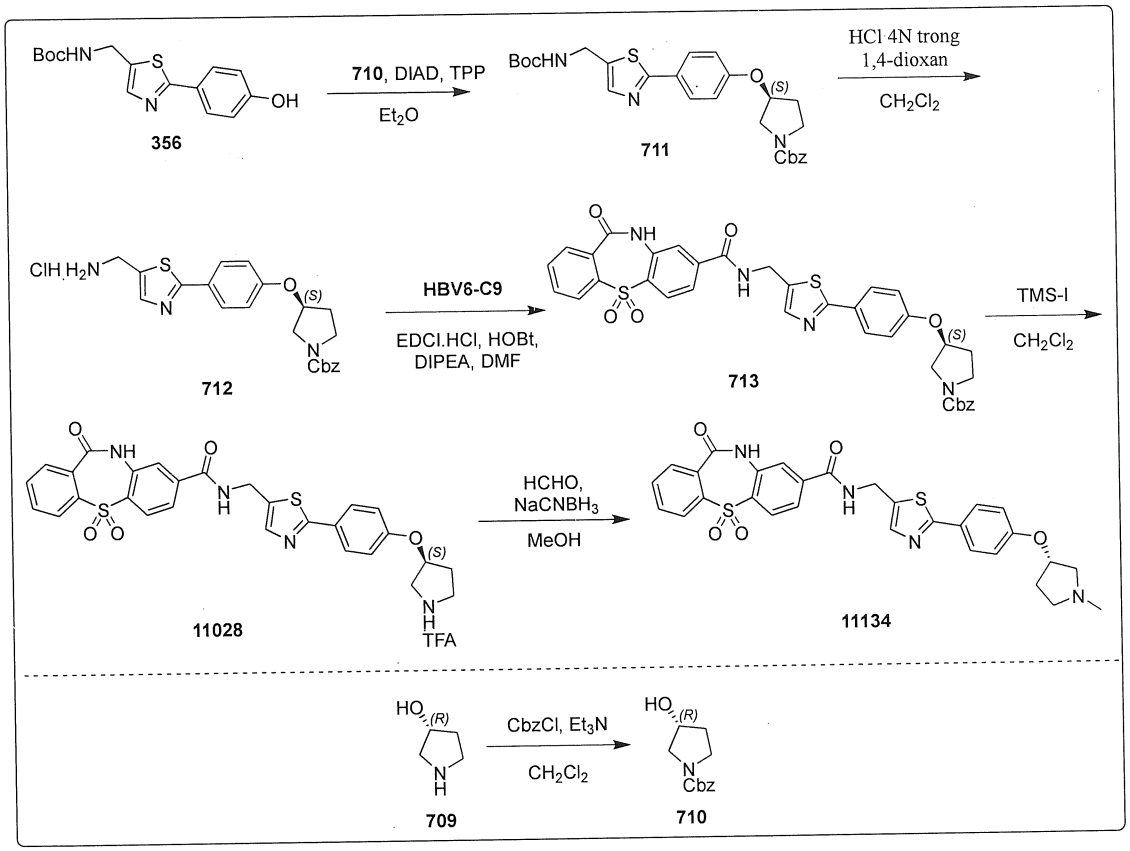
carboxylat (708): Bổ sung EDCI.HCl (190 mg, 0,99 mmol), HOBt (135 mg, 0,99 mmol), benzyl (*R*)-3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat hydroclorua **707** (299 mg, 0,66 mmol) và diisopropyletylamin (0,63 mL, 3,30 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **708** (300 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 4% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,15 - 5,01 (m, 3H), 4,66 (br d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 3H), 2,27 - 2,04 (m, 2H); **LC-MS:** 91,64%; 695,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,61 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp (*R*)-11-oxo-*N*-((2-(4-(pyrolidin-3-yloxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11103): Bổ sung 10% Pd/C (50% ướt, 200 mg), amoni format (180 mg, 2,88 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa benzyl (*R*)-3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat 708 (100 mg, 0,14 mmol) trong *t*-butanol (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 12% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được amin thô (30 mg).

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào amin thô trên đây (30 mg) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng được nghiền thành bột với

EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11103** (22 mg, 68,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 9,41- 9,24 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 2H), 7,93-7,81 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,21 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,40-3,22 (m, 4H), 2,29-2,09 (m, 2H); **LC-MS:** 92,21%; 561,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,81 phút. 0,025% TFA trong nước+ 5% ACN: ACN +5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,17%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,66 mm, 3,5 µm); RT 5,28 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước)

Tổng hợp 11028 & 11134:



Tổng hợp benzyl (*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (710): Bổ sung trietylamin (7,4 mL, 51,72 mmol), benzyl cloformat (50% trong toluen, 7,05 mL, 20,66 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa (*R*)-pyrolidin-3-ol 709 (1,5 g, 17,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và

khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 710 (1,5 g, 39%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 60% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5);^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,40-7,34 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,93 (br s, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,42 - 3,30 (m, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H); LC-MS: 99,47%; 222,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,86 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat (711): Bổ sung benzyl (*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat **710** (758 mg, 3,43 mmol), triphenylphosphin (1,19 g, 4,57 mmol), DIAD (0,906 mL, 4,57 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (700 mg, 2,28 mmol) trong dietyl ete (30 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **711** (1,6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **LC-MS**: 42,16%; 510,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,86 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). LC-MS cho thấy 53,36% TPPO là tạp chất chính ở RT 2,25.

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat hydroclorua (712): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (3 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa benzyl (*S*)-3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat **711** (1,6 g, thô) trong CH_2Cl_2 (30 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ.

Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (10 mL) và EtOAc (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **712** (510 mg; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,50 (br s, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43-7,25 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,17 - 4,93 (m, 3H), 4,32 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,36 (m, 3H), 2,29 - 2,05 (m, 2H); **LC-MS**: 93,90%; 432,0 (M^++Na); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,94 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl (*S*)-3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat (713): Bổ sung EDCI.HCl (190 mg, 0,99 mmol), HOBt (135 mg, 0,99 mmol), benzyl (*S*)-3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat hydroclorua **712** (294 mg, 0,66 mmol) và diisopropyletylamin (0,63 mL, 3,30 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (15 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **713** (220 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 4% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **LC-MS:** 82,34%; 695,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,56 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

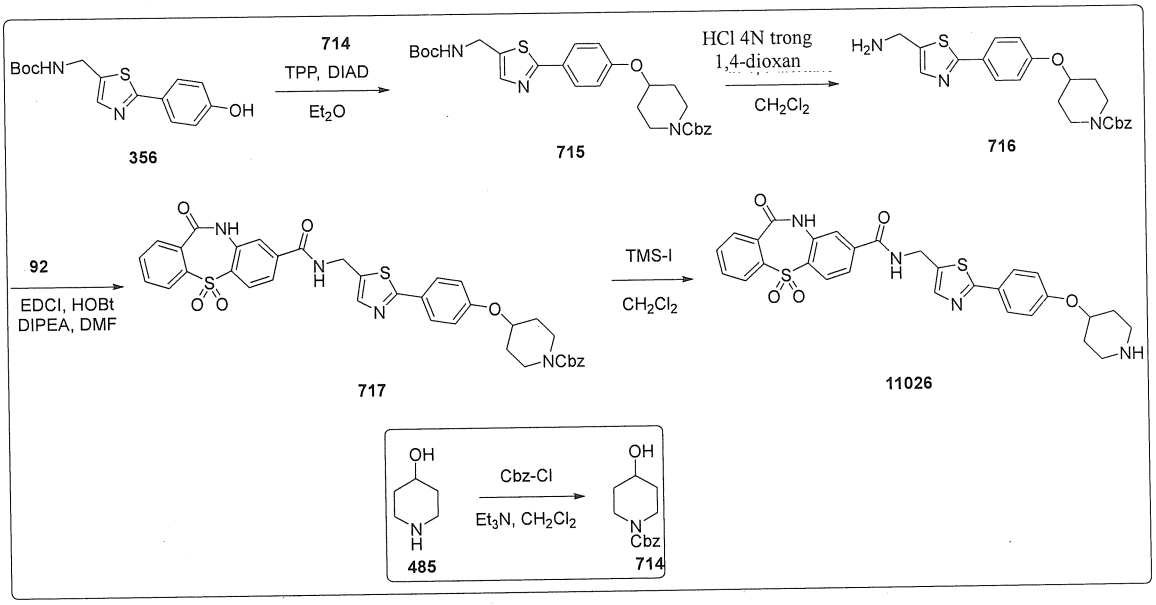
Tổng hợp muối (*S*)-11-oxo-*N*-((2-(4-(pyrolidin-3-yloxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit TFA (11028): Bổ sung trimetylsilyl iodua (0,02 mL, 0,014 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa benzyl (*S*)-3-(4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) pyrolidin-1-carboxylat **713** (100 mg, 0,14 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi

trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 sau đó là tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được **11028** (38 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,06 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,21 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H); **LC-MS:** 98,35%; 561,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,83 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 99,08%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,73 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước: DMSO).

Tổng hợp (*S*)-N-((2-(4-((1-metylpyrolidin-3-yl) oxy) phenyl)thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit (11134): Bổ sung paraformaldehyt (55 mg, 0,89 mmol) và natri xyanoborohydrua (26 mg, 0,89 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11028** (100 mg, 0,17 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11134** (35 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:**10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H); **LC-MS:** 98,35%; 593,1 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 1,89 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,97%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x

4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,45 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN : ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11026



Tổng hợp benzyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (714): Bổ sung trietylamin (2,08 mL, 14,85 mmol), Cbz-Cl (50% trong toluen) (3,4 mL, 11,88 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa piperidin-4-ol **485** (1 g, 9,90 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL); được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 50% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **714** (1,3 g, 56%) dưới dạng chất lỏng không màu. TLC: 70% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,71 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,08-3,04 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H); LC-MS: 98,38%; 236,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,96 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp benzyl 4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) piperidin-1-carboxylat (715): Bổ sung triphenylphosphin (2,56 g, 9,80 mmol), DIAD (1,98 g, 9,80 mmol) và benzyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat **714** (921 mg, 3,92 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (**356**) (1 g, 3,26 mmol) trong dietyl ete (30 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng LCMS; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **715** (2,2 g, lẫn tạp chất) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); **LC-MS**: 19,62%; 524,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,00 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp benzyl 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) piperidin-1-carboxylat (716): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **715** (2,2 g, thô. 4,20 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng dietyl ete (5 mL) và EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **716** (420 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,1);**^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 8,44 (br s, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H); **LC-MS**: 75,11%; 424 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,04 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

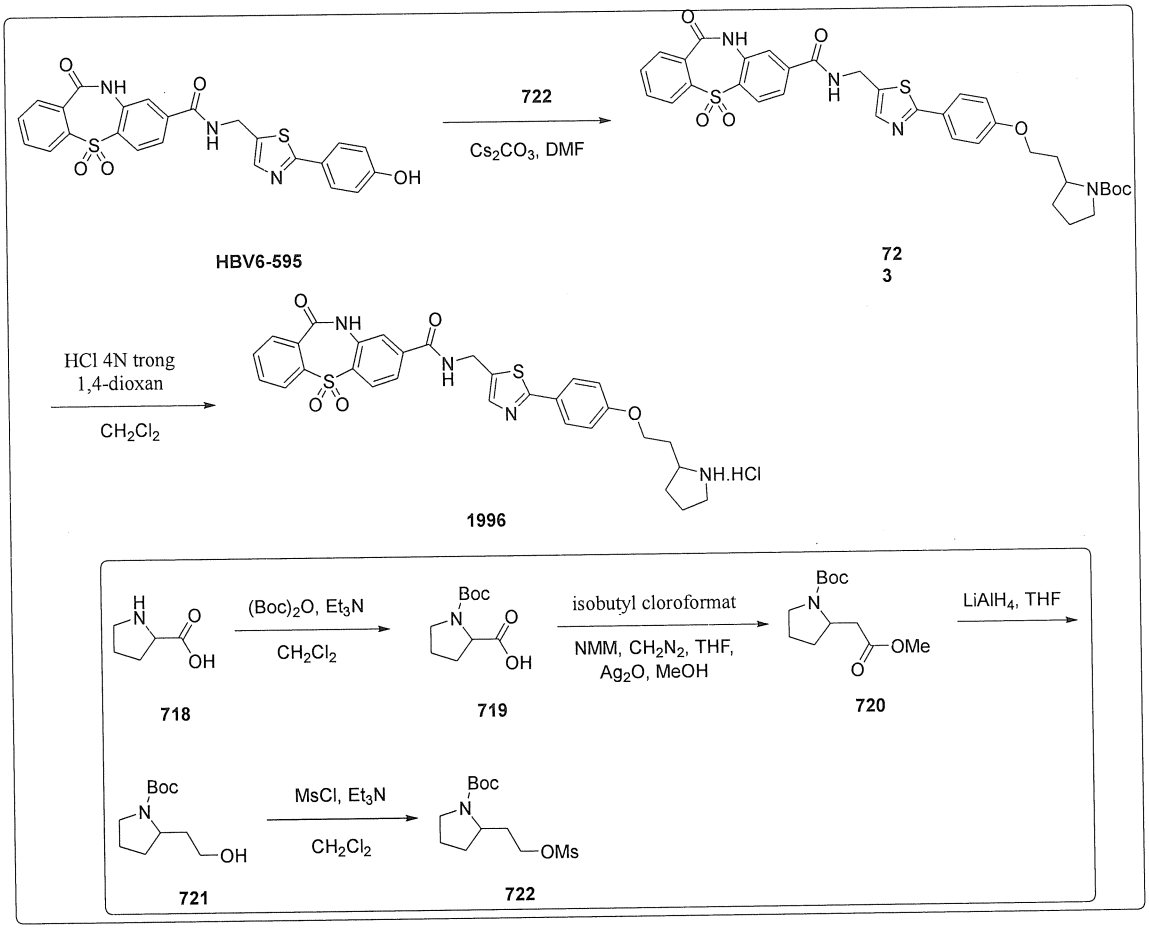
Tổng hợp benzyl 4-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy)piperidin-1-carboxylat (717): Bổ sung EDCI.HCl (189 mg, 0,99 mmol), HOBt (135 mg, 0,99 mmol), diisopropyl etyl amin (0,60 mL, 3,30 mmol) và hợp chất **716** (333 mg, 0,72

mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (6 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL); được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **717** (160 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,69-4,64 (m, 3H), 3,75-3,69 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 2H);**LC-MS:** 96,50%; 709,2 (M^++1) (cột; Ascentis Express C-18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,61 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(piperidin-4-yloxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b, f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit (11026): Bổ sung trimetylsilyl iodua (0,02 mL, 0,19 mmol) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **717** (140 mg, 0,19 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước và được bazơ hóa đến độ pH ~8 bằng cách sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 và 0,05 mL amoniac chứa nước để thu được hợp chất **11026** (25 mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H); **LC-MS:** 97,84%; 589,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 94,94%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,74 phút.

0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước: DMSO.

Tổng hợp 1996



Tổng hợp (*tert*-butoxycacbonyl) prolin (719): Bổ sung trietyl amin (15,75 mL, 113,04 mmol) và di-*t*-butyl dicacbonat (29,93 mL, 130,43 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa prolin 718 (10 g, 86,96 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch axit xitric bão hòa (100 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước (100 mL) và được cô trong chân không để thu được hợp chất 719 (13 g) dưới dạng chất lỏng không màu. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 12,47 (br s, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Tổng hợp *tert*-butyl 2-(2-metoxy-2-oxoetyl) pyrolidin-1-carboxylat (720): Bổ sung 4-Metylmorpholin (3,06 mL, 27,91 mmol) sau đó là isobutyl cloformat (4,56 mL, 34,88 mmol) ở nhiệt độ -30°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 719 (5 g, thô) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch CH_2N_2 mới được điều chế (~75 mL) được bổ sung ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, lượng dư CH_2N_2 được làm dừng bằng axit axetic (2 mL) và các chất dễ bay hơi được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được hòa tan trong metanol (75 mL) và Ag_2O (6,45 g, 27,91 mmol) được bổ sung trong từng phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Sau đó, CH_2Cl_2 (30 mL) được bổ sung và được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh sử dụng 5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 720 (2 g, 37%) dưới dạng chất lỏng dạng dầu không màu. TLC: 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4,25-4,03 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,98-2,75 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 15,1, 9,7 Hz, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

Tổng hợp *tert*-butyl 2-(2-hydroxyetyl) pyrolidin-1-carboxylat (721): Bổ sung lithi nhôm hydrua (38 mg, 0,99 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 720 (200 mg, 0,82 mmol) trong THF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng natri hydroxit nồng độ 10% chứa nước (2 mL) và được khuấy trong 20 phút, được lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa giải bằng EtOAc (30 mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 721 (180 mg, 97%) dưới dạng chất lỏng dạng dầu không màu. TLC: 20% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 4,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 2H), 1,91-1,63 (m, 6H), 1,39 (s, 9H); LC-MS (Agilent 6310 Ion trap): 89,07%; 216,2 (M^++1);

(cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,95 phút. 2,5mM NH_4OAc trong nước: ACN, 0,8 mL/phút).

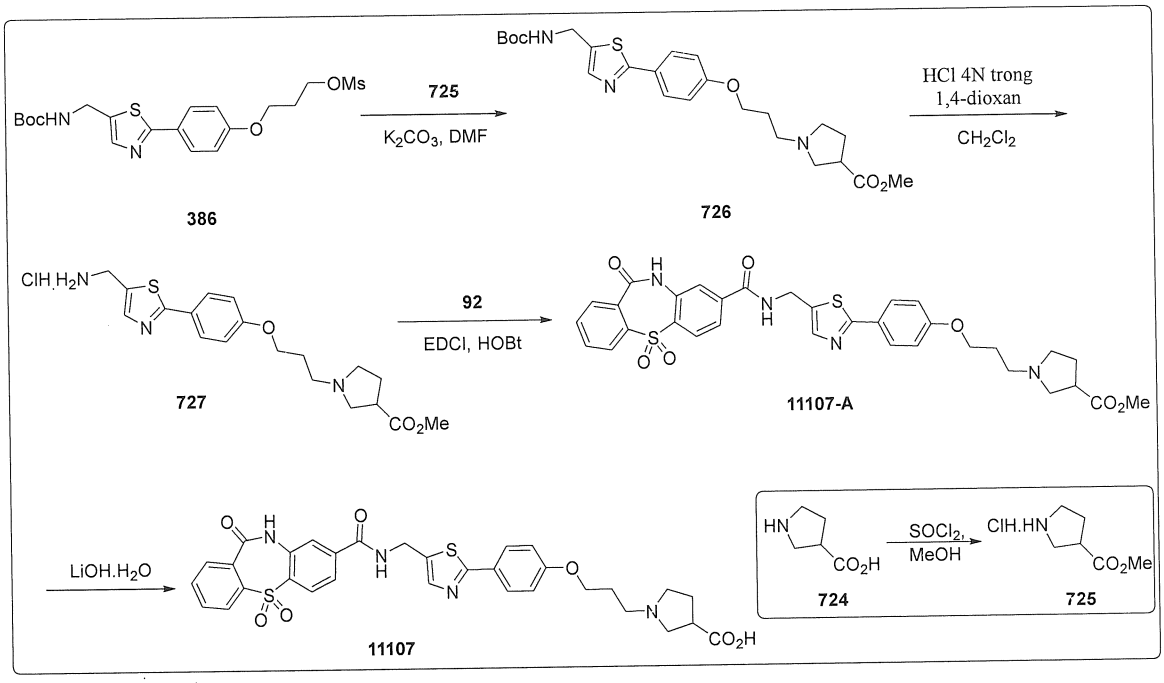
Tổng hợp *tert*-butyl 2-(2-((metylsulfonyl) oxy) etyl) pyrolidin-1-carboxylat (722): Bổ sung trietylamin (0,29 mL, 2,09 mmol) sau đó là metansulfonyl clorua (0,11 mL, 1,39 mmol) từng giọt trong khoảng thời gian 10 phút vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 721 (150 mg, 0,7 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) và được để khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (20 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 722 (120 mg) dưới dạng chất lỏng dạng dầu không màu. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3).

Tổng hợp *tert*-butyl 2-(2-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) etyl) pyrolidin-1-carboxylat (723): Bổ sung hợp chất 722 (900 mg, thô) và xesi cacbonat (1 g, 3,05 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit 595 (500 mg, 1,02 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh sử dụng 2-4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 723 (90 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); LC-MS: 93,56%; 589,2 (M^+-Boc+1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,47 phút. 2,5 mM

NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(2-(pyrolidin-2-yl) etoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1 996): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (0,2 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 723 (80 mg, 0,12 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng CH_2Cl_2 (15 mL), *n*-hexan (15 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 1996 (50 mg, 73%, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,53 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,04 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,26-3,08 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 3H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H); LC-MS: 99,79%; 589,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 96,60%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,68 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O : DMSO).

Tổng hợp 11107 và 11107-A



Tổng hợp metyl pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (725): Bổ sung thionyl clorua (3,8 mL, 52,17 mmol) từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa axit pyrolidin-3-carboxylic 724 (4 g, 34,78 mmol) trong metanol (60 mL) trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất 725 (4 g, muối HCl) dưới dạng xirô không màu. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 9,72-9,52 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H).

