



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07D 417/12; C07D 417/14; A61K 31/428; A61P 35/00 (13) B

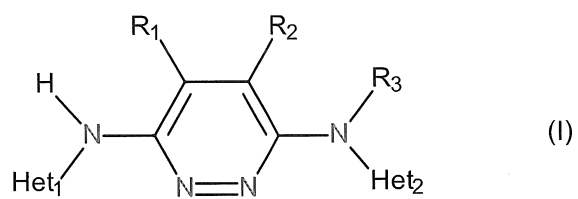


1-0048508

-
- (21) 1-2022-01199 (22) 28/07/2020
(86) PCT/EP2020/071179 28/07/2020 (87) WO2021/018857 04/02/2021
(30) 19188747.0 29/07/2019 EP
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/05/2022 410A
(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
35 rue de Verdun, 92284 SURESNES, France
2. VERNALIS (R&D) LIMITED (GB)
Granta Park, CAMBRIDGE, Cambridgeshire CB21 6GB, United Kingdom
(72) DAVIDSON, James Edward Paul (GB); NOVÁK, Tibor (HU); PACZAL, Attila (HU); KOTSCHY, András (HU); STARCK, Jérôme-Benoît (FR); MURRAY, James Brooke (NZ); BEDFORD, Simon (GB); CHANRION, Maïa (FR); COLLAND, Frédéric (FR); DESOS, Patrice (FR); DODSWORTH, Mark Philip (GB); DUNKEL, Petra (HU); HERNER, András (HU); MADARÁSZ, Zoltán (HU); MARAGNO, Ana Leticia (FR); MOLNÁR, Márk (HU); NYERGES, Miklós (HU); PARSONS, Rachel Jane (GB); RUDASOVÁ, Monika (SK); STROFEK, Ágnes (HU); SZIGETI, Marianna (HU); TIMÁRI, Mátyás Pál (HU); WEBB, Paul (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-
- (54) DẪN XUẤT 3,6-DIAMINO-PYRIDAZIN-3-YL, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(21) 1-2022-01199

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



trong đó Het₁, Het₂, R₁, R₂ và R₃ là như được định nghĩa trong phần mô tả.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 3,6-diamino-pyridazin-3-yl, các dược phẩm chứa chúng và việc sử dụng chúng làm tác nhân thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Các hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính của protein Bcl-xL và có thể được quan tâm trong việc điều trị bệnh ung thư, các bệnh miễn dịch và tự miễn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình chết tế bào theo chương trình (sự chết tế bào theo chương trình) là con đường tiến hóa được bảo tồn cần thiết cho nội cân bằng của mô, sự phát triển và loại bỏ các tế bào bị hư hỏng. Việc giảm điều hòa đối với quá trình chết tế bào theo chương trình góp phần gây ra các bệnh ở người, bao gồm khối u ác tính, rối loạn thoái hóa thần kinh, các bệnh về hệ thống miễn dịch và các bệnh tự miễn (Hanahan and Weinberg, *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74; Marsden and Strasser, *Annu Rev Immunol*. 2003;21:71-105; Vaux and Flavell, *Curr Opin Immunol*. 2000 Dec;12(6):719-24). Sự trốn tránh chết tế bào theo chương trình được công nhận là một dấu hiệu của bệnh ung thư, tham gia vào sự phát triển cũng như sự mở rộng bền vững của các khối u và khả năng chống lại các phương pháp điều trị chống ung thư (Hanahan and Weinberg, *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70).

Họ protein Bcl-2 bao gồm các chất điều hòa chính đối với sự tồn tại của tế bào có thể ngăn chặn (ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) hoặc thúc đẩy (ví dụ, Bad, Bax) quá trình chết tế bào theo chương trình (Gross *et al.*, *Genes Dev*. 1999 Aug 1;13(15):1899-911, Youle and Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2008 Jan;9(1):47-59).

Khi đối mặt với các kích thích căng thẳng, việc một tế bào sống sót hay trải qua quá trình chết tế bào theo chương trình phụ thuộc vào mức độ ghép cặp giữa các thành viên thuộc họ Bcl-2 mà thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình với các thành viên thuộc họ mà thúc đẩy sự sống sót của tế bào. Phần lớn, những tương tác này liên quan đến việc gắn miền tương đồng 3 Bcl-2 (BH3) của các thành viên thuộc họ tiền chết tế bào theo chương trình vào nếp gấp trên bề mặt của các thành viên tiền sống sót. Sự có mặt của miền tương đồng Bcl-2 (BH) xác định thành viên của họ Bcl-2, được chia thành ba nhóm chính tùy thuộc vào các miền BH cụ thể có trong protein. Các thành phần

tiền sống sót như Bcl-2, Bcl-xL và Mcl-1 chứa các miền BH 1–4, trong khi Bax và Bak, các yếu tố tác động tiền chết tế bào theo chương trình của quá trình thâm thấu màng ngoài của ty thể trong quá trình chết tế bào theo chương trình, chứa các miền BH 1–3 (Youle and Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 Jan;9(1):47-59).

Sự biểu hiện quá mức của các thành viên tiền sống sót thuộc họ Bcl-2 là dấu hiệu của bệnh ung thư và đã chứng minh được rằng những protein này đóng một vai trò quan trọng trong việc phát triển khối u, duy trì và kháng lại liệu pháp chống ung thư (Czabotar *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014 Jan;15(1):49-63). Bcl-xL (cũng được gọi tên là BCL2L1, từ BCL2 giống 1) thường được khuếch đại trong bệnh ung thư (Beroukhim *et al.*, *Nature* 2010 Feb 18;463(7283):899-905) và đã chứng minh được rằng sự biểu hiện của nó tương quan nghịch với độ nhạy với hơn 120 phân tử trị liệu chống ung thư trong bảng đại diện của các dòng tế bào ung thư (NCI-60) (Amundson *et al.*, *Cancer Res.* 2000 Nov 1;60(21):6101-10).

Ngoài ra, một số nghiên cứu sử dụng mô hình chuột bất hoạt chuyển gen và sự biểu hiện quá mức của các thành viên họ Bcl-2 chuyển gen đã làm nổi bật tầm quan trọng của các protein này trong các bệnh của hệ thống miễn dịch và các bệnh tự miễn (để xem xét, xem Merino *et al.*, *Apoptosis* 2009 Apr;14(4):570-83. doi: 10.1007/s10495-008-0308-4.PMID: 19172396). Sự biểu hiện quá mức của Bcl-xL chuyển gen trong ngăn tế bào T dẫn đến khả năng chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình gây ra bởi glucocorticoid, bức xạ g và liên kết ngang CD3, cho thấy rằng sự biểu hiện quá mức Bcl-xL chuyển gen có thể làm giảm quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tế bào T đang nghỉ ngơi và được hoạt hóa (Droin *et al.*, *Biochim Biophys Acta* 2004 Mar 1;1644(2-3):179-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011.PMID: 14996502). Trong các mẫu bệnh phẩm, đã quan sát thấy sự biểu hiện dai dẳng hoặc cao của các protein họ Bcl-2 kháng lại sự chết tế bào theo chương trình (Pope *et al.*, *Nat Rev Immunol.* 2002 Jul;2(7):527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227). Đặc biệt, các tế bào T được phân lập từ khớp của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có biểu hiện Bcl-xL tăng lên và có khả năng chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình tự phát (Salmon *et al.*, *J Clin Invest.* 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Việc sử dụng các chất giả BH3 cũng đã cho thấy lợi ích trong các mô hình tiền lâm sàng về các bệnh của hệ thống miễn dịch và các bệnh tự miễn. Việc điều trị bằng ABT-737 (chất ức chế Bcl-2, Bcl-xL và Bcl-w) dẫn đến ức chế mạnh sự tăng sinh tế bào lympho in

vitro. Điều quan trọng là, những con chuột được điều trị bằng ABT-737 trên mô hình động vật bị viêm khớp và lupus cho thấy mức độ nghiêm trọng của bệnh giảm đáng kể (Bardwell *et al.*, *J Clin Invest.* 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Ngoài ra, đã chứng minh được rằng ABT-737 ngăn chặn sự hoạt hóa, tăng sinh và gây độc tế bào T dị sinh in vitro và ức chế các đáp ứng của tế bào T và B dị sinh sau khi cấy ghép da với tính chọn lọc cao đối với các tế bào lympho (Cippa *et al.*, *Transpl Int.* 2011 Jul;24(7):722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 2011 May 25.PMID: 21615547).