Tổng hợp metyl 1-(3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) pyrolidin-3-carboxylat (726): Bổ sung hợp chất 725 (1,67 g, thô), kali cacbonat (2,8 g, 20,31 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl) amino) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat 386 (3 g, thô) trong DMF (25 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAC (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và

cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 726 (1,1 g, 34%) dưới dạng xirô nhớt không màu. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 3H), 2,07-1,84 (m, 5H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: 78,25%; 476,2 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,69 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

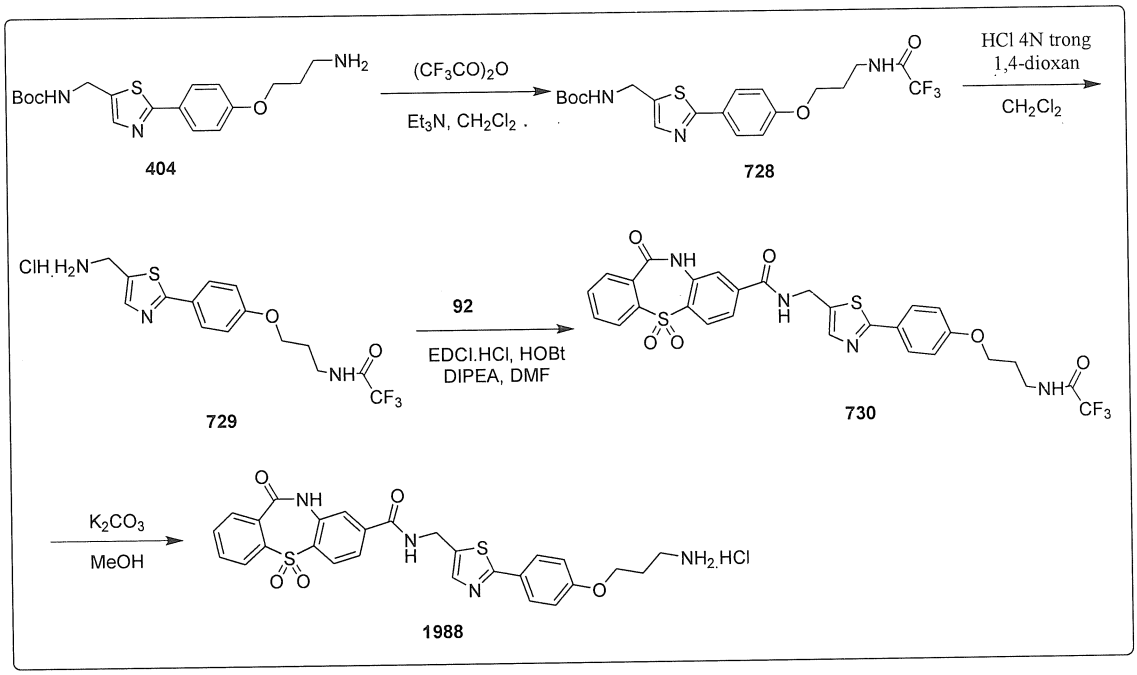
Tổng hợp metyl 1-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (727): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (8 mL) từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 726 (1,1 g, 2,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 5 mL), dietylete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 727 (700 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); LC-MS: 67,23%; 376,3 (M^++1); (cột; Cortecs C18 (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,04 phút. 2,5mM Aq. NH_4HCO_3 : ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp metyl 1-(3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) pyrolidin-3-carboxylat (11107-A): Bổ sung hợp chất 727 (325 mg, 0,79 mmol), EDCI.HCl (190 mg, 0,99 mmol), HOBt (136 mg, 0,99 mmol) sau đó là diisopropyletylamin (0,34 mL, 1,98 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic 92 (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được

11107-A (180 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,7); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,92-2,71 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,17-1,84 (m, 4H); LC-MS: 97,88%; 661,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,89 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp axit 1-(3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) pyrolidin-3-carboxylic (11107): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (17 mg, 0,41 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 1-(3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) pyrolidin-3-carboxylat 11107-A (90 mg, 0,13 mmol) trong hỗn hợp của THF: MeOH: H_2O (2: 1: 1, 8 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được axit hóa bằng HCl 2 N đến độ pH ~5 và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 11107 (30 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,53 (br s, 1H), 9,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,92-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 4H), 2,03-1,92 (m, 4H); LC-MS: 96,27%; 647,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 94,30%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,63 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O : DMSO).

Tổng hợp 1988



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(2, 2, 2-trifloaxetamido) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (728): Bổ sung trietylamin (0,29 mL, 2,06 mmol), sau đó là bổ sung anhydrit trifloaxetic (0,11 mL, 0,82 mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-(3-aminopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **404** (250 mg, 0,68 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 10% H_2O/ MeOH (10 mL) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **728** (230 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 9,50 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,96 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS:** 97,62%; 460,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,64 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-2, 2, 2-trifloaxetamit hydroclorua (729): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt

độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **728** (230 mg, 0,50 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 10 mL), và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **729** (180 mg, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 9,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (br s, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,31 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 1,97 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H);

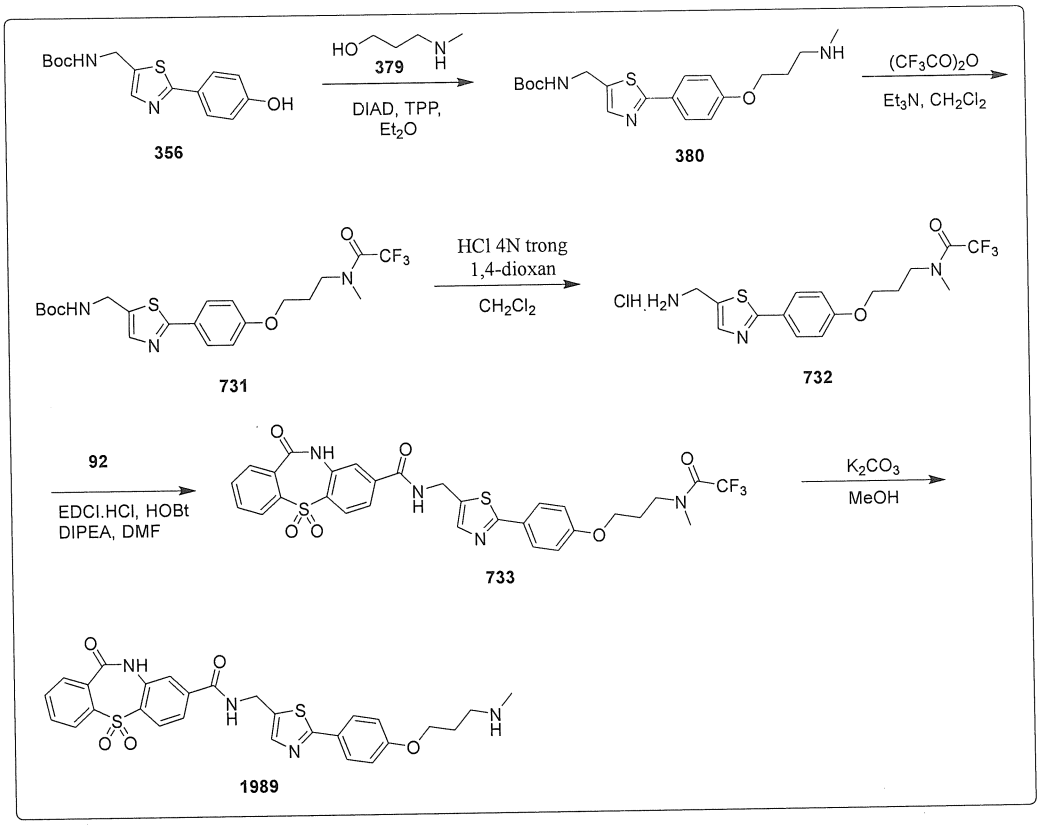
Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(3-(2, 2, 2-trifloaxetamido) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (730): Bổ sung EDCI.HCl (142 mg, 0,74 mmol), HOBt (100 mg, 0,74 mmol), diisopropyletylamin (0,72 mL, 2,47 mmol) và hợp chất **729** (195 mg, 0,54 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (150 mg, 0,49 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **730** (180 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** 11,51 (br s, 1H), 9,68-9,29 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 1,95 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H); **LC-MS:** 94,34%; 654,1 (M^++1) (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,46 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-aminopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1988): Bổ sung kali cacbonat (90 mg, 0,65 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **730** (140 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau

khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (amoniac chứa nước) để thu được amin thô (200 mg).

Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào amin thô trên đây (200 mg) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được **1988** (85 mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,54 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,98 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,80 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,05 (p, J = 6,7Hz, 2H); **LC-MS:** 96,04%; 549,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,01%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,85 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO:ACN: nước).

Tổng hợp 1989:



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-(2, 2, 2-triflo-N-metylaxetamido) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (731): Bổ sung trietylamin (0,14 mL, 0,99 mmol), sau đó là bổ sung từng giọt anhydrit trifloaxetic (0,14 mL, 0,99 mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **380** (250 mg, 0,66 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **731** (150 mg, 47%) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,8); **LC-MS:** 81,19%; 474,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,72 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-(3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl)-2, 2, 2-triflo-*N*-metylaxetamit hydroclorua (732): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **731** (150 mg, 0,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong

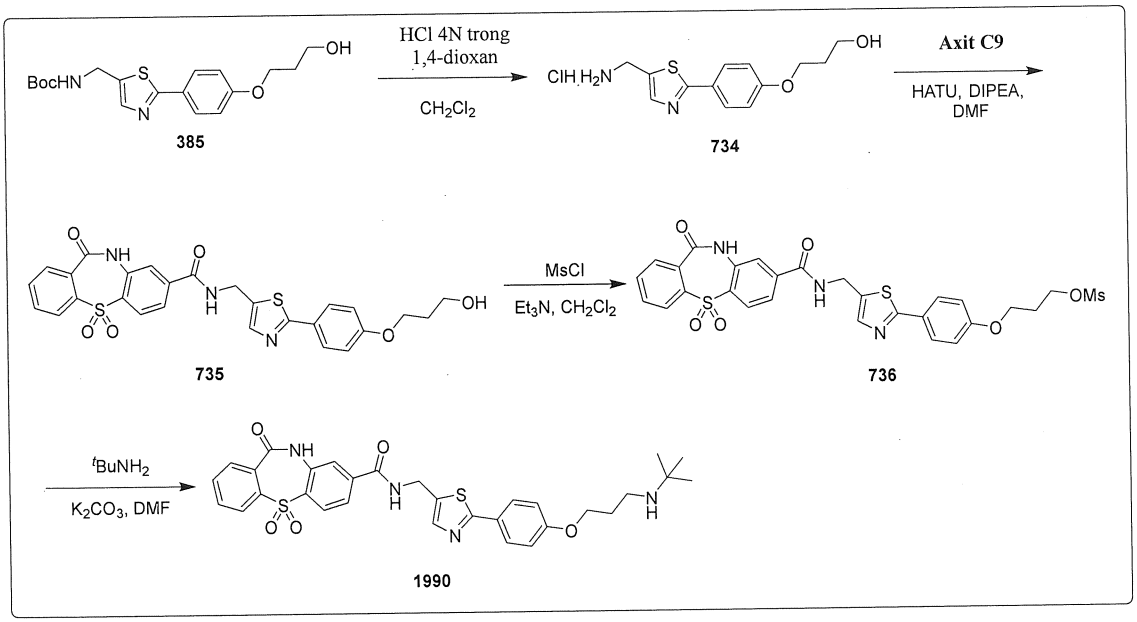
3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô, mà được nghiền thành bột với EtOAc (2 x 5 mL), dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **732** (100 mg, 77%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,55 (br s, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,40 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 88,64%; 374,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,72 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(3-(2, 2, 2-triflo-*N*-metylaxetamido) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (733): Bổ sung EDCI.HCl (66 mg, 0,34 mmol), HOBt (47 mg, 0,34 mmol), diisopropyletylamin (0,12 mL, 0,69 mmol) và hợp chất **732** (103 mg, 0,25 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (70 mg, 0,23 mmol) trong DMF (8 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **733** (50 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,49 (br s, 1H), 9,42 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,90-7,76 (m, 6H), 7,70 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 2H);**LC-MS:** 95,56%; 659,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,48 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-(metylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1989): Bổ sung kali cacbonat (52 mg, 0,37 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **733** (50 mg, 0,07 mmol) trong MeOH (5 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi

bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng amoniac chứa nước: MeOH: CH_2Cl_2 (1: 1: 8) để thu được **1989** (25 mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2 **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H); **LC-MS:** 98,03%; 563,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,81 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,45%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,00 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO:ACN: nước).

Tổng hợp 1990



Tổng hợp 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propan-1-ol hydroclorua (734): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (4 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-(3-hydroxypropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **385** (1,2 g, 3,29 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô

được nghiền thành bột với dietyl ete (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **734** (1,2 g; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); **LC-MS**: 97,67%; 264,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,35 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

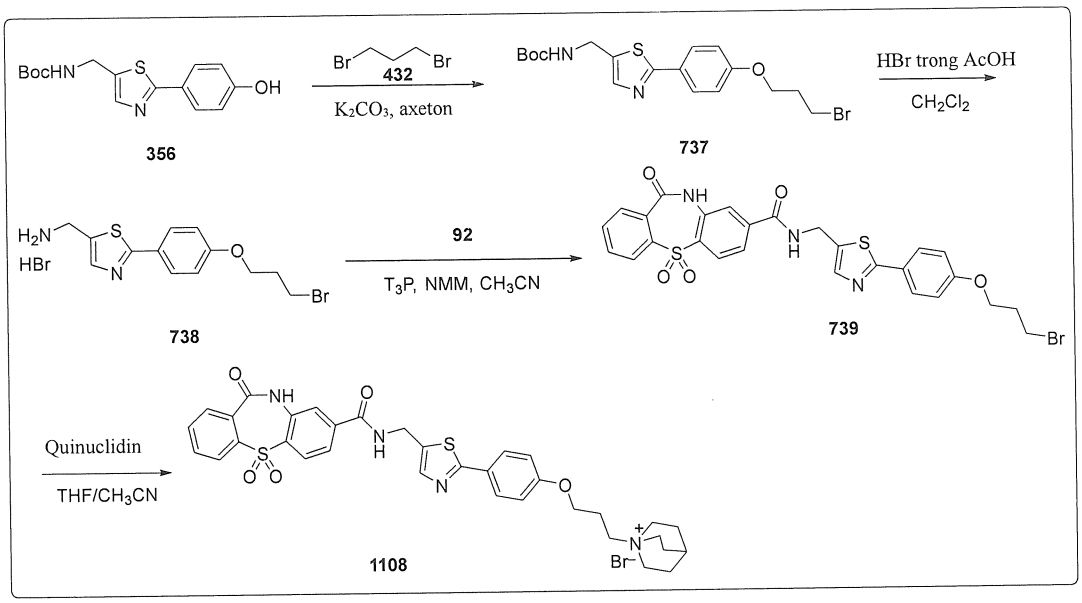
Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-hydroxypropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (735): Bổ sung HATU (1,87 g, 4,95 mmol), diisopropyletylamin (2,4 mL, 13,20 mmol) và 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propan-1-ol hydroclorua **734** (1,09 g, 3,62 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **92** (1 g, 3,30 mmol) trong DMF (25 mL) trong môi trường khí trơ, để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **735** (1 g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,84 - 7,78 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 1,87 (p, J = 6,3 Hz, 2H);

Tổng hợp 3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat (736): Bổ sung trietylamin (0,5 mL, 3,62 mmol), metansulfonyl clorua (0,15 mL, 1,82 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **735** (1,0 g, 1,82 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), được rửa bằng nước (2 x 50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với *n*-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **736** (1 g, thô, hỗn hợp của hợp chất được mono và dimesyl hóa) dưới dạng chất rắn dính không màu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2

(R_f: 0,4); **LC-MS:** 41,67%; 628,0 (M^++1) (hợp chất được monomesyl hóa), 39,31%; 706,0 (M^++1) (hợp chất được dimesyl hóa); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,28 phút (hợp chất được monomesyl hóa), 2,44 phút (hợp chất được dimesyl hóa); 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-(*tert*-butylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1990): Bổ sung kali cacbonat (330 mg, 2,39 mmol), 2-metylpropan-2-amin (0,42 mL, 3,98 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **736** (500 mg, thô) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 75 mL). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1990** (50 mg, 9%, trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1, được rửa giải hai lần); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 9,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,93 - 7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (br d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (br d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,81 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,14 (s, 9H); **LC-MS:** 90,26%; 605,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,93 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 91,83%; (cột; X-Select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,37 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11108



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(3-bromopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (737): Bổ sung 1,3-dibromopropan 432 (1,7 mL, 16,35 mmol) và kali cacbonat (2,3 g, 16,35 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat 356 (1 g, 3,27 mmol) trong axeton (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (60 mL), được rửa bằng nước (40 mL) sau đó là nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 1% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 737 (1,1 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Tổng hợp (2-(4-(3-bromopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metanamin hydrobromua (738): Bổ sung axit bromhydric trong axit axetic (0,6 mL, 2,34 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 737 (200 mg, 0,47 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô.

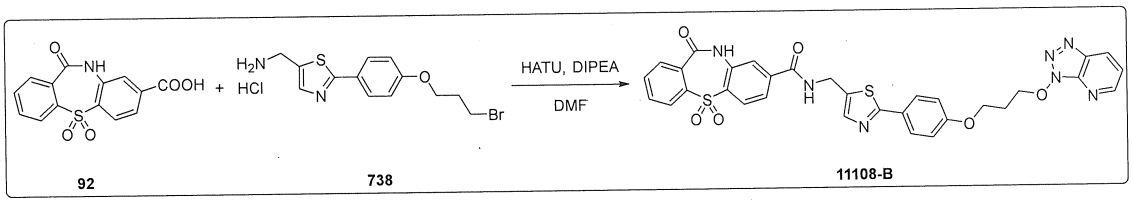
Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 738 (200 mg, muối HBr) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 40% EtOAc/ hexan (R_f: 0,1); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8,26 (br s, 3H), 7,90-7,83 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,35 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-bromopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (739): Bổ sung hợp chất 738 (216 mg, 0,66 mmol), Propylphosphonic anhydrit (0,98 mL, 3,3 mmol) và *N*-Metylmorpholin (0,37 mL, 3,3 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic 92 (200 mg, 0,66 mmol) trong axetonitril (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (40 mL), được rửa bằng nước (20 mL) sau đó là nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 739 (181 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,92-7,79 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H).

Tổng hợp 1-(3-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl) quinuclidin-1-ium bromua (11108): Bổ sung Quinuclidin (9,5 mg, 0,08 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **739** (50 mg, 0,08 mmol) trong hỗn hợp của THF/axetonitril (1:1, 10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (2 x 10 mL), CH_3CN/MeOH (10%, 5 mL) và được làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được hòa tan trong

$CH_3CN/MeOH/H_2O$ (1:1:1, 3 mL) và được sấy đông khô trong 16 giờ để thu được **11108** (30 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6):** δ 11,55 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,89 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 4H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46-3,38 (m, 6H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 6H); **LC-MS:** 92,59%; 643,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,90 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 90,14%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,31 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: H_2O).

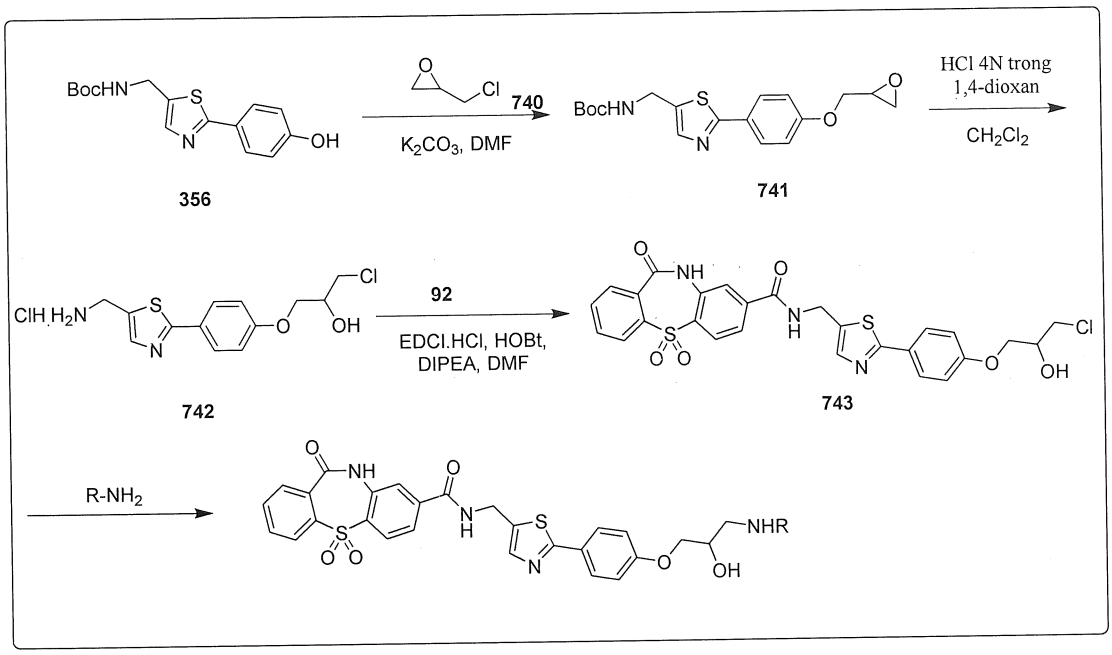
Tổng hợp 11108-B



Tổng hợp N-((2-(4-(3-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)propoxy) phenyl)thiazol-5-yl)metyl)-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f] [1,4]thiazepin-8-carboxamit 5,5-dioxit (11108-B): Bổ sung HATU (376 mg, 0,99 mmol), diisopropyletylamin (0,36 mL, 1,98 mmol) và hợp chất 738 (215 mg, 0,66 mmol) ở nhiệt độ 0oC trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 5, 5-dioxit của axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxylic 92 (200 mg, 0,66 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 5 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được 11108-B (50 mg, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 1,4, 4,4 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,79 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H),

4,80 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,66 (br d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,26 (p, J = 6,3 Hz, 2H); LC-MS: 94,98%; 668,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,37 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 94,02%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 10,06 phút. 5mM NH_4HCO_3 trong nước: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-clo-2-hydroxypropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (743):- hợp chất trung gian phổ biến



Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-(oxiran-2-ylmetoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat (741): Bổ sung epiclohydrin **740** (1,89 g, 20,42 mmol) và kali cacbonat (2,8 g, 20,42 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl ((2-(4-hydroxyphenyl) thiazol-5-yl) metyl) carbamat **356** (2,5 g, 8,16 mmol) trong DMF (50 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 70-80°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (100 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc và được nghiền thành bột với 15% EtOAc/hexan và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **741** (1,9 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 4,31 (br d, J = 5,6

Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); **LC-MS**: 83,49%; 363,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,42 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

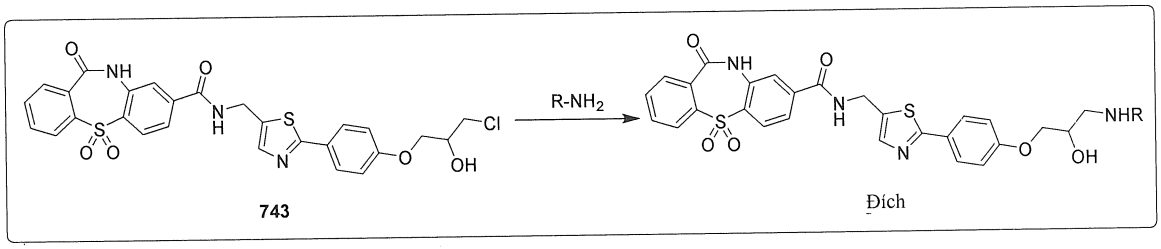
Tổng hợp 1-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy)-3-clopropan-2-ol hydroclorua (742): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (15 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **741** (1,9 g, 5,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng 50% EtOAc/ hexan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **742** (1,5 g, 86%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,67 (br s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (br d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,79-3,66 (m, 3H), 3,56 (s, 2H); **LC-MS**: 90,32%; 298,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,50 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-clo-2-hydroxypropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (743): Bổ sung HOBt (801 mg, 5,94 mmol), EDCI.HCl (945 mg, 5,95 mmol), diisopropyl etyl amin (2,1 mL, 11,88 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **742** (1,2 g, 3,96 mmol) và **92** (1,0 g, 3,30 mmol) trong DMF (40 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (30 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 250 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **743** (1,1 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 7% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 11,51 (s, 1H), 9,45 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,66 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07-4,01 (m, 3H), 3,79-3,64 (m, 2H); **LC-**

MS: 89,09%; 584,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,22 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Điều chế

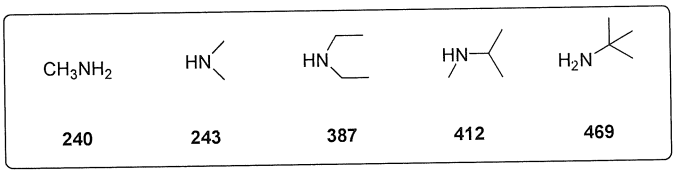
Hợp chất **743** được tổng hợp như được đề cập trên đây và được biến đổi thành sản phẩm cuối cùng dưới dạng muối HCl/ muối TFA/ amin tự do bằng cách sử dụng các amin có sẵn trên thị trường sử dụng quy trình tiêu biểu L và kết quả được nêu trong Bảng 4:



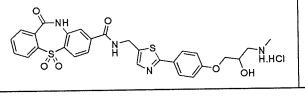
Quy trình tiêu biểu L:

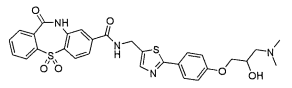
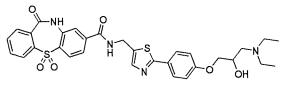
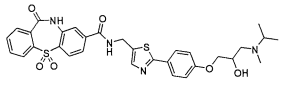
Bổ sung etanolic amoniac 33% (10 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **743** (250 mg, 0,42 mmol) trong EtOH (10 mL) trong ống bít kín; gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được rửa bằng 20% EtOAc/ hexan và được làm khô trong chân không để thu được phần thô mà được tinh chế bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế/ được nghiền thành bột để thu được sản phẩm mong muốn.

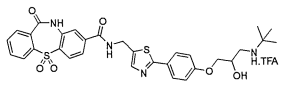
Các amin thương mại được sử dụng trong quá trình điều chế



Bảng 4: Tổng hợp từ hợp chất 743 sử dụng các amin khác nhau

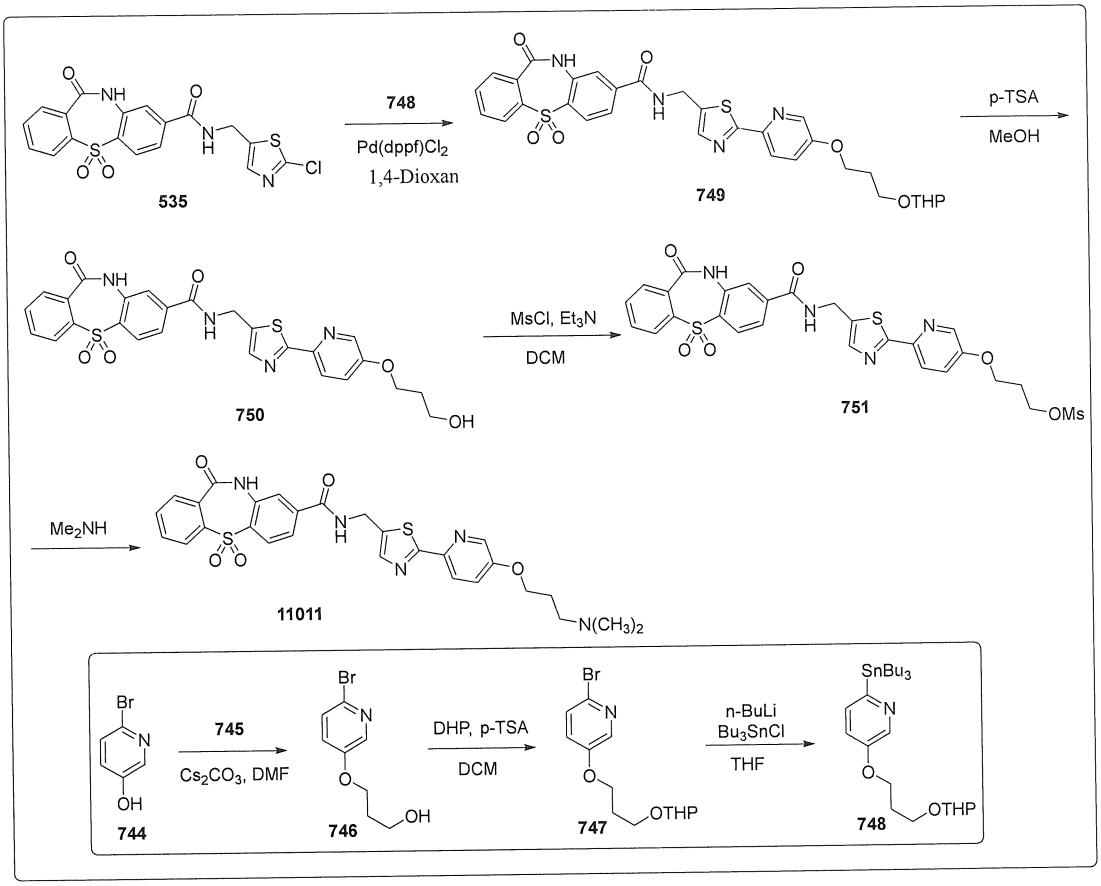
Ví dụ	Cấu trúc	Quy trình, Hợp chất trung gian, amin	Hiệu suất Rx (%)	Khối phổ tìm thấy	Khối phổ theo tính toán	^{1}H-NMR
11084		L, 743, 240	38	579,0 (M^++1)	614,11 đối	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,7 Hz,

					với $C_{28}H_{27}ClN_4O_6S_2$	1H), 8,49-8,42 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,99-5,82 (m, 1H), 4,66 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,02 (br d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,61 (t, *J* = 5,4 Hz, 3H);
11085		L[a], 743, 243	25	593,1 (M^++1)	592,15 đối với $C_{29}H_{28}N_4O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,48 (m, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,4, 1H), 8,06 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,87 (br s, 1H), 4,66 (br d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,02 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 2,42-37 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,18 (s, 6H);
11086		L[b], 743, 387	41	621,1 (M^++1)	620,18 đối với $C_{31}H_{32}N_4O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 2H), 7,93-7,77 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,66 (br d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 9,8, 3,2 Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 3H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H);
11087		L[c], 743, 412	31	621,1 (M^++1)	620,18 đối với $C_{31}H_{32}N_4O_6S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (br s, 1H), 9,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,66 (br d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,04 (dd, *J* = 9,9, 2,9 Hz, 1H),

						3,96-3,82 (m, 2H), 2,75 (td, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,34 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,31 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 6H);
11088		L[b], *743, 469*	25	621,1 (M^++1)	734,17 đối với $C_{33}H_{33}F_3N_6O_8S_2$	^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41-8,23 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,93 -7,80 (m, 6H), 7,73 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,91 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,66 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 1,29 (s, 9H);

L[a]: Dimetyl amin (dung dịch nồng độ 2 M trong THF, 4 mL), 80°C, 24 giờ. L[b]: hợp chất: **743** (100 mg), Dietyl amin (37 mg, 3 đương lượng), EtOH (5 mL), 80°C, 24 giờ. L[c]: hợp chất: **743** (200 mg), *N*-metylpropan-2-amin (75 mg, 3 đương lượng), EtOH (10 mL), 80°C, 48 giờ trong ống bít kín

Tổng hợp 11011:



Tổng hợp 3-((6-bromopyridin-3-yl) oxy) propan-1-ol (746): Bổ sung Cs_2CO_3 (5,5 g, 17,22 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 6-bromopyridin-3-ol (**744**) 1 g, 5,74 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 5 phút. Sau đó, 3-bromo-1-propanol **745** (0,86 g, 6,32 mmol) được bổ sung và được tiếp tục khuấy ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 40% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **746** (700 mg, 53%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 1,86 (p, J = 6,3 Hz, 2H); **LC-MS:** 56,62%; 231,8 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,73 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 2-bromo-5-(3-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) propoxy) pyridin (747): Bổ sung dihydropyran (305 mg, 3,63 mmol) và axit *p*-toulen sulfonic (5 mg) ở nhiệt độ 0-5°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **746** (700 mg, 3,03 mmol) trong DCM (10 mL) trong môi trường khí trơ; khuấy ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **747** (700 mg, 73%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 8,12 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,48 (td, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 1,97 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 4H);

Tổng hợp 5-(3-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) propoxy)-2-tributyl stannyl) pyridin (748): Bổ sung *n*-BuLi (1,9 mL, 3,17 mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **747** (1 g, 3,17 mmol) trong THF khô (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 30 phút. Sau đó, tributyl thiếc clorua (3 g, 9,52 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C và được tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x30 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **748** (1,8 g, thô) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7); **LC-MS:** 39,52%; 528,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,60 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(5-(3-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) propoxy) pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (749): Bổ sung hợp chất **748** (1,8 g, 3,48 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (85 mg, 0,116 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (**535**) (500 mg, 1,16 mmol) trong 1, 4-dioxan (25 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon 30 phút; gia nhiệt đến 110°C và

khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh kết hợp sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **749** (75 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 30% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): LC-MS:** 94,65%; 635,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,51 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

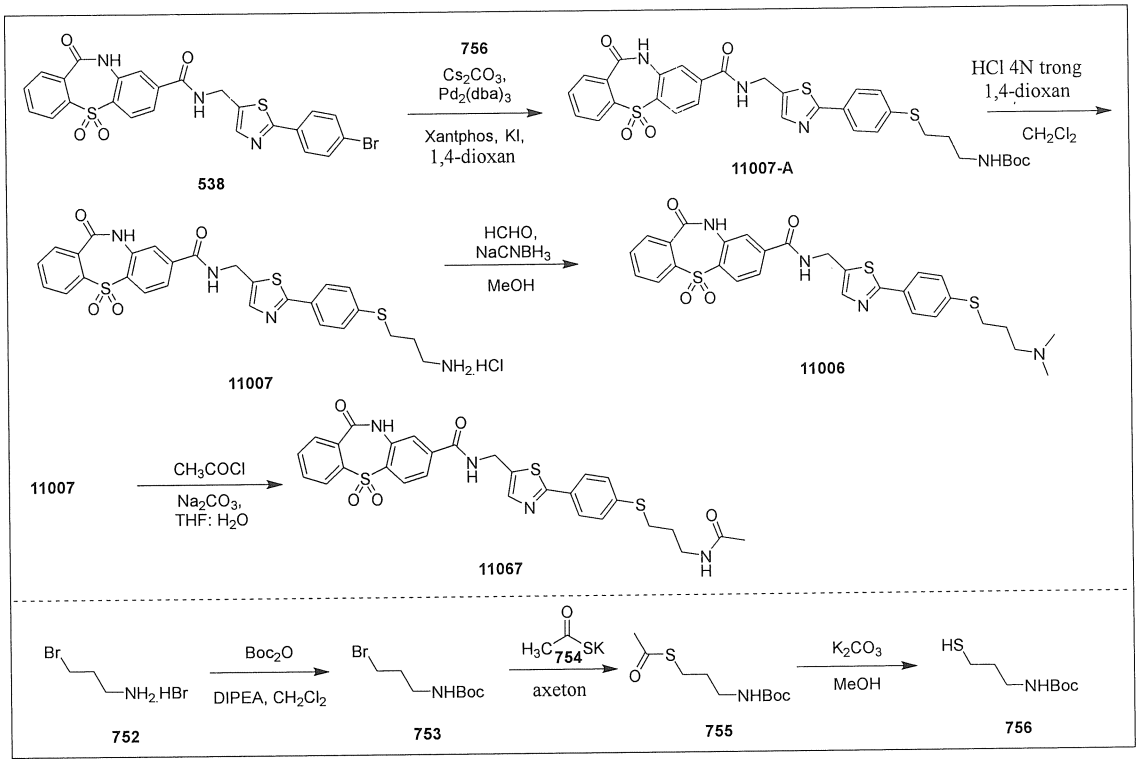
Tổng hợp *N*-((2-(5-(3-hydroxypropoxy) pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (750): Bổ sung axit *p*-Toluensulfonic (4 mg, 0,023 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **749** (30 mg, 0,047 mmol) trong MeOH (5 mL) trong môi trường khí argon và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (1 mL) và độ pH được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa chứa nước và được chiết bằng 5% MeOH/ EtOAc (2 x 1 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được hợp chất **750** (20 mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ EtOAc (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,54 (br s, 1H), 9,52-9,44 (m, 1H), 8,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,09-7,97 (m, 3H), 7,95-7,77 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,18-7,07 (m, 2H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H);

Tổng hợp 3-((6-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1,4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) pyridin-3-yl) oxy) propyl metan sulfonat (751): Bổ sung trietylamin (0,11 mL, 0,80 mmol) và metansulfonyl clorua (0,04 mL, 0,60 mmol) ở nhiệt độ 0-5°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **750** (220 mg, 0,40 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (5 mL) và được rửa bằng nước (2 x 5 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **751** (200 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **LC-MS:** 27,24%; 629,0 (M^++1); (cột; Ascentis

Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,21 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(5-(3-(dimetylamino) propoxy) pyridin-2-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1 1011): Bổ sung dimetyl amin (7 mL) trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **751** (200 mg, 0,31 mmol) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1 1011** (20 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,49 (br s, 1H), 9,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,93-7,85 (m, 3H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H); **LC-MS:** 98,18%; 578,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,78 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,44%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,39 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : Nước).

Tổng hợp 11006, 11007, 11007-A & 11067



Tổng hợp *tert*-butyl (3-bromopropyl) carbamat (753): Bổ sung Boc-anhydrit (39,80 g, 182,15 mmol), diisopropyletylamin (75 mL, 135,05 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 3-bromopropan-1-amin hydrobromua **752** (20 g, 91,35 mmol) trong CH_2Cl_2 (200 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 500 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **753** (15 g, 68%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 6,88 (br s, 1H), 3,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 1,91 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H); **LC-MS (Agilent 6310 Ion Trap):** 91,42%; 138,4 (M^++1) (Des Boc) (Cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 3,78 phút. 2,5 mM Aq. NH_4OAc: ACN, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp S-(3-((*tert*-butoxycacbonyl) amino) propyl) etanthioat (755): Bổ sung kali thioaxetat **754** (7,2 g, 63,29 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **753** (15 g, 63,29 mmol) trong axeton (250 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp

phản ứng được pha loãng bằng nước (250 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 250 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất **755** (10 g, thô) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)**: δ 6,82 (br s, 1H), 2,94 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,60 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl (3-mercaptopropyl) carbamat (756): Bổ sung kali cacbonat (17,76 g, 128,57 mmol) từng phần trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **755** (10 g, thô) trong MeOH (100 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng, được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất thô **756** (7 g) dưới dạng xirô màu nâu nhạt. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,7);

Tổng hợp *tert*-butyl (3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) thio) propyl) carbamat (11007-A): Bổ sung *tert*-butyl (3-mercaptopropyl) carbamat **756** (4,14 g, 21,64 mmol) xesi cacbonat (7,05 g, 21,66 mmol) và kali iodua (1,19 g, 7,22 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **538** (4 g, 7,21 mmol) trong 1, 4-dioxan (40 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (661 mg, 0,72 mmol), Xantphos (292 mg, 0,50 mmol) vào dung dịch này, sục trong môi trường khí argon trong 5 phút; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 1-5% MeOH/ CH_2Cl_2. Hợp chất thu được được nghiền thành bột với 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 mL), *n*-pentan (5 mL) và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **11007-A** (130 mg, 3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4). **^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 11,50 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J =

5,5 Hz, 2H), 3,07-2,96 (m, 4H), 1,70 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H); **LC-MS**: 95,07%; 663,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0mm, 2,6um); RT 3,28 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,22%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 10,62 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN: + 5% 0,05% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

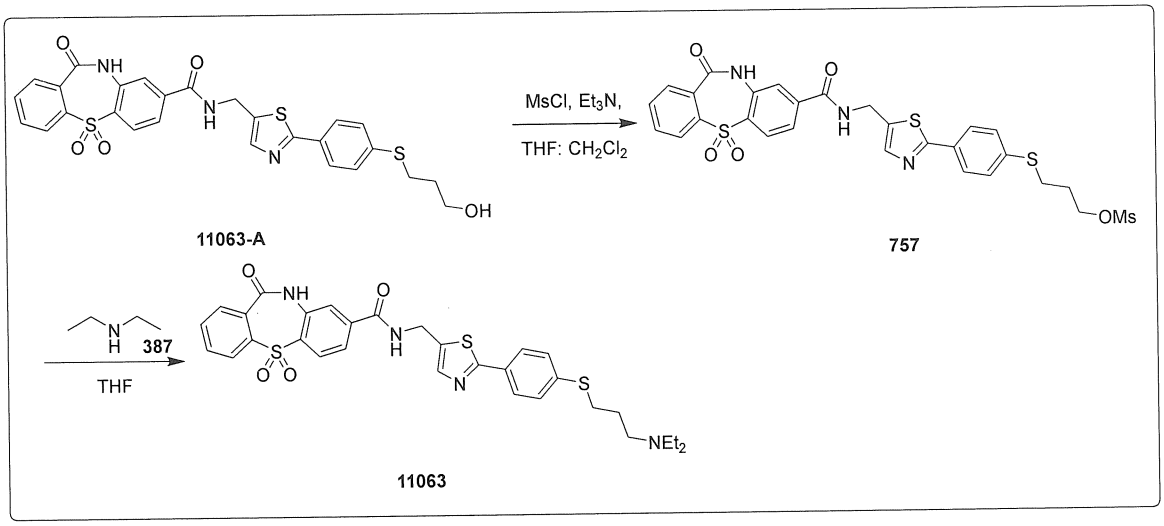
Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-aminopropyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11007): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (2 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11007-A** (200 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được **11007** (160 mg, 88%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,94-7,74 (m, 10H), 7,45-7,38 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,97-2,83 (m, 2H), 1,88 (p, J = 7,3 Hz, 2H); **LC-MS:** 95,89%; 566,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,88 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,17%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,95 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN : ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-(dimetylamino) propyl) thio) phenyl)thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11006): Bổ sung paraformaldehyt (32 mg, 1,08 mmol) và natri xyanoborohydrua (68 mg, 1,08 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11007** (130 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh

chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1-4% MeOH/ CH_2Cl_2. Hợp chất thu được được nghiền thành bột với 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (5 mL) để thu được **11006** (20 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:**10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,73 (p, J = 6,9 Hz, 2H); **LC-MS:** 98,35%; 593,1 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 1,89 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,97%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,45 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN : ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-axetamidopropyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11067): Bổ sung natri cacbonat (30 mg, 0,29 mmol), axetyl clorua (0,012 mL, 0,17 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11007** (35 mg, 0,058 mmol) trong THF: H_2O (4: 2, 2 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11067** (15 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,85 (m, 4H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,71 (p, J = 6,9 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,37%; 607,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,14 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,83%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,14 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN : ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11063:

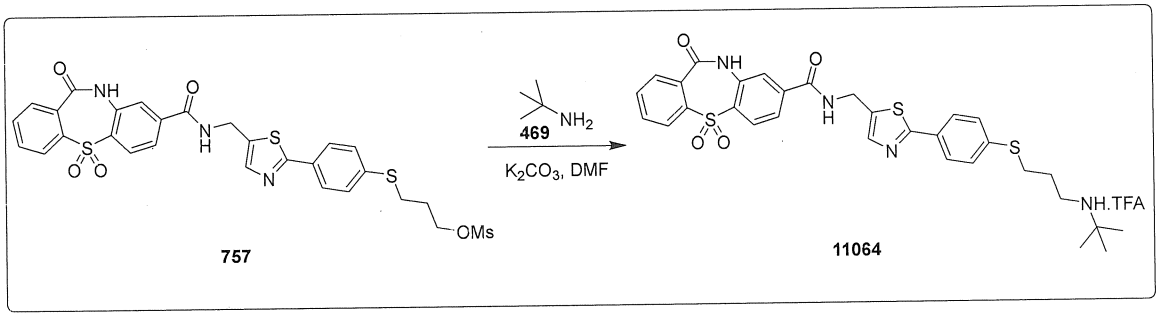


Tổng hợp 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) thio) propyl metansulfonat (757): Bổ sung trietylamin (1,2 mL, 8,84 mmol), metansulfonyl clorua (0,36 mL, 4,40 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1 1063-A** (500 mg, 0,88 mmol) trong THF: CH_2Cl_2 (1: 1, 20 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat nồng độ 10% (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hỗn hợp của mono và di-hợp chất **757** (1,4 g) dưới dạng xirô đặc màu nâu. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,7, 0,8); **LC-MS:** 39,97%; 644,0 (M^++1) (khối lượng được monomesyl hóa), 42,82%; 722,0 (M^++1) (khối lượng được dimesyl hóa); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT: 2,49, 0,58 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-(dietylamino) propyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11063): Bổ sung dietylamin **387** (1 mL, 8 vol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) thio) propyl metansulfonat **1** (120 mg, hỗn hợp của hợp chất) trong THF (1 mL) trong ống bít kín và gia nhiệt đến 75°C và khuấy

trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel (lỗ 100-200) sử dụng 4-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11063** (15 mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,93-7,74 (m, 7H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52-2,40 (m, 6H), 1,70 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 6H); **LC-MS:** 97,40%; 621,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,80 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 98,67%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,14 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: nước: DMSO: ACN).

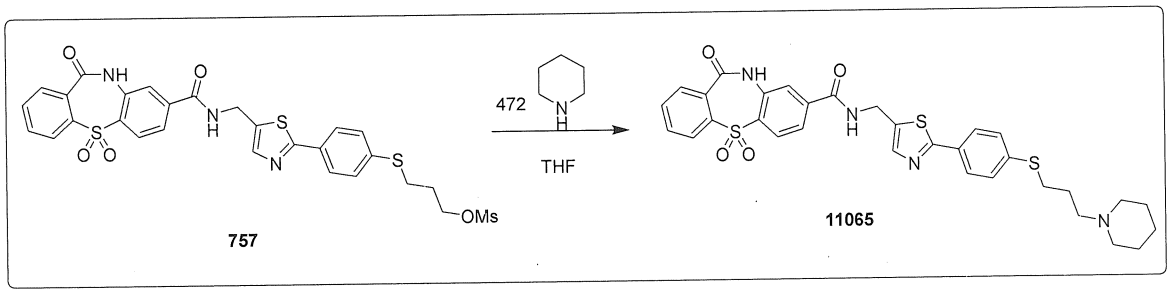
Tổng hợp 11064:



Tổng hợp muối *N*-((2-(4-((3-(*tert*-butylamino) propyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit TFA (11064): Bổ sung kali cacbonat (128 mg, 0,93 mmol), 2-metylpropan-2-amin **469** (0,46 mL, 4,65 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **757** (300 mg, hỗn hợp) trong DMF (8 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-5% MeOH/ CH_2Cl_2 và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **11064** (25 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ

11,52 (s, 1H), 9,47 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,89 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 5H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,24 (s, 9H); **LC-MS:** 98,77%; 621,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,97 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,27%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,29 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: DMSO).