Những phát hiện được chỉ ra ở trên đã thúc đẩy việc khám phá và phát triển một loại thuốc mới có tên là chất giả BH3. Những phân tử này có thể phá vỡ sự tương tác giữa các thành viên tiền chết tế bào theo chương trình và chống lại sự chết tế bào theo chương trình của họ Bcl-2 và là những chất gây ra sự chết tế bào theo chương trình hữu hiệu. Nhóm thuốc mới này bao gồm các chất ức chế Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w và Mcl-1. Các chất giả BH3 đầu tiên được mô tả là ABT-737 và ABT-263, nhắm mục tiêu Bcl-2, Bcl-xL và Bcl-w (Park *et al.*, *J. Med. Chem.* 2008 Nov 13;51(21):6902-15; Roberts *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):488-96). Sau đó, các chất ức chế chọn lọc Bcl-2 (ABT-199 và S55746 - Souers *et al.*, *Nat Med.* 2013 Feb;19(2):202-8; Casara *et al.*, *Oncotarget* 2018 Apr 13;9(28):20075-20088), Bcl-xL (A-1155463 và A-1331852 - Tao *et al.*, *ACS Med Chem Lett.* 2014 Aug 26;5(10):1088-93; Levenson *et al.*, *Sci Transl Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra40) và Mcl-1 (A-1210477, S63845, S64315, AMG-176 và AZD-5991 - Levenson *et al.*, *Cell Death Dis.* 2015 Jan 15;6:e1590.; Kotschy *et al.*, *Nature* 2016, 538, 477-482; Maragno *et al.*, *AACR* 2019, Poster #4482; Kotschy *et al.*, *WO* 2015/097123; Caenepeel *et al.*, *Cancer Discov.* 2018 Dec;8(12):1582-1597; Tron *et al.*, *Nat. Commun.* 2018 Dec 17;9(1):5341) cũng được phát hiện. Chất ức chế Bcl-2 chọn lọc ABT-199 hiện đã được chấp thuận để điều trị cho bệnh nhân mắc CLL và AML trong liệu pháp kết hợp, trong khi các chất ức chế khác vẫn đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng. Trong các mô hình tiền lâm sàng, ABT-263 đã cho thấy hoạt tính trong một số khối u ác tính huyết học và các khối u rắn (Shoemaker *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2008 Jun 1;14(11):3268-77; Ackler *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010 Oct;66(5):869-80; Chen *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2011 Dec;10(12):2340-9). Trong các nghiên cứu lâm sàng, ABT-263 thể hiện hoạt tính chống khối u mục tiêu ở các khối u ác tính lympho (Wilson *et al.*, *Lancet*

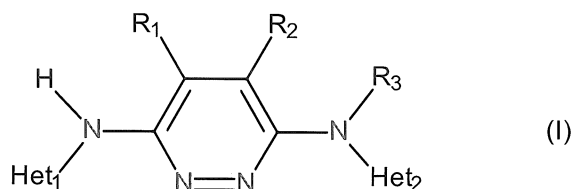
Oncol. 2010 Dec;11(12):1149-59; Roberts *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):488-96) và hoạt tính của nó đang được nghiên cứu kết hợp với một số liệu pháp trong các khối u rắn. Các chất ức chế Bcl-xL chọn lọc, A-1155463 hoặc A-1331852, thể hiện hoạt tính in vivo trong các mô hình tiền lâm sàng của T-ALL (Bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T) và các loại khối u rắn khác nhau (Tao *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.* 2014 Aug 26;5(10):1088-93; Levenson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra40). Các chất ức chế chọn lọc Mcl-1 đã cho thấy hoạt tính in vivo đầy hứa hẹn ở một số loại u ác tính tế bào huyết học trong các mô hình tiền lâm sàng và ba trong số đó, S64315, AMG176 và AZD5991, hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng (Yang *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 2019 May 8;177:63-75). Do đó, các chất giả BH3 là cách tiếp cận rất hấp dẫn để phát triển các liệu pháp mới trong ung thư học và trong lĩnh vực bệnh miễn dịch và tự miễn. Đặc biệt, có nhu cầu về các phân tử nhỏ mà ức chế chọn lọc protein Bcl-xL. Sáng chế đáp ứng được nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các chất ức chế Bcl-xL chọn lọc hữu hiệu có công thức (I) như được định nghĩa dưới đây. Các tác giả sáng chế đã chứng minh rằng những hợp chất này có thể gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình của các tế bào ung thư in vivo, kích hoạt sự thoái triển của khối u ở chuột. Dựa trên các đặc tính tiền chết tế bào theo chương trình của chúng, các hợp chất theo sáng chế có thể được quan tâm để điều trị các bệnh lý liên quan đến việc trốn tránh quá trình chết tế bào theo chương trình, ví dụ như bệnh ung thư, các bệnh tự miễn và các bệnh của hệ thống miễn dịch. Ngoài ra, các hợp chất này được dung nạp tốt ở chuột, không giảm trọng lượng cơ thể liên quan về mặt lâm sàng khi điều trị với các liều hiệu quả, cho thấy biên trị liệu có thể xảy ra đối với việc sử dụng các phân tử nhỏ nhắm mục tiêu Bcl-xL này trong điều trị bệnh ung thư. Đồng ý với vai trò được mô tả trước đây của Bcl-xL trong việc điều hòa tuổi thọ tối đa của tiểu cầu (Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* 2007 May;14(5):943-51; Mason *et al.*, *Cell.* 2007 Mar 23;128(6):1173-86), các tác giả sáng chế quan sát thấy sự giảm số lượng tiểu cầu tuần hoàn sau khi điều trị cho chuột bằng các chất ức chế này, với sự phục hồi sau khi ngừng điều trị. Xem xét ảnh hưởng này đối với sự sống sót của tiểu cầu, các chất ức chế Bcl-xL theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc tình

trạng được đặc trưng bởi hoạt tính quá mức hoặc bị giảm điều hòa của tiểu cầu, chẳng hạn như các tình trạng tiền huyết khối.

Theo phương án thứ nhất (E1), sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):

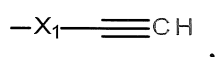


trong đó:

♦ R_1 và R_2 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy; C_3 - C_6 xycloalkyl; triflometyl; C_1 - C_6 alkylen-heteroxycloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

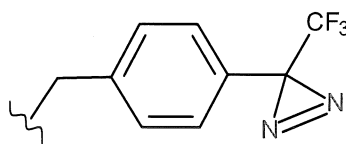
hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử cacbon mang các gốc này tạo ra nhóm C_3 - C_6 xycloalkylen,

♦ R_3 là nhóm được chọn từ: hydro; C_3 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ và :



♦ R_a và R_b độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; $-SO_2$ -phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- NR_dR_e ; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R_dR_eR_f$; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R_a và R_b cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_1 ;