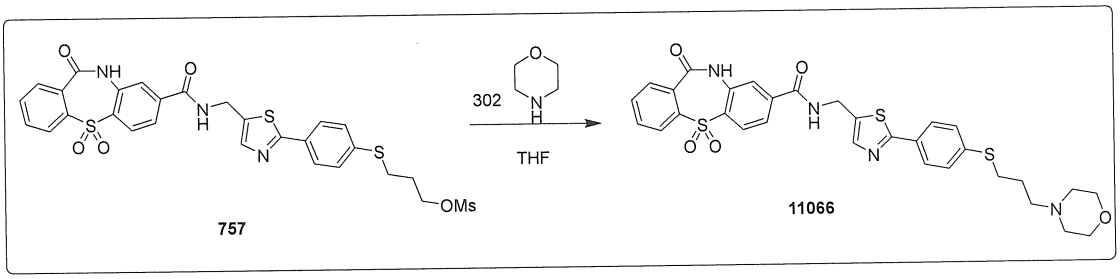
Tổng hợp 11065:



Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-((3-(piperidin-1-yl) propyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11065): Bổ sung piperidin 472 (2 mL, 6,6 vol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-((4-(5-((5,5-dioxido-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo [*b*,*f*] [1,4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) thio) propyl metansulfonat **757** (300 mg, hỗn hợp của hợp chất) trong THF (5 mL) trong ống bít kín và gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 1-2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được phần thô. Phần thô được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không và được nghiền thành bột với EtOAc (5 mL) để thu được **11065** (20 mg, 7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (br s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 1,3, 7,5, 1,3 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 6H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42-2,21 (m, 6H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 2H); **LC-MS:**

98,99%; 633,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,98 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 96,51%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,17 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: nước: DMSO: ACN).

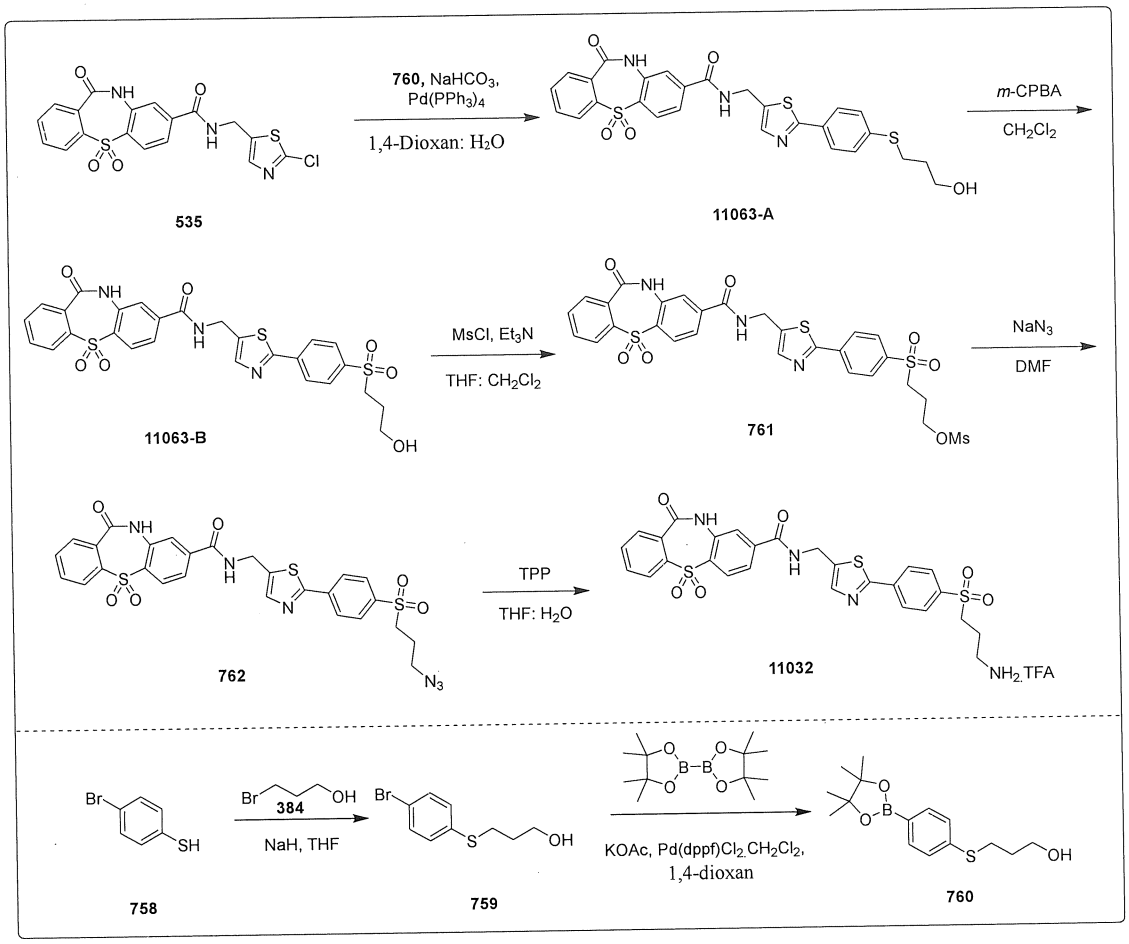
Tổng hợp 11066:



Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-morpholinopropyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11066): Bổ sung morpholin (2 mL, 6,6 vol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) thio) propyl metansulfonat **757** (300 mg, hỗn hợp của hợp chất) trong THF (5 mL) trong ống bít kín và gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 1-2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được phần thô. Phần thô được pha loãng bằng nước (10 mL), được rửa bằng nước (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được khuấy trong 16 giờ. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng *n*-pentan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11066** (72 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (d, J = 4,0 Hz, 5H), 1,75 (p, J = 7,0 Hz, 2H); **LC-MS:** 99,08%; 635,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,91 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 99,03%; (cột; X select CSH C-18 (150 x

4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,91 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11032, 11063-A, 11063-B:



Tổng hợp 3-((4-bromophenyl) thio) propan-1-ol (759): Bổ sung natri hydrua (60%, 1,9 g, 79,16 mmol) từng phần trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 4-bromobenzenthiol **758** (5 g, 26,45 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung 3-bromopropan-1-ol **384** (4,3 g, 31,74 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL), được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **759** (4,5 g, 69%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 30%

EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 (p, J = 6,7 Hz, 2H);

Tổng hợp 3-((4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) thio) propan-1-ol (760) (SAP-MA1623-71): Bổ sung bispinacolato dibo (4,17 g, 16,51 mmol), kali axetat (3,6 g, 36,43 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **759** (3 g, 12,14 mmol) trong 1, 4-dioxan (90 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (991 mg, 1,21 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 5 phút, gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10-30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **760** (4,7 g, 43%) dưới dạng xirô không màu. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,27 (s, 12H);

Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-hydroxypropyl) thio) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11063-A): Bổ sung 2 3-((4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenyl) thio) propan-1-ol **760** (3,4 g, 11,54 mmol), natri bicacbonat (1,94 g, 23,09 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (2,5 g, 5,77 mmol) trong 1, 4-dioxan: H_2O (2: 1, 113 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (560 mg, 0,48 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 5 phút ở RT; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1-6% MeOH/ CH_2Cl_2, được nghiền thành bột với 5% MeOH/CH_2Cl_2 (10 mL), *n*-pentan (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11063-A** (3 g, 43%) dưới dạng chất rắn

màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,51 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,57 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H); **LC-MS**: 94,81%; 566,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,30 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,73%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,25 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: DMSO).

Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-hydroxypropyl) sulfonyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11063-B): Bổ sung axit *m*-clo perbenzoic (73 mg, 0,42 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11063-A** (200 mg, 0,35 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 30 phút. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL), amoniac chứa nước (20 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1-5% MeOH/ CH_2Cl_2, được nghiền thành bột với 10% MeOH/ CH_2Cl_2 và được làm khô trong chân không để thu được **11063-B** (60 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,65 (br s, 1H), 9,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,11-8,04 (m, 4H), 8,03-7,90 (m, 5H), 4,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,71 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,50 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H); **LC-MS**: 98,25%; 596,1 $(M-1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 2,28 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,97%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,25 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: H_2O: DMSO).

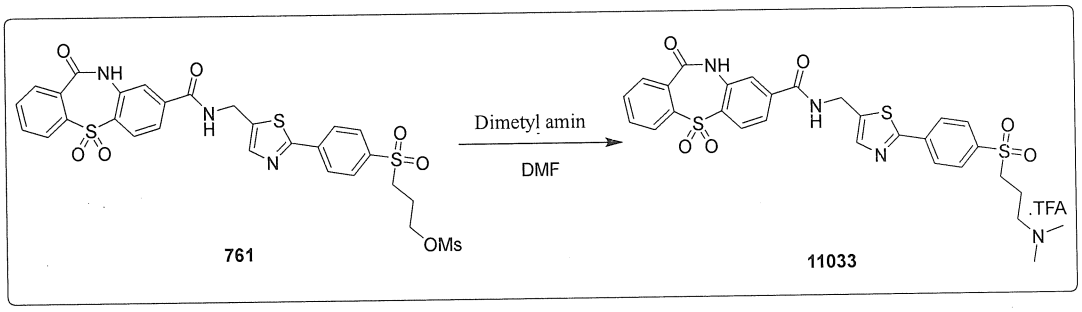
Tổng hợp 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) sulfonyl) propyl metansulfonat (761): Bổ sung trietylamin (6 mL, 41,58 mmol), metansulfonyl clorua (1,2 mL, 14,73 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-((3-hydroxypropyl) sulfonyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **11063-B** (350 mg, 0,58 mmol) trong THF: CH_2Cl_2 (1: 1, 16 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và được rửa bằng nước (75 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **761** (450 mg) dưới dạng chất lỏng không màu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8);

Tổng hợp *N*-((2-(4-((3-azidopropyl) sulfonyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (762): Bổ sung natri azit (129 mg, 1,99 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **761** (450 mg, thô) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (50 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **762** (320 mg) dưới dạng chất rắn dính không màu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,4);

Tổng hợp muối *N*-((2-(4-((3-aminopropyl) sulfonyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit TFA (11032): Bổ sung triphenyl phosphin (134 mg, 0,51 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **762** (320 mg, thô) trong THF: H_2O (4: 1, 10 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng; các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được amin thô (250 mg thô). Phần thô được tinh chế bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **11032** (15 mg, 4,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3);

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 9,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 6H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,63 (br s, 3H), 4,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,50-3,44 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H); **LC-MS:** 99,29%; 597,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,79 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 98,76%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,50 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

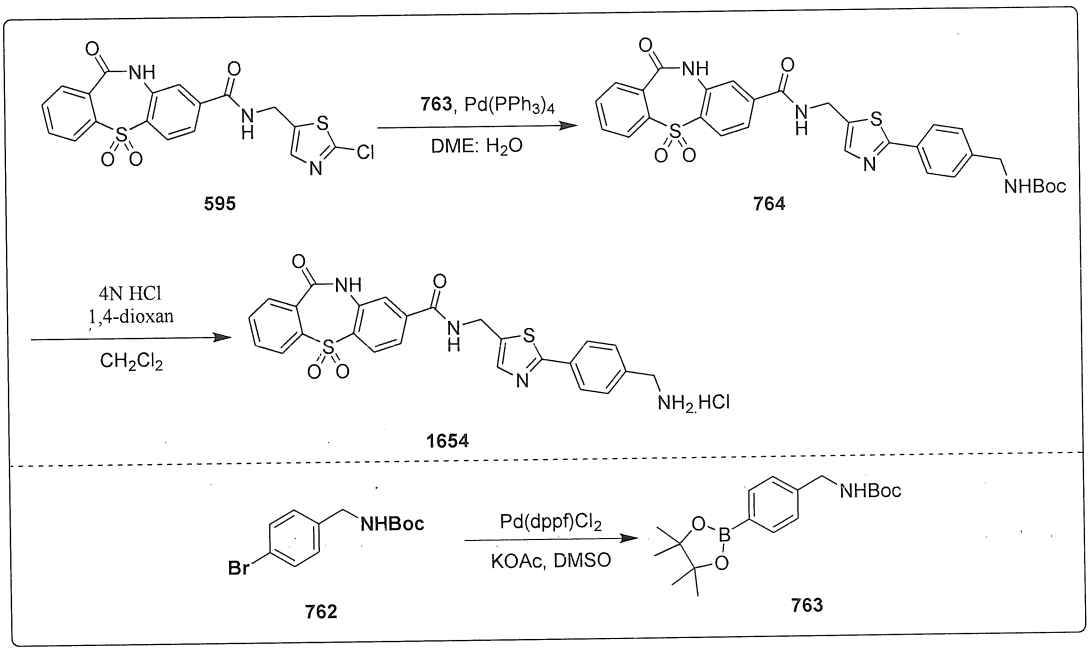
Tổng hợp 11033:



Tổng hợp muối *N*-((2-(4-((3-(dimetylamino) propyl) sulfonyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit TFA (11033): Bổ sung dimetylamin 2 M trong THF (20 mL, 31,11 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 3-((4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) sulfonyl) propyl metansulfonat **761** (250 mg, 0,37 mmol) trong DMF (1 mL) trong ống bít kín và gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% MeOH/ CH_2Cl_2 và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế. Hợp chất thu được được sấy đông khô trong 16 giờ để thu được **11033** (20 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,53 (s, 1H), 9,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,29 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 4H), 7,93-7,80 (m, 5H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,11 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 1,99-1,89 (m, 2H); **LC-MS:** 97,65%; 624,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm);

RT 1,79 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 99,70%; (cột; X select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,59 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước)

Tổng hợp 1654

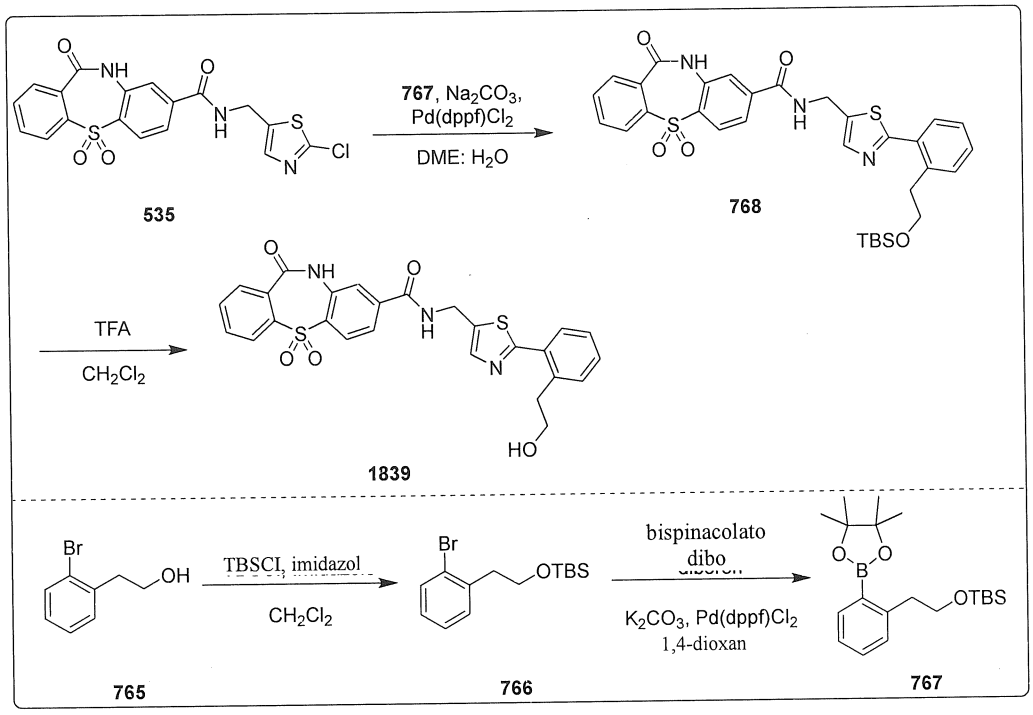


Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) benzyl) carbamat (763): Bổ sung bispinacolato dibo (1,06 g, 4,19 mmol), kali axetat (1,02 g, 10,48 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl (4-bromobenzyl) carbamat **762** (1 g, 3,49 mmol) trong DMSO (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí argon trong 30 phút, bổ sung $Pd(dppf)_2Cl_2$ (255 mg, 0,35 mmol) và gia nhiệt đến 90-100°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **763** (500 mg, 43%). **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 12H).

Tổng hợp *tert*-butyl (4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzyl) carbamat (764): Bổ sung axit (4-hydroxyphenyl) boronic 762 (230 mg, 0,69 mmol), natri cacbonat (128 mg, 1,21 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 763 (150 mg, 0,34 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 5 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,034 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 764 (70 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 9,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(aminometyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1654): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **764** (65 mg, 0,10 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng EtOAc (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1654** (40 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,54 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,31 (br s, 3H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01-7,88 (m, 5H), 7,87-7,82 (m, 4H) 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H); **LC-MS:** 96,02%; 505,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,78 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,27%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,43 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1839



Tổng hợp (2-bromophenetoxy) (*tert*-butyl) dimetylsilan (766): Bổ sung imidazol (1,35 g, 19,85 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-(2-bromophenyl) etan-1-ol **765** (2 g, 9,95 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 10 phút, sau đó là bổ sung TBDMS-Cl (1,79 g, 11,93 mmol) ở nhiệt độ 0°C; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **766** (3 g, 96%) dưới dạng chất lỏng không màu. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,8); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Tổng hợp *tert*-butyldimetyl(2-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenetoxy) silan (767): Bổ sung bispinacolato dibo (1,20 g, 4,74 mmol), kali cacbonat (1,31 g, 9,49 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 766 (1 g, 3,18 mmol) trong 1, 4-dioxan (30 mL) trong môi trường khí argon và sục khí argon

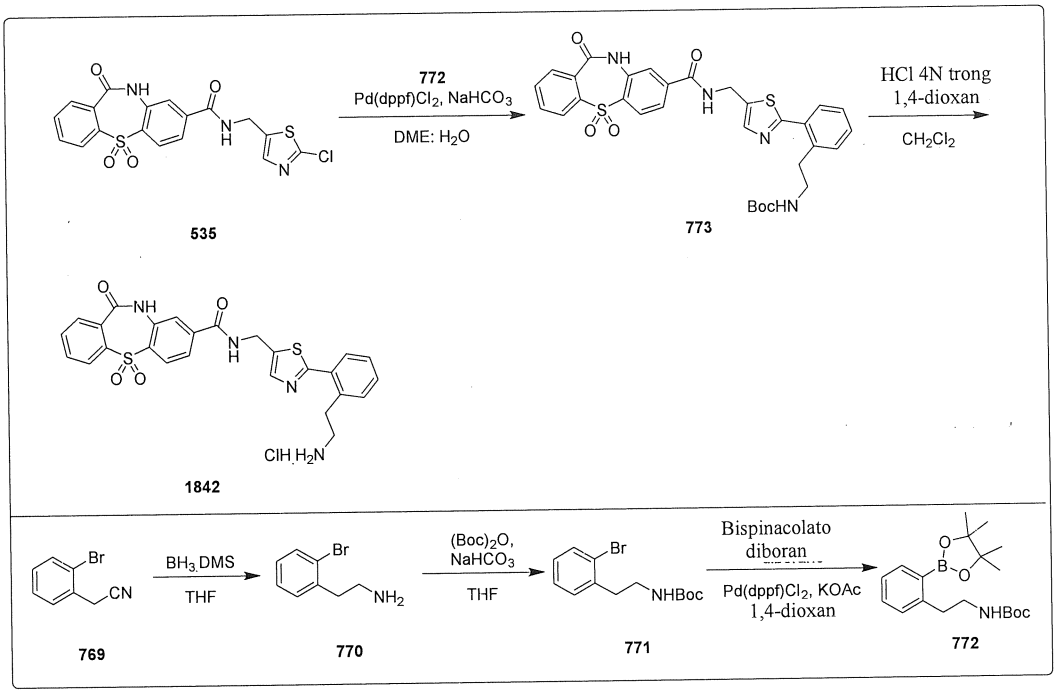
trong 5 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (232 mg, 0,31 mmol) và gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5-20% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 767 (300 mg, 26%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 2% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,5); LC-MS: 93,59%; 363,2 (M^++1); (cột; X-select CSH C-18 (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 5,19 phút. 2,5 mM NH_4OOCH (Aq) + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH (Aq); 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(2-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy) etyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (768): Bổ sung hợp chất **767** (334 mg, 0,92 mmol), natri cacbonat (147 mg, 1,38 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (200 mg, 0,46 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (3: 1, 26 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (33,76 mg, 0,046 mmol) và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **768** (150 mg, thô) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: % MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4);

Tổng hợp *N*-((2-(2-(2-hydroxyetyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (1839): Bổ sung axit trifloaxetic (0,3 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **768** (150 mg, 0,23 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng được rửa bằng nước (75 mL) và được chiết bằng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **1839** (80 mg, 33% trong 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3);

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,51 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 7,93-7,80 (m, 5H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65-4,56 (m, 1H), 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H); **LC-MS:** 95,17%; 520,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,14 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,97%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,82 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1842



Tổng hợp 2-(2-bromophenyl) etan-1-amin (770): Bổ sung phức hợp boran dimetyl sulfua (3,06 mL, 15,30 mmol, 5,0 M) từng giọt trong 5 phút ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 2-(2-bromophenyl) axetonitril **769** (1 g, 5,10 mmol) trong THF (25 mL) trong môi trường khí trơ và gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng MeOH (5 mL). Bổ sung HCl 2 N (20 mL) vào dung dịch này và được hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng cách sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% chứa nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong

chân không để thu được hợp chất **770** (750 mg, thô) dưới dạng dầu không màu. Phần thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1).

Tổng hợp *tert*-butyl (2-bromophenetyl) carbamat (771): Bổ sung $NaHCO_3$ (788 mg, 9,37 mmol) và Boc-anhydrit (1,63 g, 7,50 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **770** (750 mg, 3,75 mmol) trong THF: H_2O (4: 1. 10 mL) và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **771** (600 mg, 53%) dưới dạng xirô đặc. **TLC:** 30% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,16 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

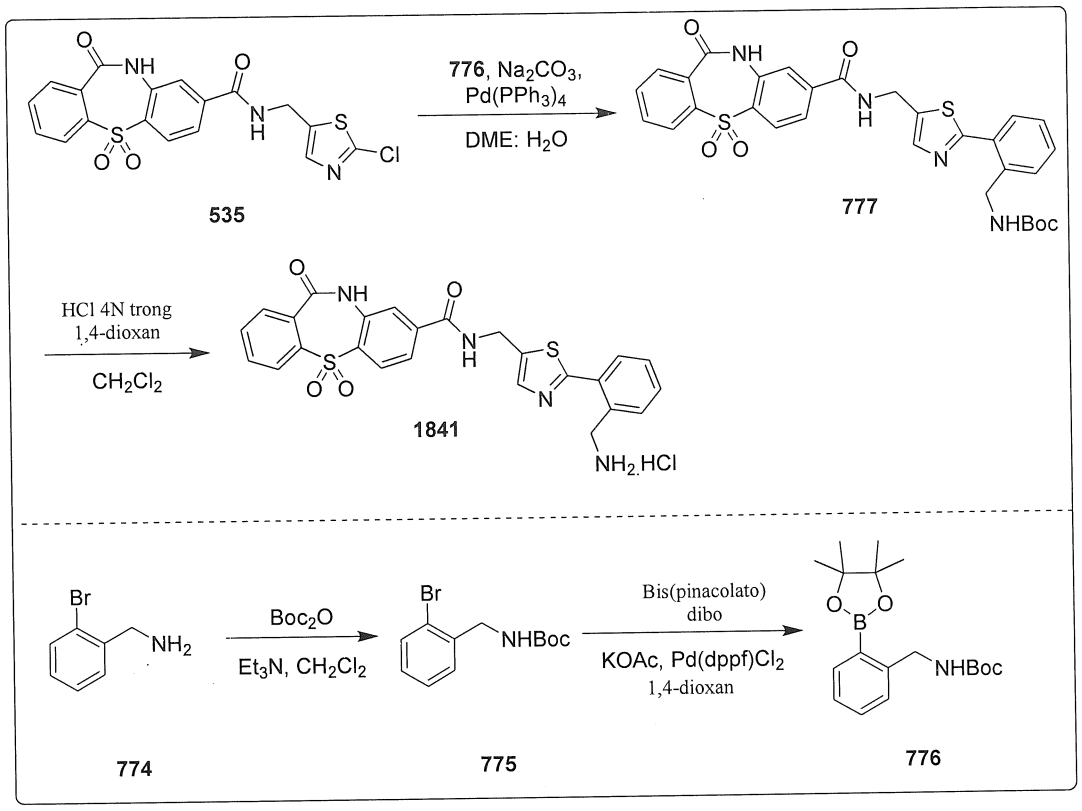
Tổng hợp *tert*-butyl (2-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) phenetyl) carbamat (772): Bổ sung bispinacolato dibo (556 mg, 2,20 mmol), kali axetat (686 mg, 7,00 mmol) RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **771** (600 mg, 2,00 mmol) trong 1, 4-dioxan (20 mL) trong môi trường khí trơ và sục khí argon trong 30 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,20 mmol) và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất **772** (600 mg). **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8); **LC-MS:** 66,71%; 248,1 (M^++1) (Des Boc); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,17 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *tert*-butyl (2-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenetyl) carbamat (773): Bổ sung hợp chất **772** (300 mg, 0,86 mmol), natri cacbonat (128 mg, 1,21 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (150 mg, 0,34 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (4:1, 10 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 30 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,034 mmol)

và gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **773** (60 mg, 28%) dưới dạng xirô màu nâu. **TLC**: 2% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,52 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 5H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,83 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,14 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); **LC-MS:** 97,49%; 619,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,55 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(2-(2-aminoetyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1842): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **773** (60 mg, 0,097 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được rửa bằng EtOAc (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **1842** (35 mg, 65%; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,54 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H), 7,94-7,82 (m, 8H), 7,61 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 4,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H); **LC-MS:** 99,26%; 519,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 98,26%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,21 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1841



Tổng hợp *tert*-butyl (2-bromobenzyl) carbamat (775): Bổ sung trietylamin (2,29 mL, 16,13 mmol) và Boc-anhydrit (2,81 g, 12,89 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa (2-bromophenyl) metanamin **774** (2 g, 10,75 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 5% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **775** (2,8 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 20% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,8). **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 7,58 (dd, J = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,28 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H);

Tổng hợp *tert*-butyl (2-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) benzyl) carbamat (776): Bổ sung bispinacolato dibo (1,06 g, 4,18 mmol), kali axetat (1,03 g, 10,51 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 775 (1 g, 3,49 mmol) trong 1, 4-dioxan (20 mL) trong môi trường khí argon và sục khí argon trong 15 phút, bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (256 mg, 0,35 mmol) và gia nhiệt đến 100°C và khuấy

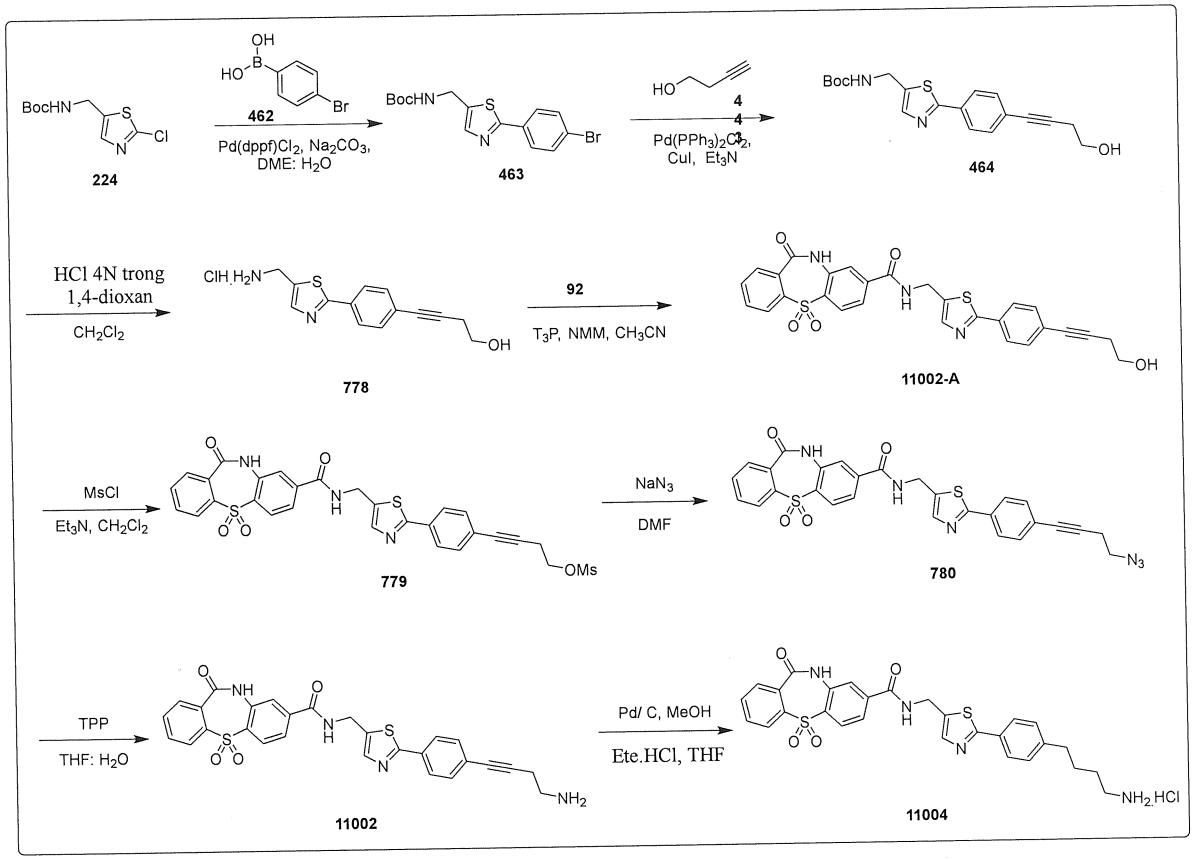
trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2-10% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất 776 (700 mg, 56%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. TLC: 2% EtOAc/ hexan (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 7,65 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,14 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (br d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (s, 12H); **LC-MS:** 74,04%; 332,3 (M^++1); cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 3,09 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *tert*-butyl (2-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzyl) carbamat (777): Bổ sung hợp chất **776** (200 mg, 0,55 mmol), natri cacbonat (147 mg, 1,38 mmol) trong ống bít kín ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit **535** (200 mg, 0,46 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 25 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút, bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (53,30 mg, 0,046 mmol) và sục trong môi trường khí argon trong 10 phút và gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhanh silicagel sử dụng 2-5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **777** (150 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **LC-MS:** 93,68%; 605,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,57 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(2-(aminometyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (1841): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **777** (150 mg, 0,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không

để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete (50 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1841** (65 g, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% EtOAc/ hexan (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 11,48 (br s, 1H), 9,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (br s, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,94-7,78 (m, 6H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 4,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H); **LC-MS:** 99,47%; 505,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 99,71%; (cột; X-select CSH-C18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,10 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 11002-A, 11002 & 11004



Tổng hợp 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl) but-3-yn-1-ol hydroclorua (778): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (5 mL) trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **464** (310 mg, 0,86 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi

bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được nghiền thành bột với EtOAc (5 mL), dietylete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **778** (280 mg, định lượng; muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **LC-MS:** 94,71%; 258,9 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 1,48 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11002-A): Bổ sung anhydrit vòng của axit 1-propylphosphonic (dung dịch nồng độ 50% trong EtOAc, 0,89 mL, 1,48 mmol), 4-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenyl) but-3-yn-1-ol hydroclorua (160 mg, 0,54 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **92** (150 mg, 0,49 mmol) trong CH_3CN (20 mL) trong môi trường khí argon; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel để thu được **11002-A** (130 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 11,47 (brs, 1H), 9,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 6H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,69 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H); **LC-MS**: 99,59%; 544,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,17 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,71%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,43 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 4-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) but-3-yn-1-yl metansulfonat (779): Bổ sung trietyl amin (0,2 mL, 2,39 mmol), metansulfonyl

clorua (0,11 mL, 1,43 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **11002-A** (650 mg, 1,19 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 75 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô **779** (800 mg) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,8); **LC-MS:** 52,47%; 622,0 (M^++1); 28,75%; 700,0 (M^++1) (Hợp chất được dimesyl hóa); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,38 phút, 2,53 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút);

Tổng hợp *N*-((2-(4-(4-azidobut-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (780): Bổ sung natri azit (100 mg, 1,54 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **779** (800 mg, 1,27 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **780** (400 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** 11,51 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,94 - 7,78 (m, 7H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,69 (br d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H);

Tổng hợp *N*-((2-(4-(4-aminobut-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11002): Bổ sung triphenyl phosphin (238 mg, 0,90 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **780** (430 mg, 0,75 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 45 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng; hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô

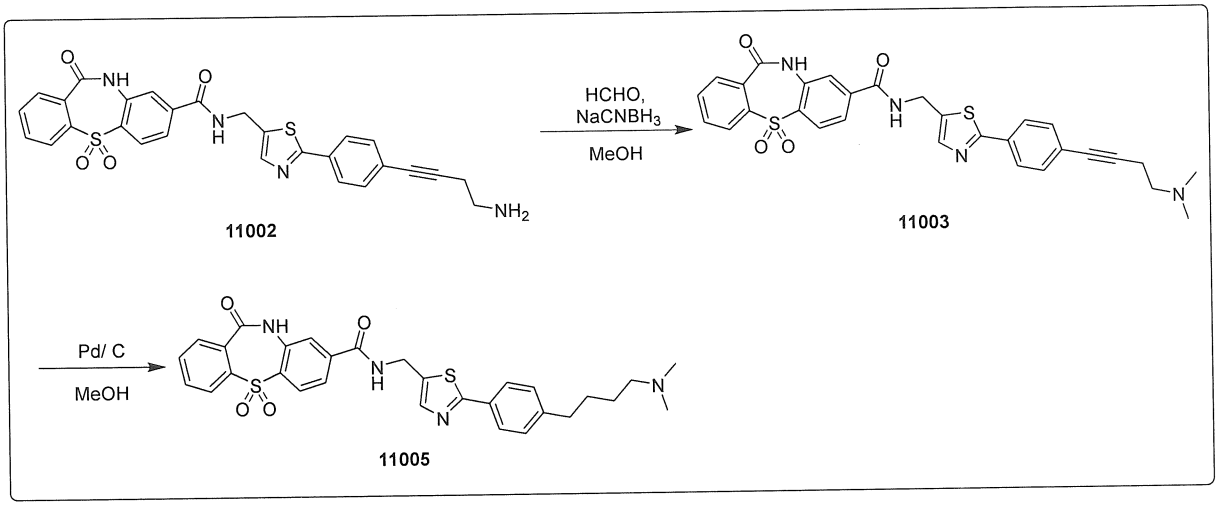
được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng NH_4OH: MeOH: **11002** (80 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:**10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,1); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 9,48 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (td, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 2H), 7,94-7,75 (m, 7H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,47 - 5,04 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H) 2,61 -2,50 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H);**LC-MS**: 96,45%; 543,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,99%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,10 phút. 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp muối *N*-((2-(4-(4-aminobutyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit hydroclorua (11004): Bổ sung 10% Pd/C (150 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **11002** (200 mg, 0,35 mmol) trong MeOH (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (250 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng NH_4OH: MeOH: CH_2Cl_2 (1: 1: 8) để thu được amin (25 mg, thô).

Amin thô trên đây (25 mg, thô) được hòa tan trong THF (10 mL) trong môi trường khí trơ, được bổ sung Et_2O.HCl (5 mL) ở nhiệt độ 0°C; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và chất thô được nghiền thành bột với EtOAc (5 mL), dietylete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **11004** (80 mg, 10% trong 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 11,51 (br s, 1H), 9,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,90 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 6H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,64 - 2,49 (m, 4H), 2,22 (s, 6H); **LC-MS:** 95,39%; 547,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,87 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 95,30%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,39 phút.

0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO : ACN).

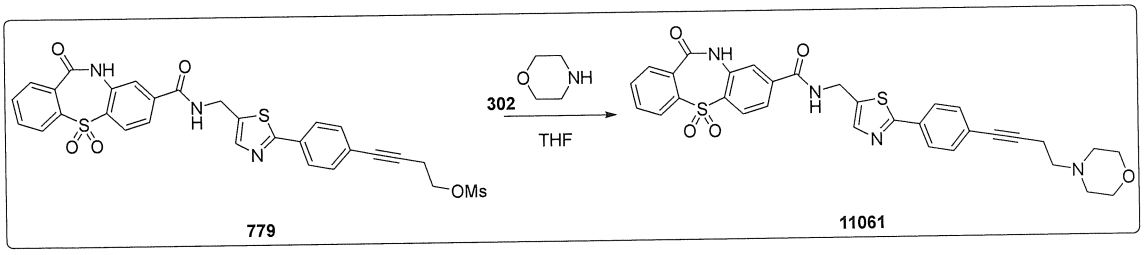
Tổng hợp 11003 & 11005



Tổng hợp *N*-((2-(4-(4-(dimetylamino) but-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11003): Bổ sung paraformaldehyt (60 mg, 2,02 mmol) và natri xyanoborohydrua (127 mg, 2,02 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **11002** (220 mg, 0,40 mmol) trong MeOH (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng NH_4OH: MeOH: CH_2Cl_2 (1: 1: 8) để thu được **11003** (140 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:**10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 11,50 (s, 1H), 9,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 4H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,67- 2,56 (m, 2H), 1,67-1,44 (m, 4H); **LC-MS:** 96,66%; 571,1 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 2,7 µm); RT 1,86 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,60%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,47 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO : ACN).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(4-(dimetylamino) butyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11005): Bổ sung 10% Pd/C (50 mg) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **11003** (140 mg, 0,24 mmol) trong MeOH (15 mL) trong môi trường khí trơ và khuấy trong môi trường khí hydro (áp suất bong bong khí) ở RT trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa giải bằng 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (200 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11005** (15 mg, 10%). **TLC:**10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 1150 (br s, 1H), 9,46 (br t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 6H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (br d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09 (s, 5H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H); **LC-MS:** 95,02%; 575,1 (M^++1); (Cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 2,7 µm); RT 1,89 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,0 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,71%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,02 phút. 5 mM NH_4OAc: ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

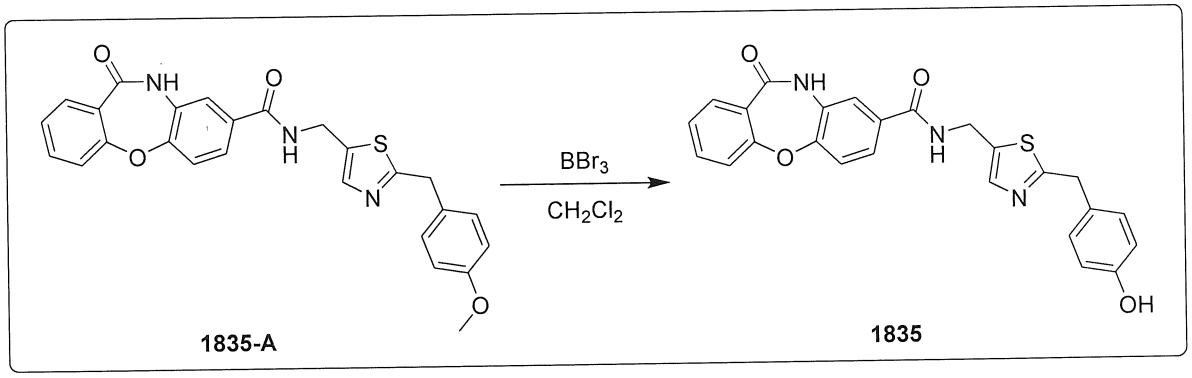
Tổng hợp 11061



Tổng hợp *N*-((2-(4-(4-morpholinobut-1-yn-1-yl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamit 5, 5-dioxit (11061): Bổ sung morpholin 302 (0,23 mL, 2,65 mmol) trong ống bít kín ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(4-(5-((5, 5-dioxido-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo b, f] [1, 4] thiazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenyl) but-3-yn-1-yl metansulfonat 779 (330 mg, thô) trong THF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo

dõi bằng TLC và LCMS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1-5% MeOH/ CH_2Cl_2 sau đó nghiền thành bột với axetonitril (2 x 2 mL) để thu được 11061 (30 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11,49 (br s, 1H), 9,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,93-7,79 (m, 7H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61-3,55 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 4H); LC-MS: 93,38%; 613,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,87 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 93,71%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,87 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O : DMSO).

Tổng hợp 1835

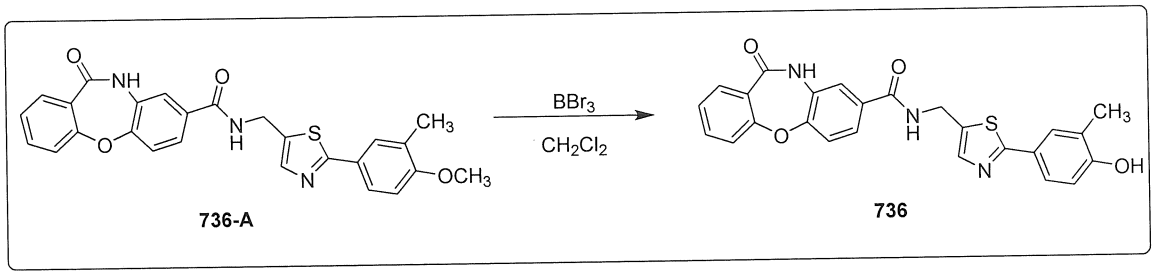


1835-A **1835**

Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxybenzyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1835): Bổ sung BBr_3 (0,06 mL, 0,63 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(4-metoxybenzyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **(1835-A)** (150 mg, 0,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% (100 mL). Chất rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được phần thô mà được nghiền

thành bột với EtOAc (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1835** (130 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,59 (s, 1H), 9,12-9,06 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H); **LC-MS:** 94,88%; 458,1 $(M+1)^+$; (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm,2,6 um); RT 2,38 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,47%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,77 phút. 0,05% TFA + 5% ACN : ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN : nước).