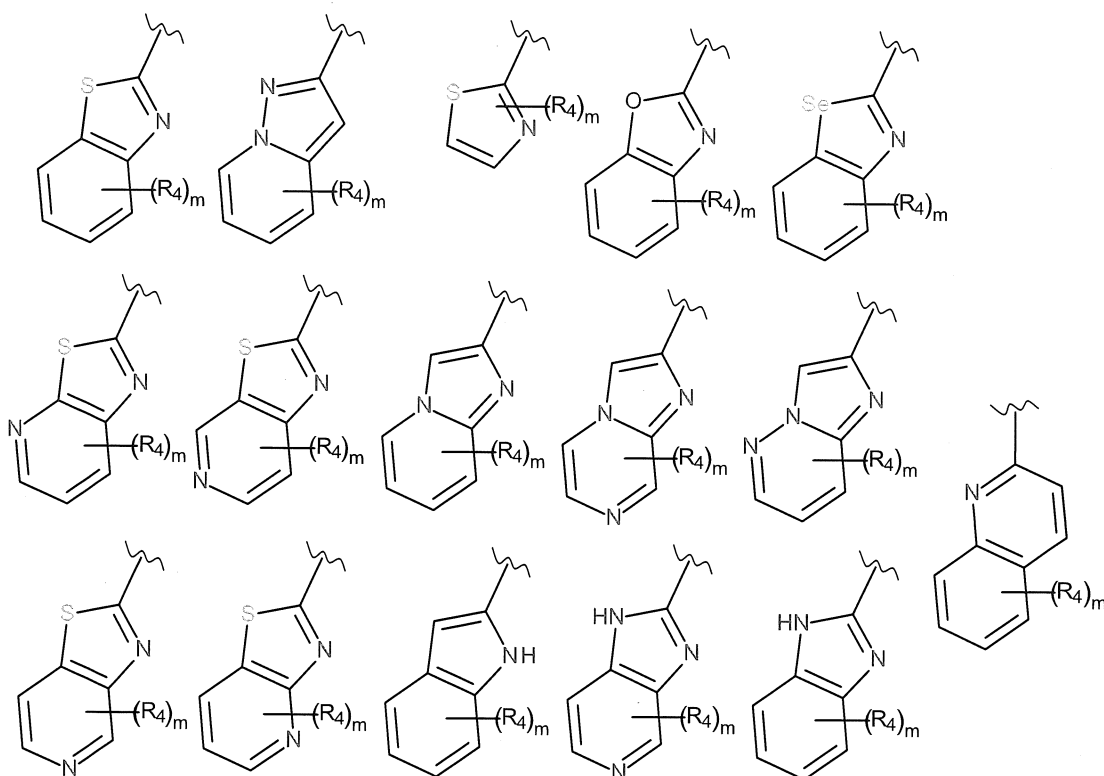
hoặc R_a , R_b và R_c cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heterocycloalkyl liên kết cầu,

♦ R_c, R_d, R_e, R_f , độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

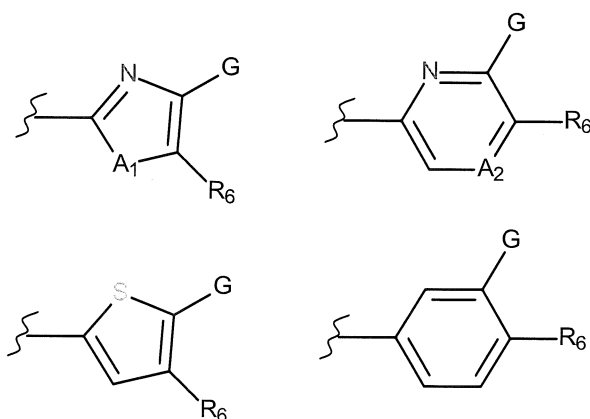
hoặc R_d và R_e cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_2 ,

hoặc R_d, R_e và R_f cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heterocycloalkyl liên kết cầu,

♦ Het_1 là nhóm được chọn từ:



♦ Het_2 là nhóm được chọn từ:



◆ A_1 là $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{alkyl})$, O, S hoặc Se,

◆ A_2 là N, CH hoặc $C(R_5)$,

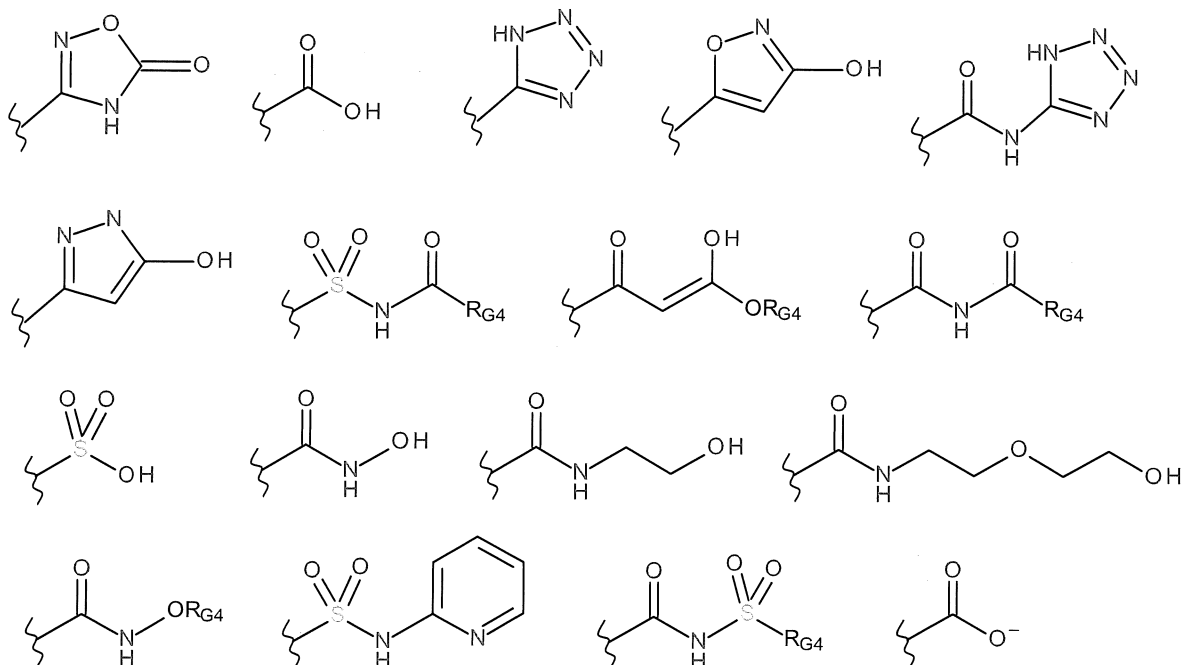
◆ G được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

$-C(O)OR_{G3}$, $-C(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)NR_{G1}R_{G2}$,
 $-OC(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)OR_{G3}$, $-C(=NOR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$,
 $-NR_{G1}C(=NCN)NR_{G1}R_{G2}$, $-NR_{G1}S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$, $-S(O)_2R_{G3}$, $-S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$,
 $-NR_{G1}S(O)_2R_{G2}$, $-NR_{G1}C(=NR_{G2})NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=S)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=NR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$,
 halogen, $-NO_2$, và $-CN$, trong đó:

- R_{G1} và R_{G2} mỗi lần xuất hiện mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_1-C_6\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $C_2-C_6\text{alkenyl}$, $C_2-C_6\text{alkynyl}$, $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$, phenyl và $-(CH_2)_{1-4}\text{-phenyl}$;

- R_{G3} được chọn từ nhóm bao gồm $C_1-C_6\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $C_2-C_6\text{alkenyl}$, $C_2-C_6\text{alkynyl}$, $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$, phenyl và $-(CH_2)_{1-4}\text{-phenyl}$;
 hoặc

R_{G1} và R_{G2} , cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào được kết hợp để tạo thành $C_3-C_8\text{heteroxyccloalkyl}$; hoặc theo cách khác, G được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R_{G4} được chọn từ $C_1-C_6\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $C_2-C_6\text{alkenyl}$, $C_2-C_6\text{alkynyl}$ và $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$,

◆ R_4 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc brom, metyl, hydroxyl hoặc nhóm metoxy,

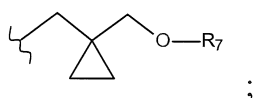
◆ R_5 là nhóm được chọn từ: C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; C_2 - C_6 alkenyl; C_2 - C_6 alkynyl; halogen hoặc $-CN$,

◆ R_6 là nhóm được chọn từ:

hydro;

$-C_2$ - C_6 alkenyl;

$-X_2-O-R_7$;



$-X_2-NSO_2-R_7$;

$-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$;

C_3 - C_6 xycloalkyl;

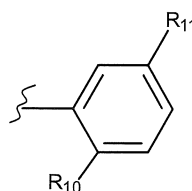
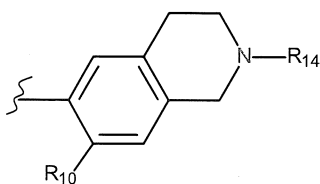
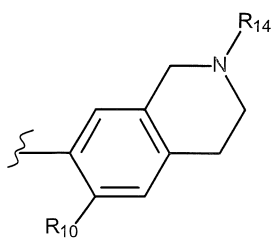
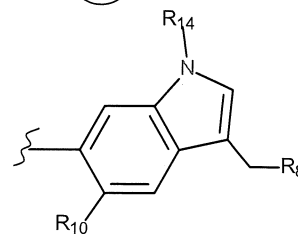
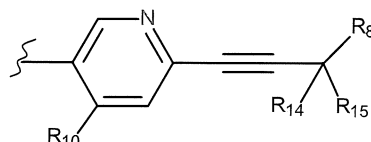
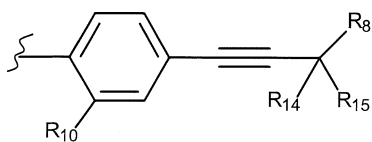
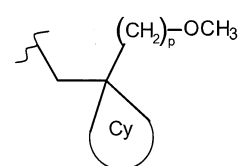
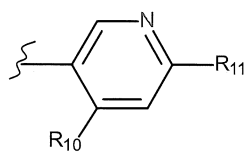
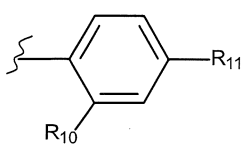
C_3 - C_6 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl;

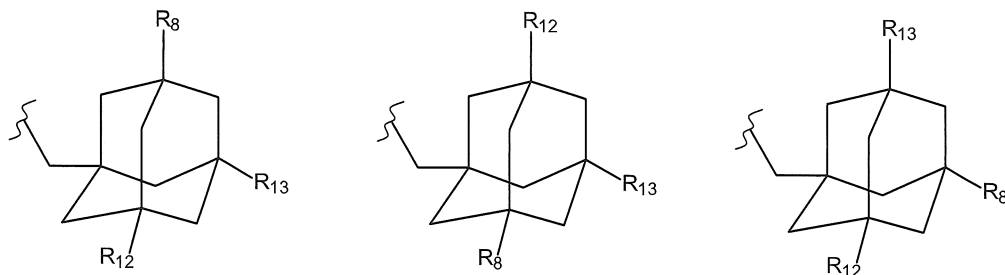
C_3 - C_6 xycloalkylen- Y_2-R_7 ;

nhóm C_3 - C_6 heteroxycloalkylen- Y_2-R_7 ,

nhóm heteroarylen- R_7 tùy ý được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

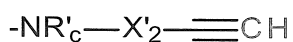
◆ R_7 là nhóm được chọn từ: nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; $(C_3$ - C_6)xycloalkylen- R_8 ; hoặc:





trong đó Cy là C₃-C₈xcloalkyl,

♦ R₈ là nhóm được chọn từ: hydro; C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -NR'_aR'_b; -NR'_a-CO-OR'_c; -NR'_a-CO-R'_c; -N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-R'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-X'₂-NR'_aR'_b, -X'₂-NR'_aR'_b, -NR'_c-X'₂-N₃ và :



♦ R₉ là nhóm được chọn từ C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometyl, hydroxyl, halogen, C₁-C₆alkoxy,

♦ R₁₀ là nhóm được chọn từ hydro, flo, clo, brom, -CF₃ và metyl,

♦ R₁₁ là nhóm được chọn từ hydro, C₁-C₃alkylen-R₈, -O-C₁-C₃alkylen-R₈, -CO-NR_hR_i và -CH=CH-C₁-C₄alkylen-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, C₃-C₈xxycloalkylen-CH₂-R₈, C₃-C₈heteroxycloalkylen-CH₂-R₈,

♦ R₁₂ và R₁₃ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

♦ R₁₄ và R₁₅, độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, hoặc R₁₄ và R₁₅ cùng với nguyên tử cacbon mang các gốc này tạo ra xyclohexyl,

♦ R_h và R_i, độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

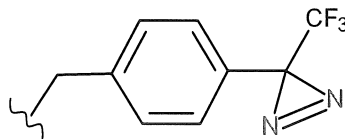
♦ X₁ và X₂ độc lập với nhau, là nhóm C₁-C₆alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ triflometyl, hydroxyl, halogen, C₁-C₆alkoxy,

♦ X'₂ là C₁-C₆alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

♦ R'_a và R'_b độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; -SO₂-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc C₁-C₆alkoxy; C₁-C₆alkylen-SO₂OH; C₁-C₆alkylen-SO₂O⁻; C₁-C₆alkylen-COOH; C₁-C₆alkylen-PO(OH)₂; C₁-C₆alkylen-NR'_dR'_e; C₁-

C_6 alkylen- $N^+R'_dR'_eR'_f$; C_1 - C_6 alkylen-O- C_1 - C_6 alkylen-OH; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R'_a và R'_b cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_3 ;

hoặc R'_a , R'_b và R'_c cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heteroxycloalkyl liên kết cầu,

♦ R'_c , R'_d , R'_e , R'_f , độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc R'_d và R'_e cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_4 ,

hoặc R'_d , R'_e và R'_f cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heteroxycloalkyl liên kết cầu,

♦ Y_1 là C_1 - C_4 alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

♦ Y_2 là liên kết, -O-, -O- CH_2 -, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,

♦ $m=0, 1$ hoặc 2 ,

♦ $p=1, 2, 3$ hoặc 4 ,

♦ B_1, B_2, B_3 và B_4 , độc lập với nhau, là nhóm C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, nhóm này có thể: (i) là nhóm một hoặc hai vòng, trong đó nhóm hai vòng bao gồm hệ vòng được ngưng tụ, liên kết cầu hoặc spiro, (ii) có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (iii) được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ: flo, brom, clo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxyl, -NH₂, oxo hoặc piperidinyl,

cũng được hiểu rằng:

- "aryl" nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl hoặc indenyl,

- "heteroaryl" có nghĩa là nhóm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ bao gồm từ 5 đến 10 cạnh trên nhân, có ít nhất một gốc thơm và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),

- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng

bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh trên vòng, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, liên kết cầu hoặc spiro,

- "heterocycloalkyl" nghĩa là nhóm vòng cacbon không thom một vòng hoặc hai vòng bất kỳ, bao gồm từ 3 đến 10 cạnh trên vòng, và chứa từ một đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, cần phải hiểu rằng nhóm hai vòng có thể là loại được ngưng tụ hoặc spiro,

- heteroarylen, xycloalkylen, heterocycloalkylen nghĩa là heteroaryl, xycloalkyl và heterocycloalkyl hóa trị hai,

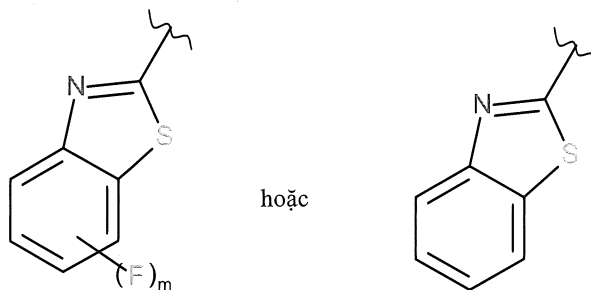
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng.

Các axit được dụng có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic và axit camphoric.

Các bazơ được dụng có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin và *tert*-butylamin.

Các phương án được liệt kê khác (E) theo sáng chế được mô tả ở đây. Nhận thấy rằng các dấu hiệu nêu cụ thể trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu cụ thể khác để tạo ra các phương án khác theo sáng chế.

E2. Hợp chất theo phương án E1, trong đó Het₁ là:



E3. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R₁ là nhóm methyl và R₂ là nguyên tử hydro.

E4. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R_1 và R_2 mỗi nhóm là nhóm methyl hoặc nguyên tử hydro.

E5. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R_1 hoặc R_2 là nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bởi hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy, tốt hơn là nhóm được chọn từ: methyl, metoxymethyl, hydroxymethyl, ethyl và prop-2-yl.

E6. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R_1 hoặc R_2 là C_3 - C_6 cycloalkyl, tốt hơn là nhóm cyclopropyl.

E7. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R_1 là nhóm triflometyl.

E8. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R_2 là C_1 - C_6 alkylen-heterocycloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm (4-methyl-piperazin-1-yl)propyl.

E9. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, trong đó R_1 và R_2 cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành nhóm cyclohexen hoặc cyclopenten.

E10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E9, trong đó R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

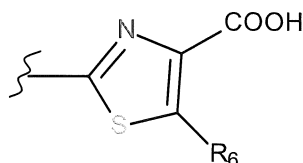
E11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E9, trong đó R_3 là $-X_1-PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_a hoặc R_b , hoặc cả hai nhóm này, là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH , C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- và C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$.