Tổng hợp 1736

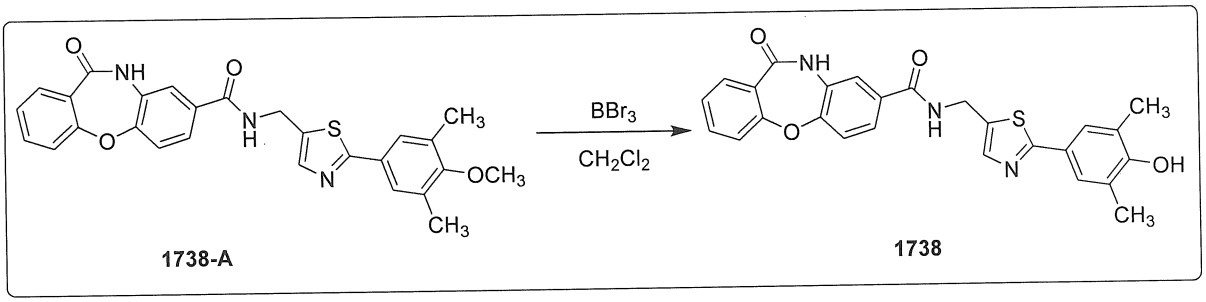


736-A **736**

Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxy-3-metylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1736): Bổ sung BBr_3 (0,048 mL, 0,50 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1736-A** (120 mg, 0,25 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL). Chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ nồng độ 10% (20 mL), nước (10 mL), *n*-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **1736** (110 mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,64 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,17 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 5H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H); **LC-MS:** 95,08%; 457,9 $(M^+ + 1)$; (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,19 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,99%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT

7,56 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

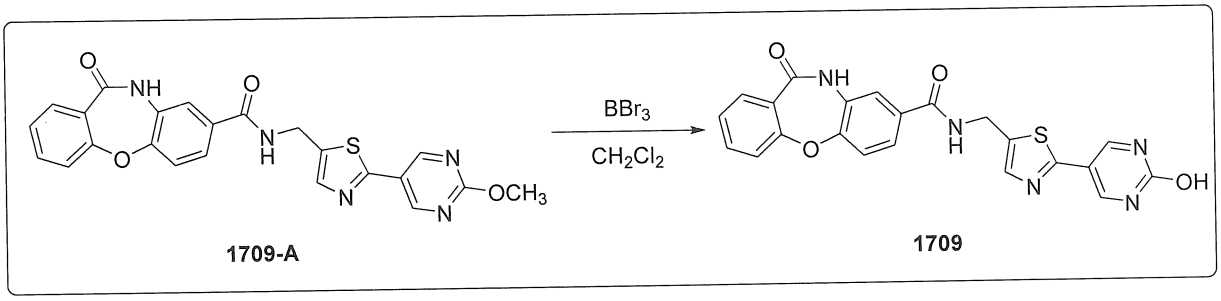
Tổng hợp 1738



1738-A 1738

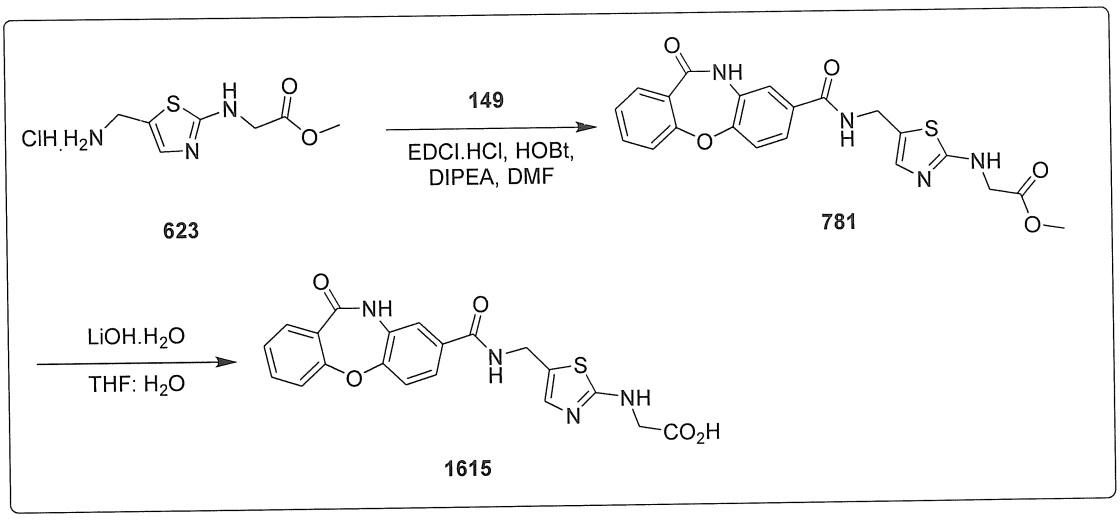
Tổng hợp *N*-((2-(4-hydroxy-3, 5-dimetylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1738): Bổ sung BBr_3 (62 mg, 0,24 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **1738-A** (120 mg, 0,24 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh đá (5 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng dung dịch natri cacbonat 10% chứa nước và trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được nghiền thành bột với MeOH (2 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1738** (100 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,1); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,64 (s, 1H), 9,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,74 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,45 (s, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H); **LC-MS:** 96,50%; 472,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,23 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,22%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,70 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1709



Tổng hợp *N*-((2-(2-hydroxypyrimidin-5-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1709): Bổ sung BBr_3 (0,10 mL, 1,08 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-(2-metoxypyrimidin-5-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **1709-A** (50 mg, 0,10 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL); để ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được làm dừng bằng nước lạnh đá (10 mL) và được khuấy trong 15 phút. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (5 mL) và nước (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được nghiền thành bột với MeOH (2 mL), dietyl ete (2 mL) và pentan (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1709** (35 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 12,42 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 97,71%; 445,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,84 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 94,09%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,87 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1615

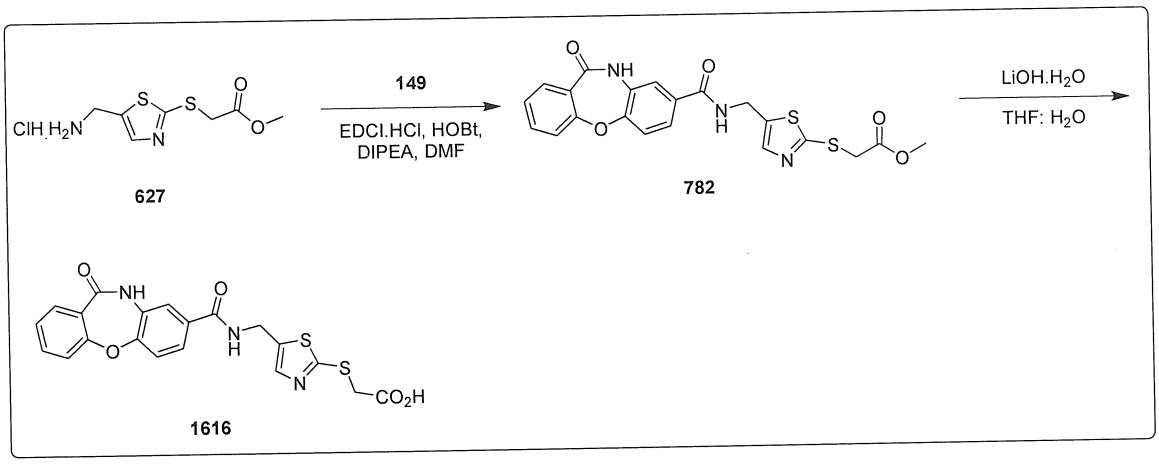


Tổng hợp metyl (5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) glyxinat (781): Bổ sung metyl (5-(aminometyl) thiazol-2-yl) glyxinat hydroclorua **623** (139 mg, 0,58 mmol), EDCI.HCl (212 mg, 1,17 mmol), HOBt (158 mg, 1,17 mmol) và diisopropyletylamin (0,5 mL, 2,94 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149** (150 mg, 0,58 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5-10% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **781** (72 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 500 MHz):** δ 10,61 (s, 1H), 8,97 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,49-7,25 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H).

Tổng hợp (5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) glyxin (1615): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (38,4 mg, 0,80 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **781** (70 mg, 0,16 mmol) trong THF: H_2O (1: 1, 10 mL) và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL), được rửa bằng EtOAc (2 x 25 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được nghiền thành bột với CH_3CN (2 mL), MeOH: CH_3CN (1:1, 1 mL), MeOH (1 mL) và được làm khô trong

chân không để thu được **1615** (30 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,60 (s, 1H), 8,95 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,51 (br s, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H); **LC-MS:** 93,23%; 424,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,86 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,86%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,54 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 1,0 mL/phút).

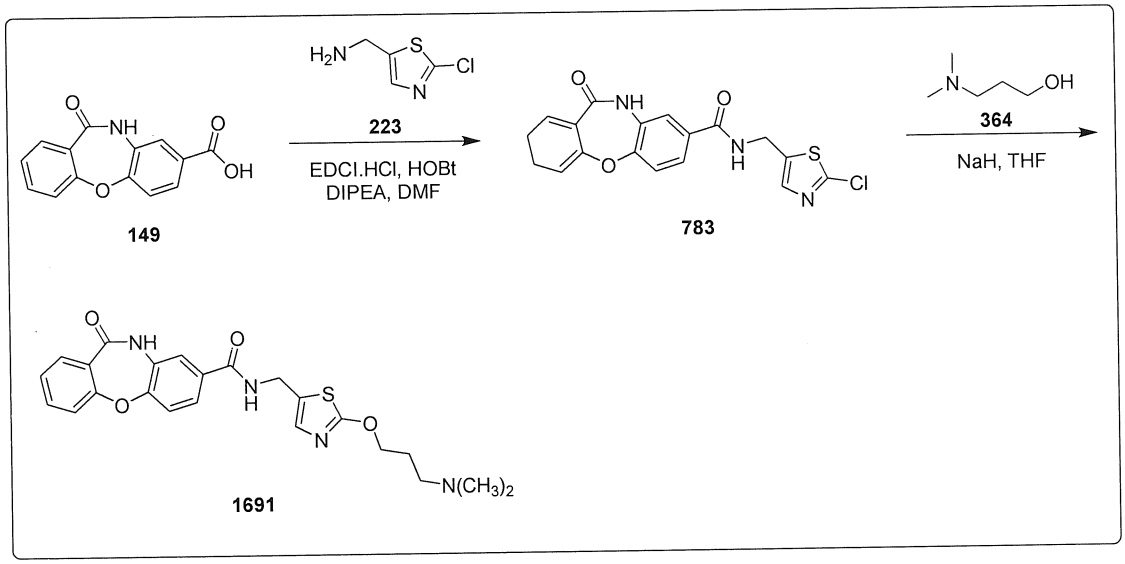
Tổng hợp 1616



Tổng hợp metyl 2-((5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4]oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetat (782): Bổ sung EDCI.HCl (224 mg, 1,18 mmol), HOBt (158 mg, 1,18 mmol) và diisopropyletylamin (0,30 mL, 1,81 mmol) và metyl 2-((5-(aminometyl) thiazol-2-yl) thio) axetat hydroclorua **627** (139 mg, 0,65 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149** (150 mg, 0,59 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL); chất rắn thu được được lọc, được nghiền thành bột với CH_3CN (2 mL), dietyl ete (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **782** (180 mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 500 MHz):** δ 10,60 (s, 1H), 9,13 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 4,52 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Tổng hợp axit 2-((5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) thio) axetic (1616): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (31,6 mg, 0,66 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **782** (150 mg, 0,33 mmol) trong THF: H_2O (5: 1, 6 mL) và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Độ pH của lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 4 N đến ~2. Chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng CH_3CN (5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1616** (90 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 12,98 (br s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H); **LC-MS:** 98,46%; 440,2 $(M-1)^+$; (cột; X-select C18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 2,64 phút. 5 mM NH_4OAc trong nước + ACN; 0,8 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,34%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µ); RT 7,27 phút. ACN : 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút; Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1691

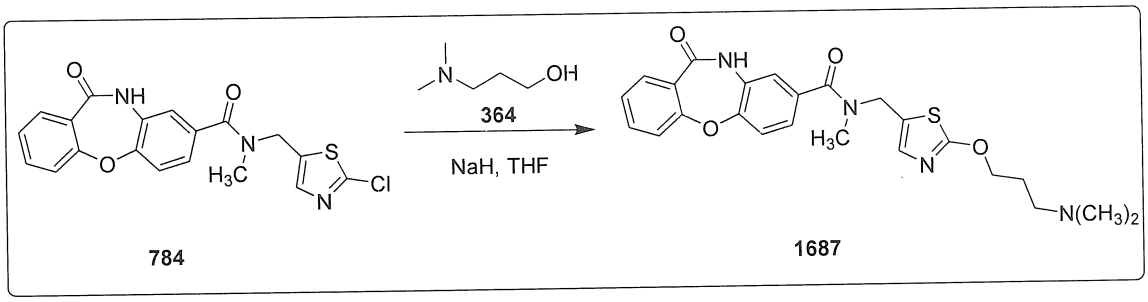


Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (783): Bổ sung hợp chất **223** (398 mg, 2,15 mmol), EDCI.HCl (561 mg, 2,94 mmol), HOBt (397 mg, 2,94 mmol) và diisopropyletylamin (1,75 mL, 9,80 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149**

(500 mg, 1,96 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL), được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **783** (390 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6 500 MHz):** δ 10,63 (s, 1H), 9,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H).

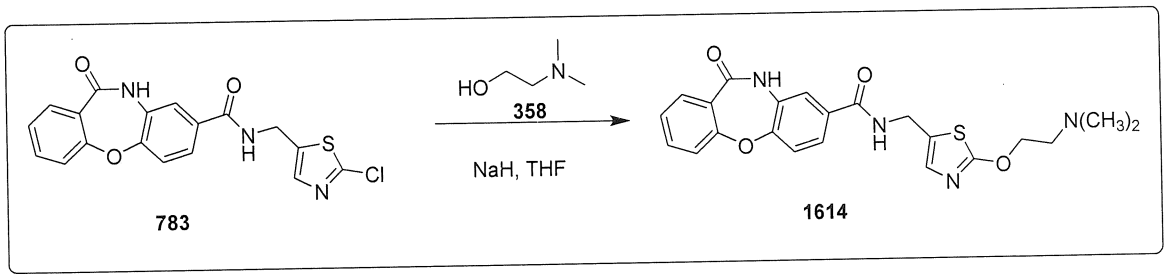
Tổng hợp *N*-((2-(3-(dimetylamino) propoxy) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1691): Bổ sung natri hydrua (60%, 39 mg, 1,62 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(dimetylamino) propan-1-ol **364** (0,11 mL, 0,97 mmol) trong THF (15 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 15 phút. Bổ sung hợp chất **783** (125 mg, 0,32 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1691** (15 mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,62 (br s, 1H), 9,07 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,32 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,88-1,79 (m, 2H); **LC-MS:** 95,08%; 453,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,73 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,73%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,64 phút. ACN : 0,05% TFA (trong nước); 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1687



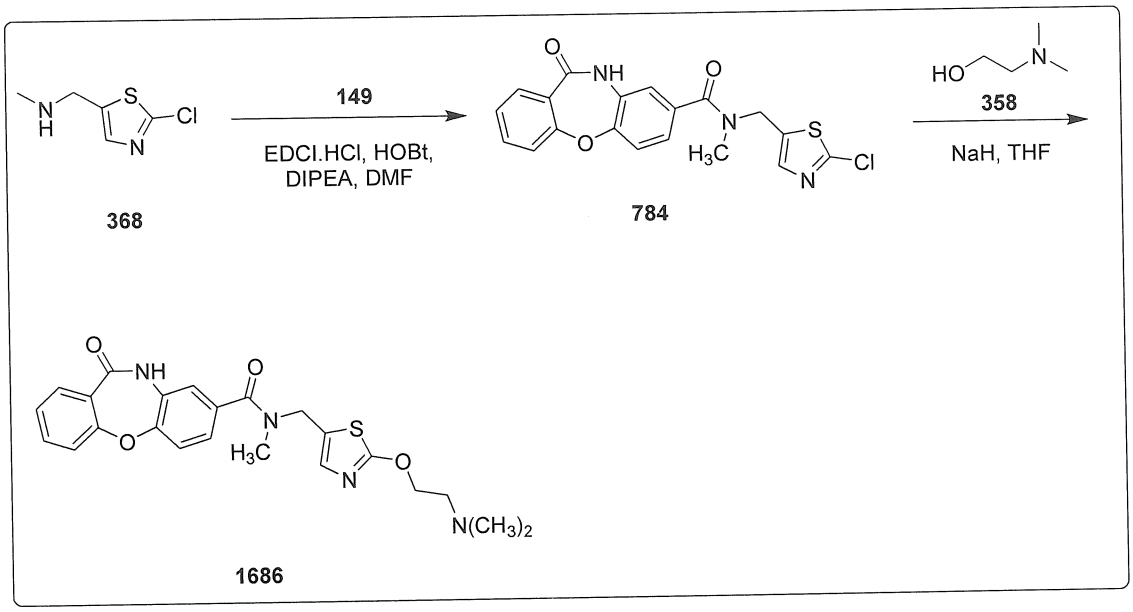
Tổng hợp *N*-((2-(3-(dimetylamino) propoxy) thiazol-5-yl) metyl)-*N*-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1687): Bổ sung natri hydrua (60%, 41 mg, 1,69 mmol) từng phần ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(dimetylamino) propan-1-ol **364** (0,14 mL, 1,12 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 10 phút. Bổ sung hợp chất **784** (150 mg, 0,37 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (0,5 mL) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1687** (75 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,56 (br s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 3H), 4,59 (br s, 2H), 4,35 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,30 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,88-1,81 (m, 2H); **LC-MS:** 97,53%; 467,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,75 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,51%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,80 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1614



Tổng hợp *N*-((2-(2-(dimetylamino) etoxy) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1614): Bổ sung natri hydrua (60%, 28 mg, 1,16 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-(dimetylamino) etan-1-ol **358** (70 mg, 0,77 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 10 phút. Bổ sung *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **783** (150 mg, 0,38 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh đá (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 và được tinh chế thêm bằng phương pháp tinh chế HPLC điều chế để thu được **1614** (35 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,64 (s, 1H), 9,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7. 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H); **LC-MS:** 99,24%; 439,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,95 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 98,60%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,65 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 1,0 mL/phút).

Tổng hợp 1686

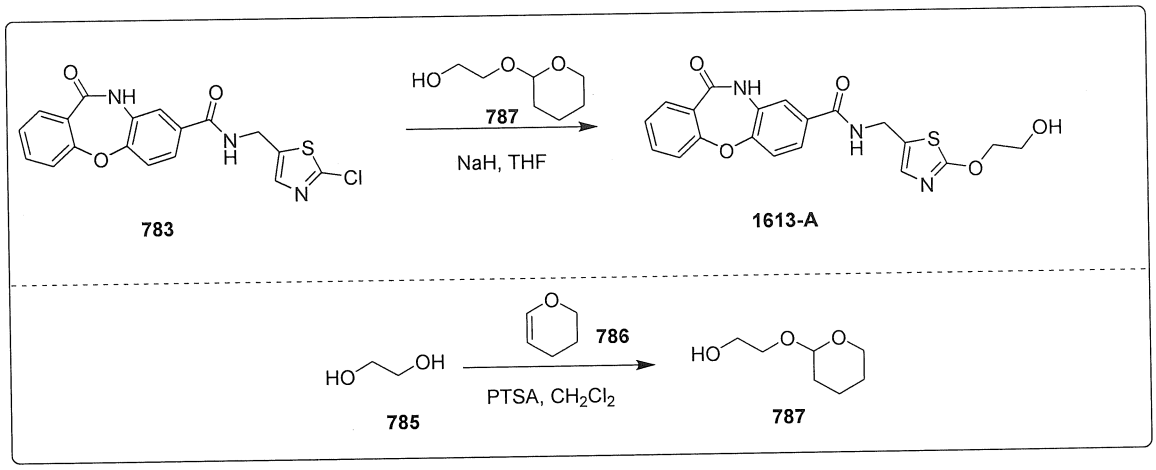


Tổng hợp *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-*N*-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (784): Bổ sung EDCI.HCl (570 mg, 3,15 mmol), HOBt (425 mg, 3,15 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149** (400 mg, 1,57 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 10 phút. Bổ sung hợp chất **368** (280 mg, 1,73 mmol) và diisopropyletylamin (0,8 mL, 4,72 mmol) ở RT vào dung dịch này và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (50 mL) và chất rắn thu được được lọc, được nghiền thành bột với CH_3CN: dietyl ete (1: 4, 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **784** (520 mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,56 (br s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,70 (br s, 2H), 2,89 (s, 3H).

Tổng hợp *N*-((2-(2-(dimetylamino) etoxy) thiazol-5-yl) metyl)-*N*-metyl-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1686): Bổ sung natri hydrua (60%, 41 mg, 1,69 mmol) từng phần ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa 2-(dimetylamino) etan-1-ol **358** (0,12 mL, 1,12 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 10 phút. Bổ sung hợp chất **784** (150 mg, 0,37 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (0,5 mL) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong

chân không để thu được phần thô. Hợp chất thô được tinh chế qua sắc ký cột nhôm oxit bazơ sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1686** (85 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,56 (br s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 3H), 4,59 (br s, 2H), 4,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H); **LC-MS:** 98,25%; 453,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,72 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,15%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,67 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 1,0 mL/phút).

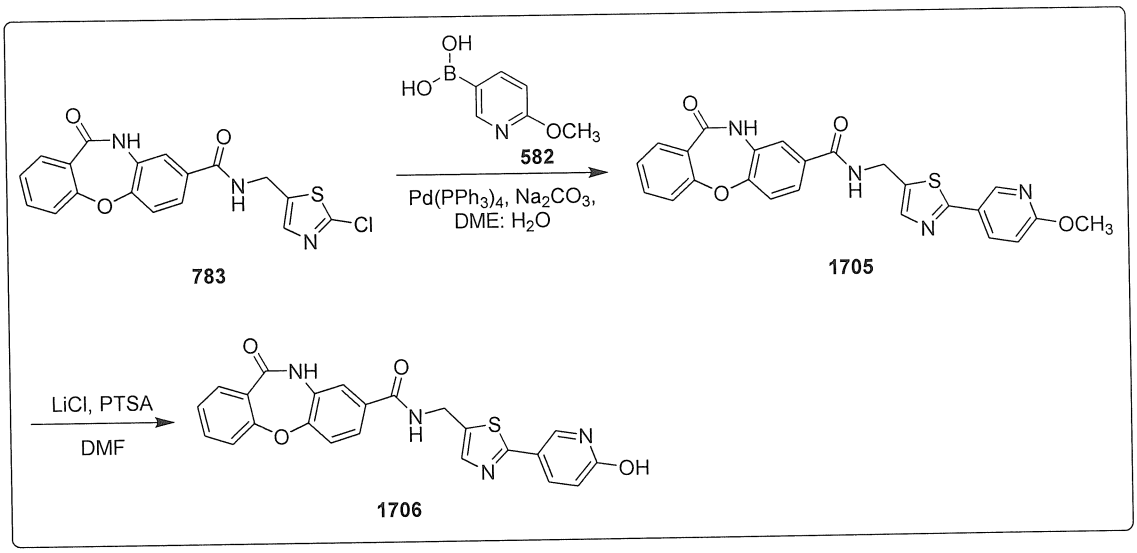
Tổng hợp 1613-A



Tổng hợp 2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) etan-1-ol (787): Bổ sung axit *p*-toluen sulfonic (3 g, 0,16 mmol) và 3, 4-dihydro-2*H*-pyran **786** (13,5 g, 0,16 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa etan-1, 2-diol **785** (20 g, 322,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (250 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (200 mL) và được rửa bằng nước (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 30% EtOAc/ hexan để thu được hợp chất **787** (6 g, 13%) dưới dạng xirô đặc không màu. **TLC:** 50% EtOAc/ hexan (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 4,74-4,53 (m, 1H), 3,98-3,61 (m, 5H), 3,59-3,48 (m, 1H), 1,91-1,68 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 5H).

Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) etoxy) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1613-A): Bổ sung natri hydrua (60%, 4,5 mg, 0,18 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **787** (19 mg, 0,12 mmol) trong THF (4 mL) trong môi trường khí argon và khuấy trong 30 phút. Bổ sung *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **783** (25 mg, 0,06 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch này; gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch axit xitric bão hòa (1 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không. Hợp chất thô được pha loãng bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (20 mL), dung dịch axit xitric bão hòa (3 mL) và chất chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô; mà được nghiền thành bột với CH_3OH (2 x 2 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1613-A** (12 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,62 (s, 1H), 9,09 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,91 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,68 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H); **LC-MS:** 96,28%; 412,0 (M^++1); (cột; X-Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 2,46 phút. NH4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,02%; (cột; X-select CSH C-18 (150 × 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,39 phút. 0,05% TFA (trong nước): ACN; 1,0 mL/phút).