E12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E9, trong đó R_8 là $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, trong đó R'_a và R'_b , hoặc cả hai nhóm này, là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH và C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$.

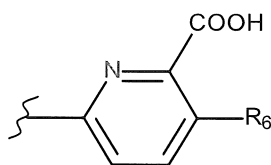
E13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E9, trong đó R₃ là nhóm được chọn từ: etyl, propyl; 2-metoxyl-etyl, 2-(morpholin-4-yl)etyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 3-diethylamino-propyl, 3-metoxyl-propyl, 3-hydroxyl-propyl, 3,4-dihydroxyl-butyl, 4-metoxyl-3-hydroxyl-butyl, 4-hydroxyl-3-metoxyl-butyl, 2,3-dihydroxyl-propyl, 4,5-dihydroxyl-pentyl, 4-hydroxyl-butyl, 3-hydroxyl-2-morpholinopropyl, 5-hydroxyl-4-metoxyl-pentyl, 5-morpholino-4-hydroxyl-pentyl, 3-hydroxyl-2-metoxyl-propyl, 5-[2-(dimethylamino)etyl-metyl-amino]-4-hydroxyl-pentyl, 5-hydroxyl-pentyl, 5-metoxyl-4-hydroxyl-pentyl, 5-(dimethylamino)-4-hydroxyl-pentyl, 4-hydroxyl-5-(trimethylammonio)pentyl, 5-[3-sulfonat-propyl-dimetyl-ammonio]-4-hydroxyl-pentyl, 4-hydroxyl-5-(metyl-amino)pentyl, 3-carboxyl-propyl, 5-[metyl(4-piperidyl)amino]pentyl, 5-(2-morpholinoetyl-amino)pentyl, 5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]pentyl, 4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]butyl, 4-hydroxyl-5-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]pentyl, 5-[2-(diethylamino)etyl-amino]-4-hydroxyl-pentyl, 5-(4-Amino-1-piperidyl)-4-hydroxyl-pentyl, 4-hydroxyl-5-piperazin-1-yl-pentyl, 5-[2-(1-piperidyl)etyl-amino]pentyl, 4-(4-Amino-1-piperidyl)butyl, 4-[2-(diethylamino)etyl-amino]butyl, 5-(4-Amino-1-piperidyl)pentyl, 4-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]butyl, 4-(2-morpholinoetyl-amino)butyl, 4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]butyl, 4-[(1-metyl-4-piperidyl)amino]butyl, 5-[2-(diethylamino)etyl-amino]pentyl, 4-piperazin-1-ylbutyl, 4-(metyl-amino)butyl, 5-piperazin-1-ylpentyl, 5-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl, 5-aminopentyl, 4-aminobutyl, 5-(metyl-amino)pentyl, 5-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl-amino]pentyl, 4-hydroxyl-5-[metyl(2-phosphonoetyl)amino]pentyl, 6-(dimethylamino)hexyl, 3-(dimethylamino)propyl, 2-(trimethylammonio)etyl, 3-(trimethylammonio)propyl, 2-(dimethylamino)etyl, 4-(dimethylamino)butyl, 5-[3-sulfonat-propyl-dimetyl-ammonio]pentyl, 4-(trimethylammonio)butyl, 4-hydroxyl-5-quinuclidin-1-ium-1-yl-pentyl, 4-hydroxyl-5-(1-aza-4-azoniabicyclo[2,2,2]octan-4-yl)pentyl, 4-hydroxyl-5-(4-methylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl, 5-(trimethylammonio)pentyl, 4-hydroxyl-5-(1-methylpiperidin-1-ium-1-yl)pentyl, 5-(1,4-dimethylpiperazin-1-ium-1-yl)-4-hydroxyl-pentyl, 6-(trimethylammonio)hexyl, 5-[3-hydroxylpropyl(dimetyl)ammonio]pentyl, 5-[2-hydroxyletyl(dimetyl)ammonio]pentyl, 5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl, 5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl, 3-phosphonopropyl, 3-[3-sulfonat-propyl-

dimethyl-ammonio]propyl, 3-sulfopropyl, 4-sulfobutyl, 4-phosphonobutyl, 4-carboxybutyl, 3-aminopropyl, 3-azidopropyl, pent-4-yn-1-yl, 4-aminobutyl, 4-azidobutyl, hex-5-yn-1-yl, 5-azidopentyl.

E14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E13, trong đó Het₂ là:



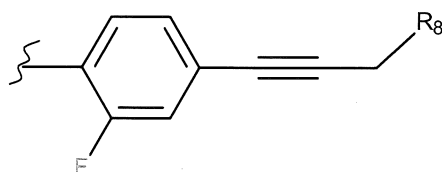
E15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E13, trong đó Het₂ là:



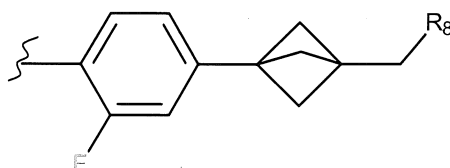
E16. Hợp chất theo phương án E14 hoặc E15, trong đó R₆ là nguyên tử hydro.

E17. Hợp chất theo phương án E14, trong đó R₆ là nhóm -X₂-O-R₇ trong đó X₂ là nhóm propylen.

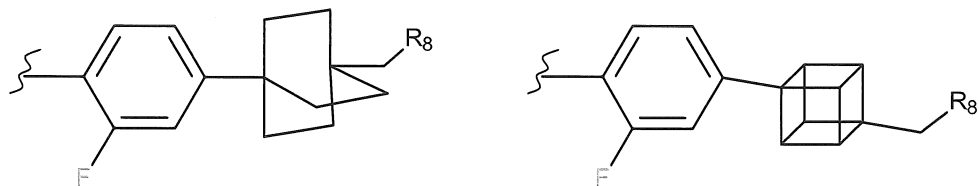
E18. Hợp chất theo phương án E17, trong đó R₇ là nhóm sau:



E19. Hợp chất theo phương án E17, trong đó R₇ là nhóm sau:

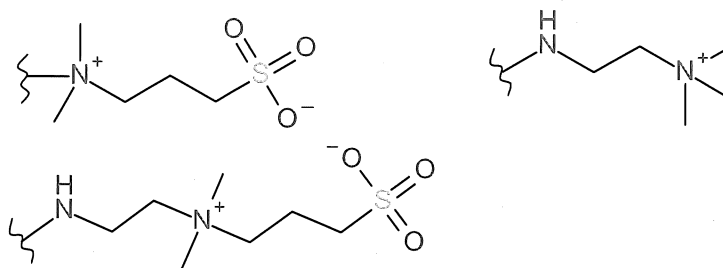


E20. Hợp chất theo phương án E17, trong đó R₇ là nhóm sau:



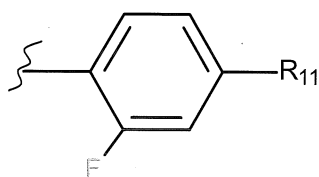
E21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E18 đến E20, trong đó R_8 là $NR'_aR'_b$.

E22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E18 đến E20, trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: dimethylamino, methylamino, metyletylamino, diethylamino, methyl[2-(methylamino)ethyl]amino, (2-hydroxyethyl)(methyl)amino, 4-morpholinyl, pyrrolidin-1-yl, 1-piperidyl, [(*tert*-butoxy)carbonyl](methyl)amino, hydroxyl, bis(3-sulfopropyl)amino, 3-sulfopropylamino, methyl(3-sulfopropyl)amino, methyl(*p*-tolylsulfonyl)amino, (4-methoxyphenyl)methyl-methyl-amino, 2-(dimethylamino)ethylamino và :



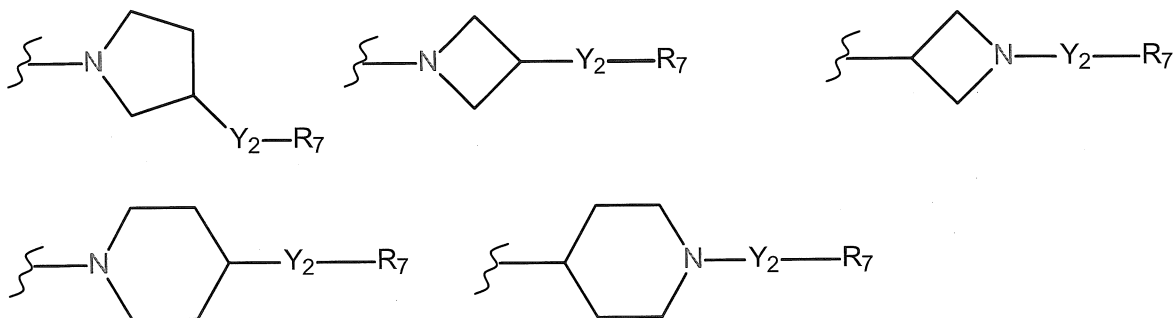
E23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E18 đến E20, trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: 3-piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-hydroxypropyl(methyl)amino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]-methyl-amino, 3-hydroxypropylamino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, 4-hydroxybutyl(methyl)amino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]-methyl-amino, 4-hydroxybutylamino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino.

E24. Hợp chất theo phương án E17, trong đó R_7 là:



trong đó R_{11} được chọn từ dimethylcarbamoyl, 3-(dimethylamino)propyl, 3-(methylamino)propyl, 3-(methylamino)propyl.

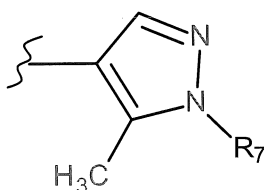
E25. Hợp chất theo phương án E14, trong đó R_6 là C_3 - C_6 heterocycloalkylen- Y_2 - R_7 , trong đó nhóm heterocycloalkylen được chọn từ:



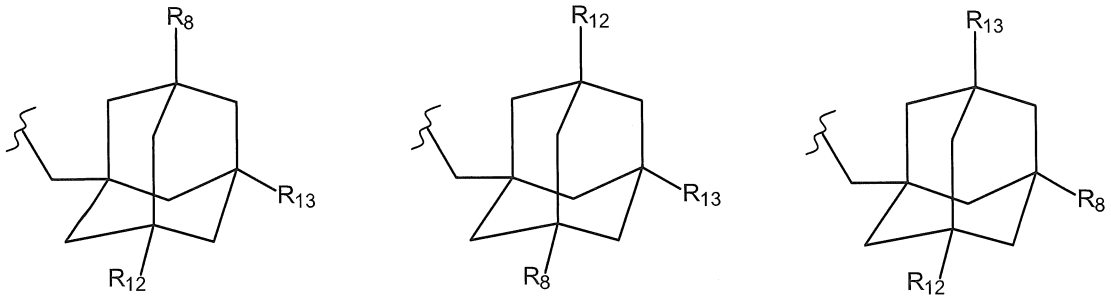
E26. Hợp chất theo phương án E25, trong đó R_7 được chọn từ: methyl, metyletyl, tert-butyl, 2-methylpropyl và phenyl, tốt hơn là phenyl.

E27. Hợp chất theo phương án E14 hoặc E15, trong đó R_6 là $-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$ trong đó Y_1 là nhóm metylen.

E28. Hợp chất theo phương án E14 hoặc E15, trong đó R_6 là:

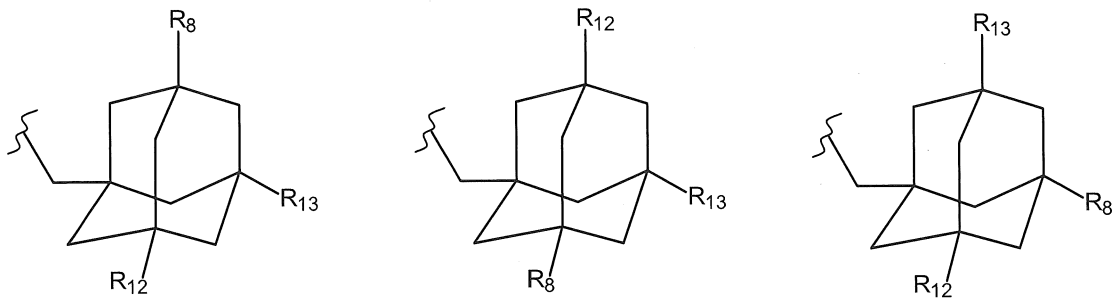


E29. Hợp chất theo phương án E28, trong đó R_7 là nhóm được chọn từ:

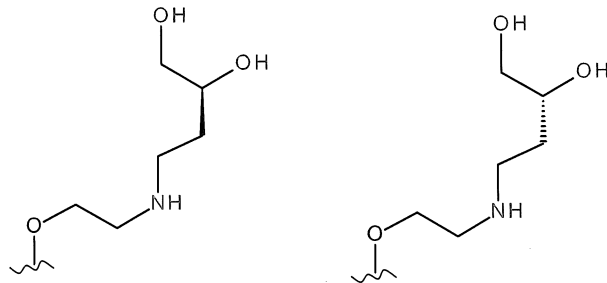


trong đó R₈ là -O-X'₂-NR'_aR'_b hoặc -X'₂-NR'_aR'_b, tốt hơn là -O-X'₂-NR'_aR'_b.

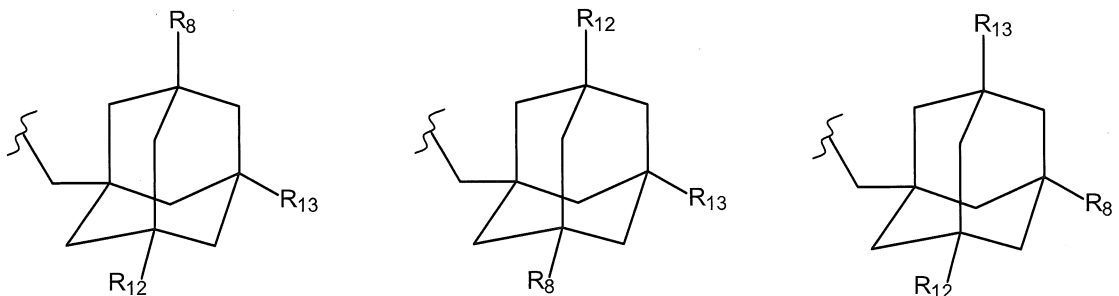
E30. Hợp chất theo phương án E28, trong đó R₇ là nhóm được chọn từ:



trong đó R₈ là nhóm được chọn từ: hydro, 2-(metylamino)etoxy và:



E31. Hợp chất theo phương án E28, trong đó R₇ là nhóm được chọn từ:



trong đó R₈ là nhóm được chọn từ: 2-(dimetylamino)etoxy, 2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 2-[metyl(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 2-(3-hydroxypropylamino)etoxy, 2-(3-metoxypylamino)etoxy, 2-morpholinoetoxy, 2-

(2-carboxyethylamino)etoxy, 2-[(3-hydroxyphenyl)methylamino]etoxy, 2-(methylamino)etoxy, 2-pyrolidin-1-yletoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy, 2-(4-hydroxybutylamino)etoxy, 2-piperazin-1-yletoxy, 2-[3-hydroxypropyl(methyl)amino]etoxy, 2-[4-hydroxybutyl(methyl)amino]etoxy; 2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino]etoxy; 2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy.

E32. Hợp chất theo phương án E1 được chọn từ nhóm sau:

- axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(4-hydroxybutyl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(methyl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-4-methoxy-butyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(4,5-dihydroxypentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-

- ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 3-[[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]-2-hydroxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxybutyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(3-sulfopropyl)amino]prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(dietylamino)etylamino]-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etylamino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-piperazin-1-yl-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(2*S*)-3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[4-Aminobutyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[5-Aminopentyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-

- yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(4-metylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-trimetyl-amoni,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[6-(trimetylammonio)hexyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-hydroxyetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 3-[[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flo-4-[(*E*)-3-oxoprop-1-enyl]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]-2-hydroxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-

- 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimethylamino)methyl]-3-bicyclo[1,1,1]pentanyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-(3-phosphonopropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(3-carboxypropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(3-phosphonopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(3-sulfopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(4-sulfobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(4-phosphonobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(4-carboxybutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(pent-4-yn-1-yl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(methyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-{methyl[2-(methylamino)ethyl]amino}prop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-

yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flo-4-{3-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[5-azidopentyl-[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic,

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng.