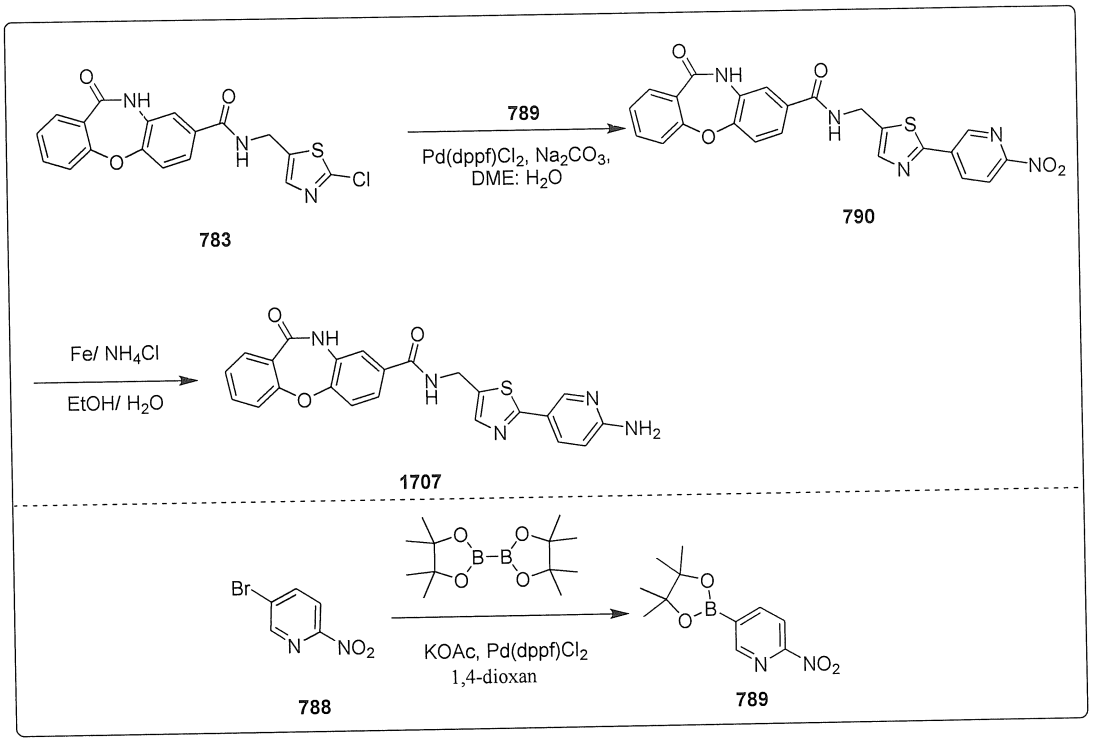
Tổng hợp 1705 và 1706



Tổng hợp *N*-((2-(6-metoxypyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1705): Bổ sung axit (6-metoxypyridin-3-yl) boronic **582** (143 mg, 0,93 mmol), natri cacbonat (244 mg, 2,31 mmol) trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **783** (300 mg, 0,77 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 10 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0,07 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-8% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1705** (160 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,65 (s, 1H), 9,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H); **LC-MS:** 98,15%; 459,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,26 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,44%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,52 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(6-hydroxypyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1706): Bổ sung lithi clorua (46 mg, 1,08 mmol), axit *p*-toluensulfonic (215 mg, 1,08 mmol) ở RT trong ống bít kín vào dung dịch đang khuấy chứa **1705** (100 mg, 0,21 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và chất kết tủa được lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong EtOAc (10 mL), được khuấy trong 5 giờ, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1706** (40 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 11,72 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 9,18 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,2 Hz, 2H); **LC-MS:** 94,14%; 445,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,90 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 93,67%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,06 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1707



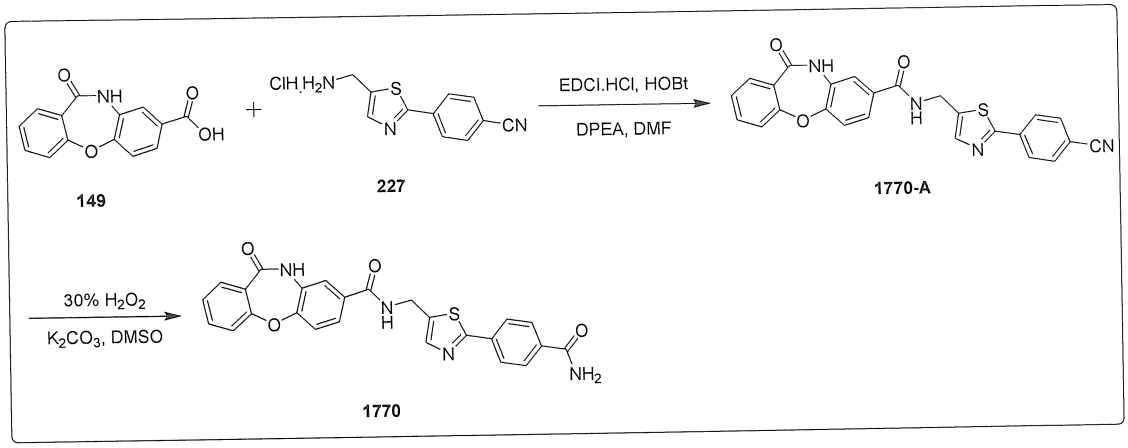
Tổng hợp 2-nitro-5-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) pyridin (789): Bổ sung bispinacolato dibo (1,9 g, 7,42 mmol), kali axetat (1,45 g, 14,85 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-2-nitropyridin **788** (1 g, 4,95 mmol) trong 1, 4-dioxan (20 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút; bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (362 mg, 0,49 mmol) vào dung dịch này và sục trong môi trường khí argon trong 5 phút, gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần cặn được nghiền thành bột với dietylete (20 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất **789** (980 mg, thô) dưới dạng chất rắn dính màu nâu. **TLC:** 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2);

Tổng hợp *N*-((2-(6-nitropyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (790): Bổ sung 2-nitro-5-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) pyridin **789** (600 mg, thô) và natri cacbonat (248 mg, 2,33 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit **783** (300 mg, 0,77 mmol) trong 1, 2-dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 20 mL) trong môi trường khí trơ và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0,07 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng

được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **790** (200 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,3). **LC-MS**: 47,25 %; 474,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,249 phút. 0,025% TFA trong nước+ 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(6-aminopyridin-3-yl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1707): Bổ sung bột sắt (118 mg, 2,11 mmol), amoni clorua (113 mg, 2,11 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **790** (100 mg, 0,21 mmol) trong EtOH: H_2O (1: 1, 10 mL) trong môi trường khí trơ; gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (30 mL). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2, được nghiền thành bột với EtOAc (10 mL), MeOH (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1707** (20 mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 10,63 (s, 1H), 9,17 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,71-7,59 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 6,53-6,47 (m, 3H), 4,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS**: 98,86%; 444,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,76 phút. 0,025% TFA trong nước+ 5% ACN: ACN +5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 96,35%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,61 phút. 5% ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1770, 1770-A

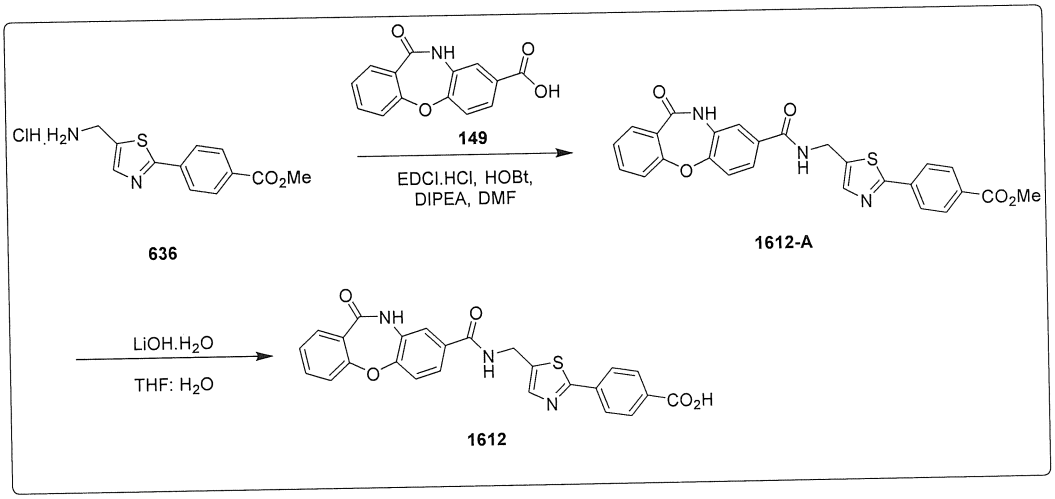


Tổng hợp *N*-((2-(4-xyanophenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1770-A): Bổ sung EDCI.HCl (168 mg, 0,88 mmol), HOBt (119 mg, 0,88 mmol), 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) benzonitril hydroclorua **227** (148 mg, 0,58 mmol) và diisopropyletylamin (0,32 mL, 1,76 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa **149** (150 mg, 0,58 mmol) trong DMF (7,5 mL) trong môi trường khí trơ; được để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **1770-A** (120 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (*Rf*: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz):** δ 10,65 (s, 1H), 9,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,97-7,88 (m, 3H), 7,78 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); **LC-MS:** 99,16%; 453,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,35 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). **HPLC (độ tinh khiết):** 98,94%; (cột; X-Select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 8,92 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước): 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp *N*-((2-(4-carbamoylphenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (1770): Bổ sung kali cacbonat (122 mg, 0,88 mmol), 30% hydro peroxit (0,16 mL, 1,41 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào

dung dịch đang khuấy chứa **1770-A** (80 mg, 0,17 mmol) trong DMSO (3 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá và chất rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng MeOH: EtOAc (1: 1, 20 mL). Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 50% *n*-pentan/ dietylete (10 mL) và được khuấy trong 16 giờ, dung môi được lắng gạn và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được **1770** (25 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)**: δ 10,62 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,96-7,94 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 4,67 (s, 2H); **LC-MS**: 99,24%; 471,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,96 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,45%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,96 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN: nước).

Tổng hợp 1612-A & 1612

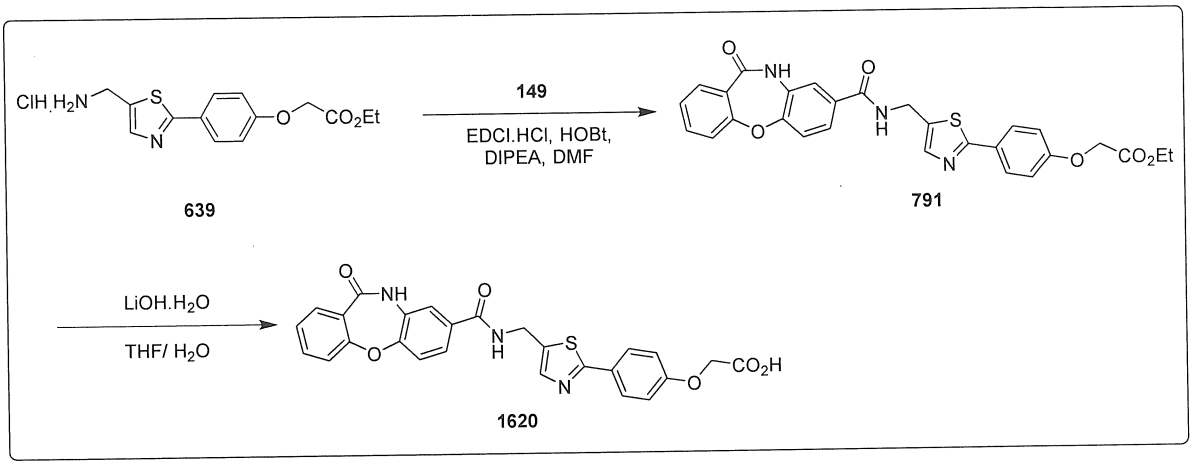


Tổng hợp metyl 4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoat (1612-A): Bổ sung EDCI.HCl (167 mg, 0,88 mmol), HOBt (119 mg, 0,88 mmol), metyl 4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) benzoat hydroclorua **636** (183 mg, 0,64 mmol) và diisopropyletylamin (0,50 mL, 2,94 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149** (150 mg, 0,58

mmol) trong DMF (6 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được khuấy trong 10 phút. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **1612-A** (160 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,64 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H); **LC-MS:** 97,06%; 485,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,45 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,26%; (cột; X-select CSH C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 9,55 phút. ACN + 0,5% TFA (trong nước): 0,5% TFA (trong nước) + ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp axit 4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzoic (1612): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (11 mg, 0,24 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa **1612-A** (60 mg, 0,12 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 5 mL) và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (10 mL) và độ pH được điều chỉnh bằng HCl 2 N đến ~4. Chất rắn đã kết tủa được lọc được rửa bằng nước (20 mL) dietyl ete (5 mL), *n*-pentan (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được **1612** (50 mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):** δ 13,12 (br s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,02-7,99 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS:** 96,31%; 472,0 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,21 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 96,41%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,86 phút. ACN + 5% 0,5% TFA (trong nước): 0,5% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 1620

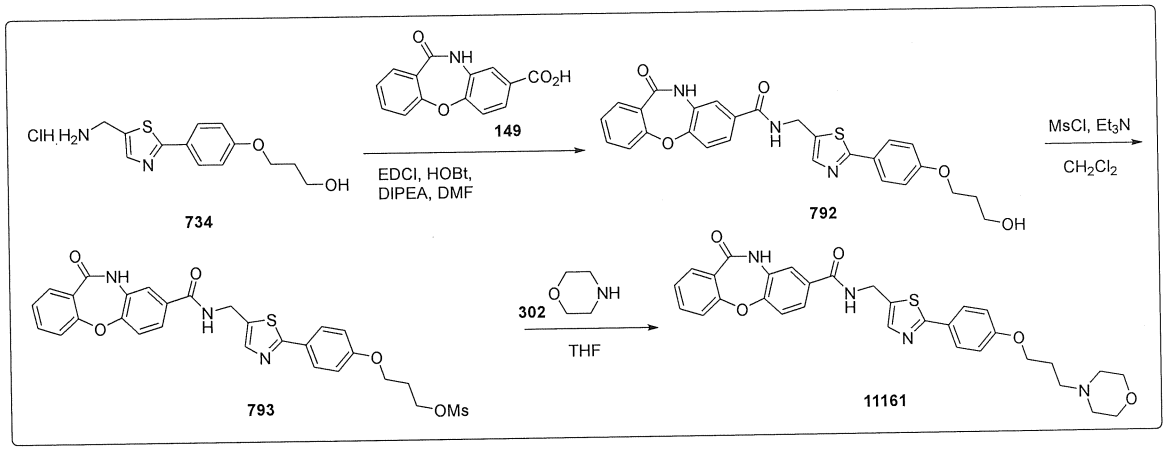


Tổng hợp etyl 2-(4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo[*b*, *f*][1,4]oxazepin-8-carboxamido)metyl)thiazol-2-yl)phenoxy)axetat (791): Bổ sung etyl 2-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetat hydroclorua **639** (96 mg, 0,29 mmol), EDCI.HCl (84 mg, 0,44 mmol), HOBt (60 mg, 0,44 mmol), và diisopropyletylamin (0,27 mL, 1,47 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **149** (75 mg, 0,29 mmol) trong DMF (5 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh đá (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 3% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất **791** (60 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); **^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 10,63 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Tổng hợp axit 2-(4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) axetic (1620): Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (24 mg, 0,56 mmol) ở RT vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất **791** (60 mg, 0,11 mmol) trong THF: H_2O (4: 1, 6 mL) và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại

bỏ trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và độ pH được axit hóa bằng HCl 2 N đến ~6. Chất rắn đã kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được **1620** (50 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. **TLC:** 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz):** δ 13,05 (br s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H); **LC-MS:** 98,03%; 501,9 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 2,11 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,39%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 7,71 phút; ACN + 0,5% TFA (trong nước): 0,5% TFA (trong nước) : 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Tổng hợp 11161



Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-hydroxypropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (792): Bổ sung 3-(4-(5-(aminometyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propan-1-ol hydroclorua 734 (1,3 g, 4,33 mmol), EDCI.HCl (1,13 g, 5,9 mmol), HOBt (797 mg, 5,9 mmol) sau đó là diisopropyletylamin (3,43 mL, 19,68 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa axit 11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] oxazepin-8-carboxylic 149 (1 g, 3,94 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LCMS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh đá (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ

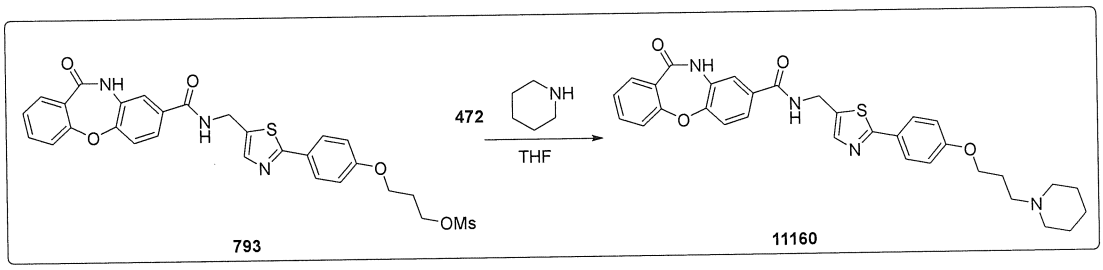
kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế thông qua sắc ký cột sử dụng 1-5% MeOH/ CH_2Cl_2 sau đó là nghiền thành bột với 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) để thu được hợp chất 792 (800 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,5); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10,64 (s, 1H), 9,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,55 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H); LC-MS: 95,30%; 502,2 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,49 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp 3-(4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat (793): Bổ sung trietylamin (0,33 mL, 2,39 mmol) sau đó là metansulfonyl clorua (0,1 mL, 1,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 792 (200 mg, 0,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 793 (250 mg) dưới dạng xirô nhớt màu nâu. Nguyên liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,6); LC-MS: 46,00%; 580,1 (M^++1); (cột; Kinetex EVO C-18 (50 x 3,0 mm, 2,6 um); RT 2,85 phút. 2,5 mM NH_4OOCH trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 2,5 mM NH_4OOCH trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-morpholinopropoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [b, f] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (11161): Bổ sung morpholin (0,11 mL, 1,29 mmol) trong ống bít kín ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 793 (180 mg, thô) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và LCMS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha

loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 2-10% MeOH/ CH_2Cl_2 sau đó là nghiền thành bột với 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 2 mL) để thu được 11161 (80 mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10,64 (s, 1H), 9,19 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,44-2,33 (m, 6H), 1,91-1,85 (m, 2H); LC-MS: 92,40%; 571,2 (M^++1); (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,85 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); HPLC (độ tinh khiết): 94,04%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,75 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN : H_2O : DMSO).

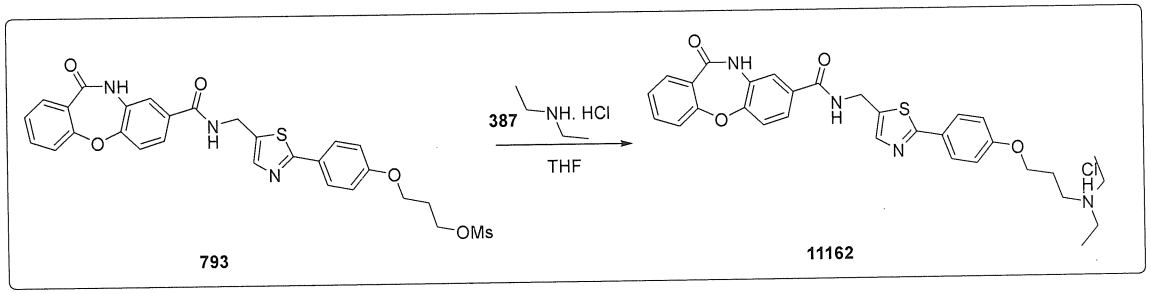
Tổng hợp 11160



Tổng hợp 11-oxo-*N*-((2-(4-(3-(piperidin-1-yl) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit (11160): Bổ sung piperidin **472** (0,21 mL, 2,15 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat **793** (250 mg, 0,43 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (50 mL), và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 1-6% MeOH/ CH_2Cl_2 mà được nghiền thành bột thêm với 10% MeOH/CH_2Cl_2 (2 x 5

mL) để thu được **11160** (90 mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 10% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,3); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,65 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,92-2,62 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 2H); **LC-MS:** 99,16%; 569,3 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,87 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 99,01%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 6,03 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: DMSO: ACN).

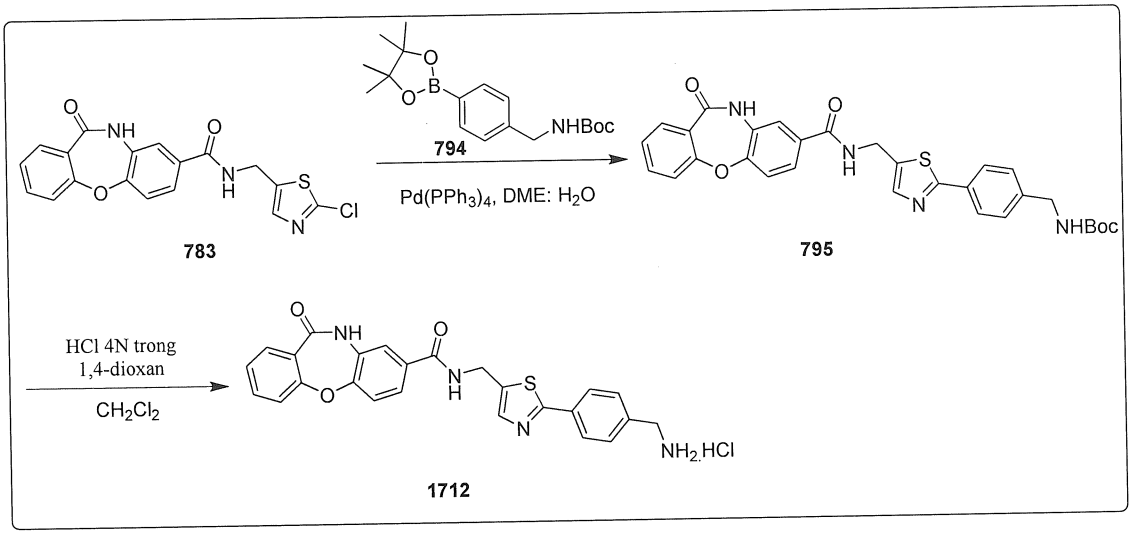
Tổng hợp 11162



Tổng hợp *N*-((2-(4-(3-(dietylamino) propoxy) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit hydroclorua (11162): Bổ sung dietylamin hydroclorua **387** (1 mL, 1,04 mmol) ở RT trong môi trường khí trơ vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) phenoxy) propyl metansulfonat **793** (200 mg, 0,34 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 16 giờ trong ống bít kín. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 5% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được **11162** (80 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. **TLC:** 5% MeOH/CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 10,65 (s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 9,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20-3,11 (m, 6H), 2,12 (br s, 2H), 1,21 (br s, 6H); **LC-MS:** 95,66%;

557,1 (M^++1); (cột; Ascentis Express C-18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,97 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút); **HPLC (độ tinh khiết):** 97,95%; (cột; X-Select CSH-C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,94 phút. 0,05% TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0,05% TFA; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: H_2O: ACN).

Tổng hợp 1712



Tổng hợp *tert*-butyl (4-(5-((11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamido) metyl) thiazol-2-yl) benzyl) carbamat (795): Bổ sung *tert*-butyl (4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) benzyl) carbamat 794 (259 mg, 0,77 mmol), natri cacbonat (144 mg, 1,36 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-((2-clothiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit 783 (150 mg, 0,38 mmol) trong 1, 2 dimetoxy etan: H_2O (4: 1, 6 mL) và sục trong môi trường khí argon trong 15 phút. Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) ở RT vào dung dịch này; gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được tinh chế qua sắc ký cột silicagel sử dụng 4% MeOH/ CH_2Cl_2 để thu được hợp chất 795 (150 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,4); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 9,35 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 4H), 4,79 (d, J = 5,5 Hz, 2H),

4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H); LC-MS: 94,24%; 557,1 (M^++1); (cột; X Select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 2,5 µm); RT 3,19 phút. NH_4OOCH 2,5 mM trong nước + 5% ACN: ACN + 5% NH_4OOCH 2,5 mM trong nước, 0,8 mL/phút).

Tổng hợp *N*-((2-(4-(aminometyl) phenyl) thiazol-5-yl) metyl)-11-oxo-10, 11-dihydrodibenzo [*b*, *f*] [1, 4] oxazepin-8-carboxamit hydroclorua (1712): Bổ sung HCl 4 N trong 1, 4-dioxan (1,5 mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 795 (150 mg, 0,26 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) trong môi trường khí trơ; để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được phần thô. Phần thô được rửa bằng CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) và được làm khô trong chân không để thu được 1712 (95 mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f: 0,2); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,67 (s, 1H), 9,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40 (br s, 3 H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 5,7 Hz, 2H); LC-MS: 99,11%; 457,0 (M^++1);. (cột; Ascentis Express C18, (50 × 3,0 mm, 2,7 µm); RT 1,79 phút. 0,025% TFA trong nước + 5% ACN: ACN + 5% 0,025% TFA trong nước, 1,2 mL/phút). HPLC (độ tinh khiết): 98,28%; (cột; Zorbax SB C-18 (150 x 4,6 mm, 3,5 µm); RT 5,61 phút. ACN + 5% 0,05% TFA (trong nước): 0,05% TFA (trong nước) + 5% ACN; 1,0 mL/phút, Chất pha loãng: ACN: nước).

Ví dụ 2: Thử nghiệm xác định ảnh hưởng của hoạt tính của hợp chất đến sự sản xuất virut và sự sống sót của các tế bào AD38

Các tế bào AD38 sinh trưởng trong bình 175 cm chứa "Môi trường sinh trưởng" (DMEM/F12 (1:1) (cat# SH30023.01, Hyclone, 1X Pen/step (cat#: 30-002-CL, Mediatech, Inc), 10% FBS (cat#: 101, Tissue Culture Biologics), 250 µg/mL G418 (cat#: 30-234-CR, Mediatech, Inc), 1 µg/mL Tetraxyclin (cat#: T3325, Teknova)) được tách ra bằng 0,25% trypsin. Sau đó, bổ sung "môi trường xử lý" không có tetraxyclin (15 mL DMEM/F12 (1:1) (cat# SH30023.01, Hyclone, 1x Pen/step (cat#: 30-002-CL, Mediatech, Inc), với 2% FBS, hệ Tet đã được phê chuẩn (cat#: 631106, Clontech) vào hỗn hợp và quay ở tốc độ 1300 vòng/phút trong 5 phút. Sau đó, các tế bào đã được vê viên được tái tạo huyền phù/được rửa bằng 50 mL 1X

PBS 2 lần và 10 mL môi trường xử lý một lần. Sau đó, các tế bào AD38 được tái tạo huyền phù với 10 mL môi trường xử lý và được đếm. Các lỗ của đĩa vi chuẩn độ NUNC 96 lỗ phủ colagen được gieo ở mật độ 50.000/lỗ trong 180 µL môi trường xử lý, và 20 µL môi trường xử lý có bổ sung 10% DMSO (Đối chứng) hoặc dung dịch 10X của hợp chất trong 10% DMSO. Các đĩa được ủ trong 6 ngày ở nhiệt độ 37°C.

Tải lượng virut sản xuất được được thử nghiệm bằng PCR định lượng đối với trình tự lõi. Nói một cách ngắn gọn, 5 µL dịch nổi bề mặt đã được làm trong được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng PCR chứa đoạn mồi xuôi HBV-f 5'-CTGTGCCTTGGGTGGCTTT-3', đoạn mồi ngược HBV-r 5'-AAGGAAAGAAGTCAGAAGGCAAAA-3' và mẫu dò HBV TaqMan™ Probes huỳnh quang 5′-FAM/AGCTCCAAA/ZEN/TTCTTTATAAGGGTCGATGTCCATG /3IABkFQ -3′ trong Quanta Biosciences PerfeCTa® qPCR Toughmix®, và sau đó trên Applied Biosystems VIIA7 trong thể tích cuối cùng bằng 20 µL. Hỗn hợp PCR được ủ ở nhiệt độ 45°C trong 5 phút, sau đó 95°C trong 10 phút, sau đó là 40 chu kỳ 10 giây ở nhiệt độ 95°C và 20 giây ở nhiệt độ 60°C. Tải lượng virut được định lượng so với các mẫu chuẩn đã biết bằng cách sử dụng phần mềm ViiA™ 7. Tải lượng virut trong dịch nổi bề mặt từ các lỗ có các tế bào đã được xử lý được so sánh với tải lượng virut trong dịch nổi bề mặt từ các lỗ đối chứng DMSO (≥ 3 cho mỗi đĩa).

Vào cuối khoảng thời gian xử lý hợp chất, độ sống sót tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng protocol Promega CellTiter-Glo. Tất cả dịch nổi bề mặt đều được loại bỏ khỏi đĩa vi chuẩn độ có 96 lỗ đã được xử lý trước đó, và 50 µL môi trường xử lý không có Tetraxyclin (DMEM/F12 (1:1), 1x Pen/bước (cat#: 30-002-CL, Mediatech, Inc), với 2% FBS, hệ Tet đã được phê chuẩn (cat#: 631106, Clontech), và 1% DMSO được bổ sung trở lại mỗi lỗ. Sau đó, 50 µL nữa của dung dịch chất phản ứng CellTiter-Glo (Promega, G7573) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và các lượng chứa được trộn trong 2 phút trên máy lắc quỹ đạo để kích thích sự làm tan tế bào. Sau công đoạn này là công đoạn ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút để làm ổn định tín hiệu huỳnh quang. Huỳnh quang được ghi trong 0,2 giây cho mỗi lỗ trên máy đọc đĩa đa chế độ Tecan (Infinite M1000 pro). Tín hiệu huỳnh quang từ mỗi lỗ được chuẩn hóa so với tín hiệu huỳnh quang của các lỗ đối chứng (DMSO) chưa được xử lý.

Tất cả kết quả đều được báo cáo dưới dạng phần trăm độ sống sót (trong đó các đối chứng là 100%).

Bảng 5 – Hợp chất và hoạt tính sinh học

Ví dụ	Tải lượng virut AD38 (%) (VL với hợp chất/VL trong đối chứng DMSO) ở 10 µM	Kết quả chuẩn hóa độ sống sót AD38 (hợp chất/DMSO %) ở 10 µM
1425	0,6	100
1432	21,8	101
1473	26,5	79
1496	9,6	57
1424	0,5	97
1431	5,5	103
1421	1,3	104
1525	0,2	104
1528	0,8	76
1526	0,8	94
1535	0,8	84
1546	2,2	97
1541	3,7	98
1544	2,6	88
1551	0,4	99
1557	0,6	98
1558	0,5	106
1548	0,4	97
1552	0,4	102
1559	0,7	87
1529	2,0	97
1553	0,5	107
1562	0,9	97
1549	106,2	105
1556	1,6	105
1594	0,9	105
1592	1,3	99
1561	10,3	96
1566	0,6	95
1555	1,0	89
1595	0,3	109
1550	4,0	96
1584	1,4	101
1585	64,1	96
1589	80,0	98
1581	34,4	93
1587	2,8	99
1590	6,2	95
1596	3,8	25
1598	1,4	97

1606	3,0	91
1611	1,4	100
1618	1,9	100
1586	27,9	83
1599-A	50,9	98
1604	0,9	82
1605	0,7	96
1607	52,8	98
1612-A	12,4	101
1617	2,2	101
1619	1,3	95
1620	41,9	103
1583	1,0	0
1599	5,9	61
1603	32,8	108
1608	12,4	98
1612	6,9	105
1616	105,0	103
1621	25,9	81
1624	0,8	98
1602	59,8	97
1614	8,5	98
1615	54,9	103
1626	2,7	99
1629	3,2	107
1580	104,3	102
1625	51,9	96
1648	9,9	95
1661	45,2	90
1627	6,0	63
1628	21,8	95
1636	76,9	95
1650	58,8	82
1679	1,1	94
1698	2,7	91
1613-A	11,5	95
1637	2,3	101
1686	58,4	102
1687	49,2	102
1691	77,1	89
1645	6,7	101
1645-B	77,8	100
1654	0,5	94
1660	86,8	102
1668	23,4	106
1694	61,1	91
1704	47,6	96
1732	18,8	100

1734	10,6	96
1645-A	0,3	98
1654-A	2,6	68
1680	15,0	94
1696	0,8	109
1664	0,6	99
1665	2,7	90
1673	3,2	105
1697	5,5	90
1703	3,1	93
1705	3,7	93
1712-1	5,2	97
1749	54,3	109
1752	29,8	98
1764	1,1	107
1770-A	29,8	100
1666	0,9	98
1670	0,9	102
1746	5,6	92
1747	3,0	95
1750	1,1	107
1753	2,4	97
1758	3,8	15
1760	6,4	94
1761	10,7	97
1766	1,3	98
1770	32,5	77
1675	2,3	115
1677-A	2,3	103
1695	22,9	102
1701	2,1	94
1702	5,3	102
1735	3,1	92
1736-A	14,1	97
1738-A	1,8	104
1751	2,8	18
1754	1,6	93
1755	0,4	93
1667	0,5	93
1710	39,9	96
1711	6,5	96
1714-A	49,2	106
1736	6,8	94
1737	7,2	112
1738	2,9	93
1763	12,9	93
1769	43,3	101
1772	7,1	109

1653	65,4	108
1671-A	0,7	111
1767	0,5	94
1669	13,1	104
1671	18,2	100
1677-B	2,4	89
1700	9,2	105
1706	57,5	103
1708	0,8	90
1709-A	29,5	106
1672	0,6	101
1674	0,3	121
1709	51,1	94
1768	0,4	94
1806-A	0,3	66
1707	10,7	88
1804-A	6,6	90
1805	0,6	97
1806	0,8	105
1804	0,5	103
1815	0,2	88
1814	0,9	92
1817	0,3	97
1826	11,8	91
1838	1,4	113
1819	0,5	118
1820	3,2	105
1831	3,8	112
1832	14,1	98
1911	0,4	111
1855	2,5	102
1905	0,3	109
1910	19,0	94
1913	68,1	111
1915	15,7	100
1842	46,5	109
1857	1,5	107
1861	5,9	94
1862	19,9	107
1863	9,4	106
1917	1,1	108
1839	6,6	96
1840	3,2	107
1856	1,3	96
1860	7,5	98
1866	2,9	98
1877	0,2	96
1878	1,0	103

1914	120,4	77
1821	0,5	102
1833	67,4	102
1858	0,7	103
1859	2,7	89
1864	3,0	93
1904	0,5	89
1816	0,2	82
1835-A	0,3	89
1865	1,0	94
1921	1,2	101
1935	0,7	112
1893	2,0	91
1907	0,5	85
1879-A	2,5	121
1942	3,0	106
1823-A	5,8	92
1835	12,3	94
1841	9,1	104
1879	7,2	104
1908	7,0	94
1916	15,5	103
1932	2,2	101
1974	15,3	103
1823	5,2	96
1920	48,8	85
1922	60,3	39
1930	23,8	91
1934	40,0	69
1936	13,5	94
1941	5,2	84
1975	1,0	63
1885-A	4,5	107
1909	1,3	95
1929	1,2	93
1931	8,5	97
1822	1,5	89
1951	1,8	101
1958	1,5	91
1971	7,0	87
1943	1,9	98
1944	2,5	93
1947	2,3	101
1949	2,9	99
1954	0,5	106
1957	1,5	94
1960	0,8	106
1880	6,7	104

1880-A	0,7	124
1886	1,5	106
1927	4,7	92
1959	5,0	92
1970	1,5	121
1993	0,5	96
1906	7,8	89
1992	5,0	89
11002-A	1,0	106
11016-A	6,7	103
11017-A	8,8	102
1952	0,8	106
1953	0,4	118
1956	2,3	88
11016	38,8	106
11017	21,0	86
11019	14,3	93
11019-A	1,0	95
1901-A	3,0	118
1901-B	69,4	108
1973	33,7	100
11004	5,5	94
11018	3,9	98
11018-A	0,6	104
11041	47,4	94
11042	0,8	109
1972	23,5	100
1981	0,2	105
11001	1,7	77
11002	0,9	90
11003	0,3	97
11007-A	0,9	75
11043	12,0	100
11044	5,1	124
1881	0,8	108
11006	1,3	97
11007	2,0	101
C38-02	0,5	94
11074	0,6	103
1995	16,3	103
11005	1,9	102
11032-A	12,9	110
11038	2,0	99
11067	2,5	99
11073	2,2	94
11078	45,7	96
1889	4,6	98
1995-A	2,4	107

11039	1,9	92
11040	1,9	104
11053	3,6	104
11079	3,3	102
11082	1,2	95
11083	0,8	62
1882	1,0	103
1990	4,1	98
11054	14,1	102
11055	4,0	94
11056	0,8	96
1988	1,3	103
1991	2,0	98
11048	1,2	103
11051	1,2	103
11057	1,0	101
11077	0,9	90
1989	2,5	90
1994	0,9	92
11046	0,9	100
11047	1,4	96
11050	0,7	96
11080	1,4	84
11084	9,7	91
11086	4,7	88
1998	3,7	99
11011	5,3	98
11045	0,6	94
11085	3,4	88
11087	7,1	103
11088	17,9	100
11093	4,6	102
11094	0,6	94
11102	0,5	93
11104-A	0,9	74
C20-01	1,5	98
C20-02	0,5	95
C38-01	1,3	99
1888	1,2	100
11028	5,2	92
11029	5,3	105
11063	1,2	102
11063-A	0,4	104
11091	1,3	89
11103	2,5	102
11104	9,4	97
11116	0,9	97
11131	2,0	88

1997	9,7	104
11026	5,5	100
11049	0,8	89
11063-B	5,4	95
11065	1,2	66
11066	0,4	104
11092	0,5	101
11099	3,9	90
11101	1,9	85
11118	1,9	95
11134	1,4	90
11135	1,8	91
11106	3,3	97
11106-A	3,6	90
11137	3,6	96
11148	0,3	98
11149	0,2	100
11032	51,7	103
11033	17,1	95
11064	4,1	85
11100	6,8	102
11150	0,4	100
11152	1,6	96
C51-01	0,4	99
C51-02	0,2	98
11105	1,6	95
11107-A	7,7	100
11112	4,0	100
11117-A	0,3	110
11142	0,8	87
11158	6,4	100
11160	17,7	104
11162	8,7	104
11182	0,7	104
1996	17,4	100
11061	0,9	95
11107	6,4	96
11108	11,2	95
11108-B	0,8	101
11113	4,9	92
11138	1,0	96
11139	5,5	104
11140	5,5	99
11161	1,7	104
C44-01	2,6	97

Tài liệu tham khảo

Tất cả các tài liệu công bố và patent đề cập trong bản mô tả này, kể cả các hạng mục được liệt kê dưới đây, đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích như thể mỗi tài liệu công bố hoặc patent riêng rẽ được kết hợp một cách cụ thể và riêng rẽ để tham khảo. Trong trường hợp có mâu thuẫn, đơn sáng chế này, kể cả các định nghĩa bất kỳ trong đó, sẽ có tính quyết định.

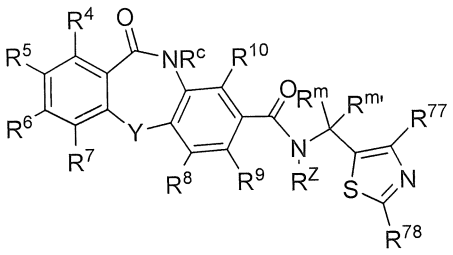
Các phương án tương đương

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế đã được bàn luận, phần mô tả trên đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm mục đích giới hạn. Nhiều biến thể của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi xem xét bản mô tả này. Phạm vi đầy đủ của sáng chế phải được xác định dựa vào các điểm yêu cầu bảo hộ, cùng với phạm vi đầy đủ của các phương án tương đương, và phần mô tả, cùng với các biến thể này.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các con số biểu thị lượng các thành phần, điều kiện phản ứng, và vân vân được sử dụng trong phần mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ được hiểu là được cải biến trong tất cả các trường hợp bởi thuật ngữ "khoảng". Do đó, trừ khi được nêu khác đi, các thông số bằng số được nêu trong phần mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm là các giá trị gần đúng mà có thể thay đổi tùy thuộc vào các tính chất mong muốn thu được bởi sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức:



trong đó:

Y được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_y$, trong đó y bằng 2;

R^Z là H;

mỗi $R^{m'}$ và R^m là H;

R^c là H;

R^{77} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, xyano, và C_{1-6}alkyl;

R^{78} được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_{1-6}alkyl, carboxy, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl; -NR'R''; phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}); benzyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}); heteroaryl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}); heteroaryl hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), X^2-R^{79}, và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79};

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $S(O)_w$ (trong đó w bằng 0, 1, hoặc 2), O, -C(O)- và NR';

R^{79} được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxyl, halogen, C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, dị vòng (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), -C(O)-NR'R'', -C

(=NH)-NR'R'', heteroaryl, phenyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy, C_{1-6}alkoxy, và C_{1-6}alkyl), C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, carboxy, NR'R'', -C(O)-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, -NR'-C(O)- C_{1-6}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và -NR'-$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2));

R^{73} được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, oxo, C_{1-6}alkyl, -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, dị vòng (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, oxo, NR'R', -C(O)-O-C_{1-6}alkyl, carboxy và C_{1-6}alkyl), -C(O)-NR'-C_{1-6}alkyl, -C (=NH)-NR'R'', heteroaryl, phenyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, carboxy, oxo, NR'R'', -C(O)-C_{1-6}alkyl, - C_{3-6}xycloalkyl, NR'-C(O)- C_{1-6}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-6}alkyl, -$S(O)_w$-C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), -$S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 1, 2 hoặc 3), -NR'-$S(O)_w$- C_{1-6}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), C(O)-NR'- C_{1-6}alkyl, C(O)-C_{1-3}alkylen-NR'-C(O)-O- C_{1-6}alkyl, X^2- R^{79}; và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79};

R' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, xyclopropyl, xyclobutyl, và propyl;

R'' được chọn, độc lập trong mỗi lần xuất hiện, từ H, metyl, etyl, propyl, (tùy ý được thế bằng hydroxyl), butyl (tùy ý được thế bằng hydroxyl), –C(O)-metyl và –C(O)-etyl, hoặc R' và R'' cùng với nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một, hai hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, NH_2, -C(O)-O-C_{1-3}alkyl, -C(O)-C_{1-3}alkyl, carboxy, oxo, và C_{1-3}alkyl;

mỗi trong số các gốc R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} là hydro;

trong đó trong mỗi lần xuất hiện, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl hoặc C_{2-6}alkynyl có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{3-6}xycloalkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-3}alkoxy, NR'R'', -NR'-$S(O)_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), NR'-C(O)-C_{1-3}alkyl, NR'-C(O)- O-C_{1-3}alkyl, và $S(O)_w$-NR'R''(trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); C_{1-6}alkoxy có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ

nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, nitro, xyano, carboxy, C_{1-3}alkyl, NR'R'', -NR'-$S(O)_w$- C_{1-2}alkyl (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2), và $S(O)_w$-NR'R'' (trong đó w bằng 0, 1 hoặc 2); C_{1-6}alkylen có thể tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-6}xycloalkyl, hydroxyl, xyano, và halogen;

hoặc muối dược dụng hoặc N-oxit của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{78} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, và xyano; phenyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}; và X^2-C_{1-6}alkylen-R^{79}.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{78} được chọn từ nhóm bao gồm CF_3, xyano, và phenyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}.

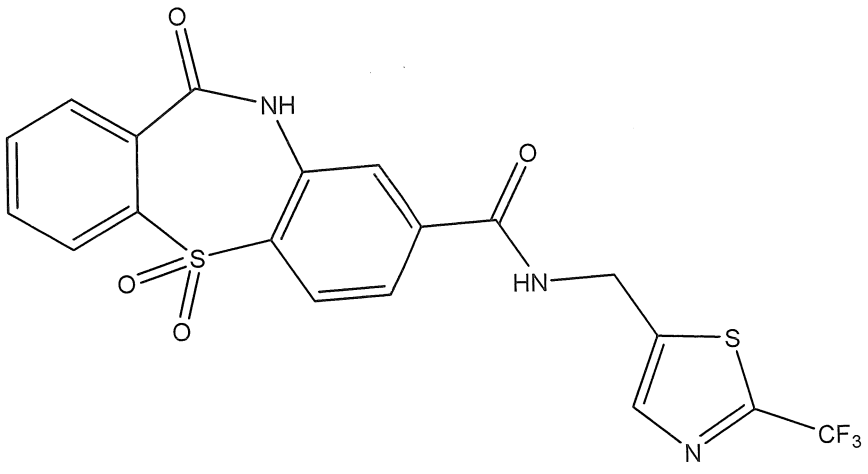
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{78} được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}; benzyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), pyridinyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), pyrimidinyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), benzoimidazol (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}), quinolinyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}, thiazolyl, và pyrazolyl (tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{73}).

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{78} là -NR'R'', trong đó R' và R'' cùng với nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo ra dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một, hai hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, NH_2, -C(O)-O-C_{1-3}alkyl, -C(O)-C_{1-3}alkyl, carboxy, oxo, và C_{1-3}alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{77} được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 và CF_3.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^{77} là H.

8. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức:



, hoặc muối dược dụng của nó.

9. Chế phẩm dược dụng chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và tá dược dược dụng.

10. Chế phẩm dược dụng chứa hợp chất theo điểm 8, và tá dược dược dụng.