E33. Hợp chất theo phương án E1 được chọn từ nhóm sau:

- axit 6-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino]-3-[1-({3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-metoxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino]-3-(1-{3-(2-{[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(2-carboxyetylamin)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[(3-hydroxyphenyl)metylamin]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-

methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

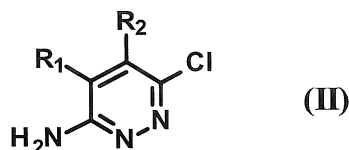
- axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl-amino)-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrolidin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

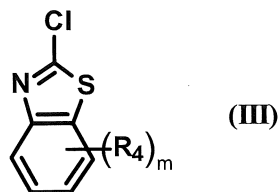
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dùng.

E34. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ từ E1 đến E33, quy trình này khác biệt ở chỗ sử dụng nguyên liệu ban đầu là hợp chất có công thức (II):



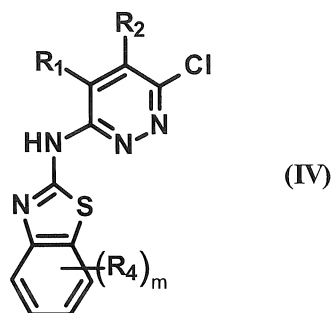
trong đó R₁ và R₂ là như được định nghĩa trong công thức (I),

hợp chất có công thức (II) được xử lý bằng phản ứng Buchwald, trong môi trường chứa nước hoặc môi trường hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là Pd₂(dba)₃), của bazơ (tốt hơn là Cs₂CO₃ và DIPEA), của phosphin (tốt hơn là Xantphos) và hợp chất có công thức (III):

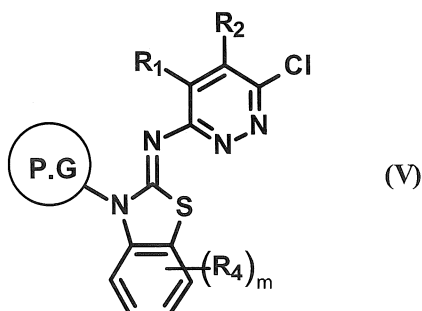


trong đó R₄ và m là như được định nghĩa trong công thức (I),

để tạo ra hợp chất có công thức (IV):

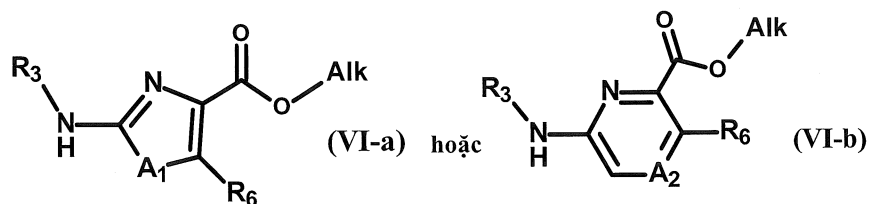


mà nhóm chức amin của hợp chất có công thức (IV) được bảo vệ thêm để tạo ra hợp chất có công thức (V):



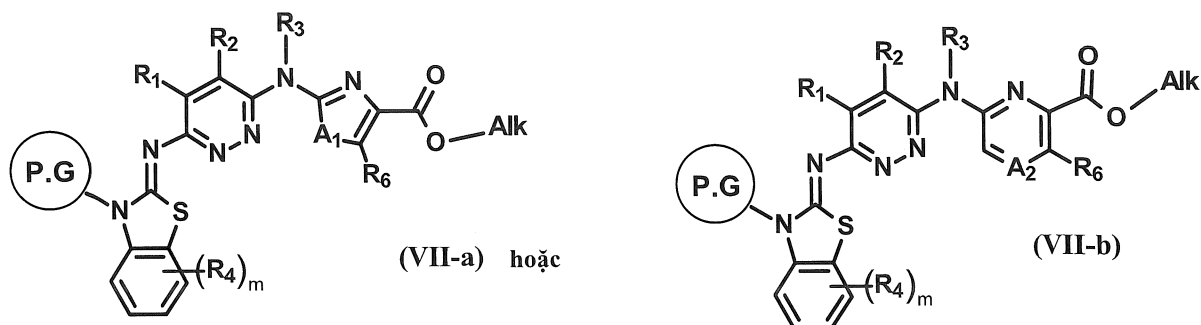
trong đó (P.G) là nhóm bảo vệ (tốt hơn là nhóm 2-trimetylsilyletoxymetyl),

hợp chất có công thức (V) được xử lý thêm bằng phản ứng Buchwald, trong môi trường chứa nước hoặc môi trường hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), bazơ (tốt hơn là Cs_2CO_3 và DIPEA), phosphin (tốt hơn là Xantphos) và hợp chất có công thức (VI):



trong đó A_1 , R_3 và R_6 là như được xác định trong công thức (I) và Alk là nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$,

để tạo ra hợp chất có công thức (VII-a) hoặc (VII-b):

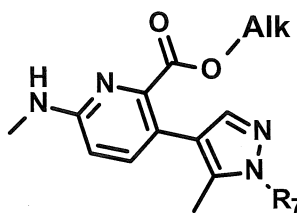


nhóm benzothiazol của hợp chất có công thức (VII-a) hoặc (VII-b) được khử bảo vệ (tốt hơn là sử dụng HF×Pyr) và nhóm chức este được thủy phân (tốt hơn là sử dụng LiOH×H₂O) để tạo ra hợp chất có công thức (I) ,

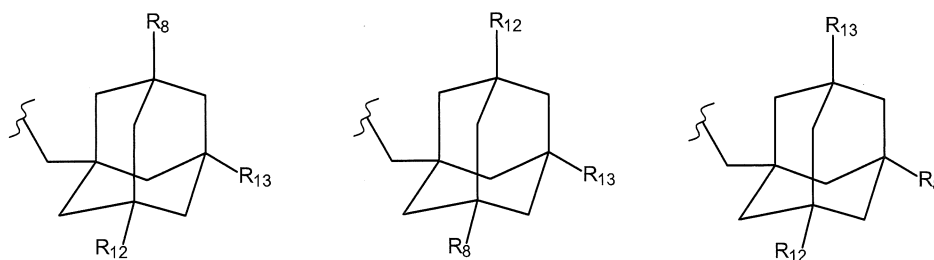
hợp chất có công thức (I) này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này có thể được chuyển đổi thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong tiến trình của quy trình nêu trên, các nhóm hydroxy, amino carboxylic và phosphono của các chất phản ứng hoặc các hợp chất trung gian của quá trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được loại bỏ bảo vệ theo các yêu cầu của quá trình tổng hợp.

E35. Quy trình theo phương án E34, trong đó hợp chất (VI-b) là:

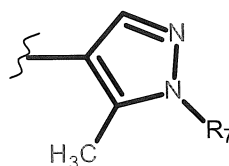


và trong đó R₇ được chọn từ nhóm gồm:

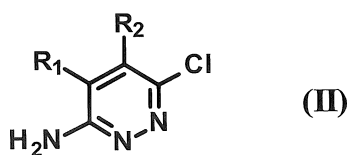


trong đó R₈, R₁₂ và R₁₃ là như được định nghĩa trong công thức (I).

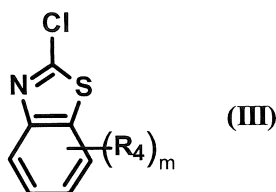
E36. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo phương án E28, trong đó R₆ là:



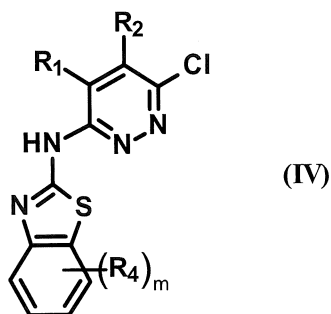
và R₇ là như được định nghĩa trong công thức (I),
quá trình này khác biệt ở chỗ sử dụng hợp chất có công thức (II) làm nguyên liệu ban đầu:



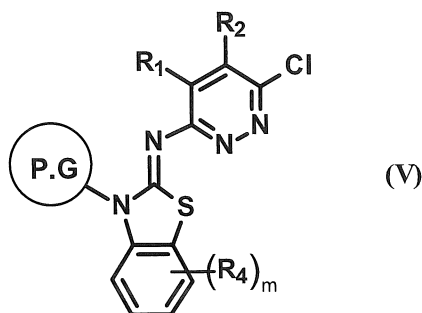
trong đó R₁ và R₂ là như được định nghĩa trong công thức (I),
hợp chất có công thức (II) được xử lý bằng phản ứng Buchwald, trong môi trường chứa nước hoặc môi trường hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là Pd₂(dba)₃), của bazơ (tốt hơn là Cs₂CO₃ và DIPEA), của phosphin (tốt hơn là Xantphos) và hợp chất có công thức (III):



trong đó R₄ và m là như được định nghĩa trong công thức (I),
để tạo ra hợp chất có công thức (IV):

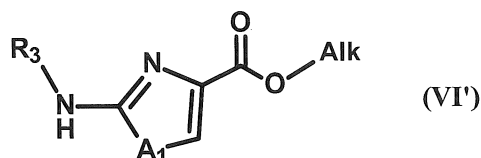


mà nhóm chức amin của hợp chất có công thức (IV) được bảo vệ thêm để tạo ra hợp chất có công thức (V):



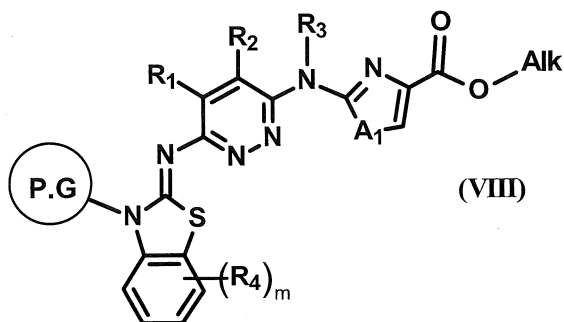
trong đó (P.G) là nhóm bảo vệ (tốt hơn là nhóm 2-trimetylsilyloxyethyl),

hợp chất có công thức (V) được xử lý thêm bằng phản ứng Buchwald, trong môi trường chứa nước hoặc môi trường hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), bazơ (tốt hơn là Cs_2CO_3 và DIPEA), phosphin (tốt hơn là Xantphos) và hợp chất có công thức (VI'):

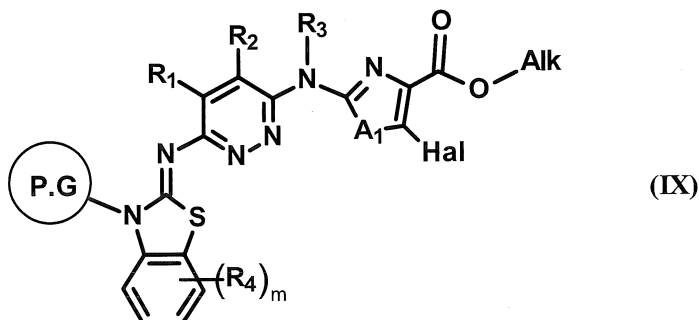


trong đó A_1 và R_3 là như được xác định trong công thức (I) và Alk là nhóm C_1 - C_6 alkyl,

để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):

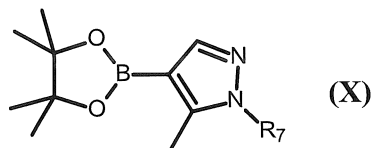


hợp chất có công thức (VIII) được halogen hóa (tốt hơn là sử dụng N-bromosuccinimide hoặc N-iodosuccinimide) để tạo ra hợp chất có công thức (IX):

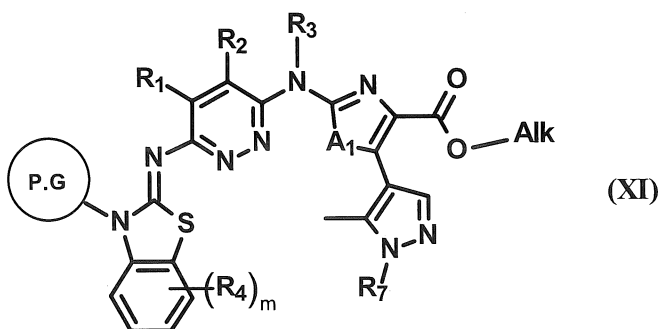


trong đó Hal là nguyên tử halogen,

hợp chất có công thức (IX) được xử lý thêm bằng phản ứng nối Suzuki, trong môi trường chứa nước hoặc môi trường hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là Pd(dppf)Cl₂), bazơ (tốt hơn là kali cacbonat), với hợp chất có công thức (X):



để tạo ra hợp chất có công thức (XI):

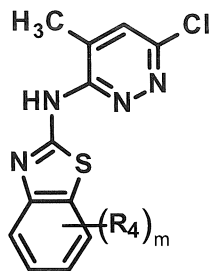


nhóm benzothiazol của hợp chất có công thức (XI) được khử bảo vệ (tốt hơn là sử dụng HF×Pyr) và nhóm chức este được thủy phân (tốt hơn là sử dụng LiOH×H₂O) để tạo ra hợp chất có công thức (I),

hợp chất có công thức (I) này có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này có thể được chuyển đổi thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong tiến trình của quy trình nêu trên, các nhóm hydroxy, amino carboxylic và phosphono của các chất phản ứng hoặc các hợp chất trung gian của quá trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được loại bỏ bảo vệ theo các yêu cầu của quá trình tổng hợp.

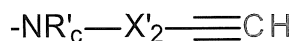
E37. Hợp chất trung gian tổng hợp theo phương án E34 hoặc E36 là:



trong đó R_4 và m là như được định nghĩa trong công thức chung (I), tốt hơn là R_4 là nguyên tử hydro.

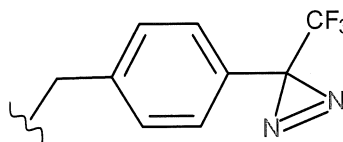
E38. Hợp chất theo phương án E1, trong đó R_4 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc brom, methyl hoặc nhóm metoxy.

E39. Hợp chất theo phương án E1, trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-NR'_aR'_b$; $-NR'_aCOOR'_c$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-OR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-O-X'_2-NR'_aR'_b$, $-NR'_c-X'_2-N_3$ và :



E40. Hợp chất theo phương án E1, trong đó R'_a và R'_b độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; heterocycloalkyl; $-SO_2$ -phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- $NR'_dR'_e$; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R'_dR'_eR'_f$; C_1 - C_6 alkylen- $O-C_1$ - C_6 alkylen- OH ; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R'_a và R'_b cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_3 ,

hoặc R'_a , R'_b và R'_c cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heterocycloalkyl được liên kết cầu.

E41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E31 trong đó $m=1$.

Nghiên cứu về tính chất được lý của các hợp chất của sáng chế cho thấy rằng chúng có hoạt tính thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Khả năng tái kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tế bào là mục đích y học chính trong điều trị các bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn dịch. Đặc biệt, các hợp chất của sáng chế sẽ hữu dụng trong điều trị các bệnh ung thư kháng xạ trị hoặc hóa trị.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi hoạt tính quá mức hoặc bị giảm điều hòa của tiểu cầu, đặc biệt là các tình trạng tiền huyết khối.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘đề điều trị’, ‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ bệnh hoặc rối loạn bất kỳ, theo một phương án, đề cập đến sự cải thiện bệnh hoặc rối loạn (*tức là*, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác, “đề điều trị”, “điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ việc giảm nhẹ hoặc làm thuyên giảm ít nhất một thông số vật lý bao gồm các thông số mà không thể thấy rõ bởi bệnh nhân. Vẫn theo phương án khác, “đề điều trị”, “điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn, bằng cách vật lý, (*ví dụ*, làm ổn định các triệu chứng thấy rõ), bằng cách sinh lý, (*ví dụ*, làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai cách này.

Trong số các phương pháp điều trị ung thư dự kiến, có thể kể đến, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc điều trị các bệnh máu ác tính và khối u rắn. Các khối u ác tính về huyết học bao gồm u tủy, đặc biệt là đa u tủy, u lympho, đặc biệt là u lympho không Hodgkin (NHL), hoặc bệnh bạch cầu, đặc biệt là bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào B (B-ALL) và bệnh bạch cầu sinh tủy cấp tính (AML). Các khối u rắn bao gồm bệnh ung thư bàng quang, não, vú, tử cung, thực quản và gan, bệnh ung thư đại trực tràng, ung thư thận, khối u ác tính, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và ung thư phổi, đặc biệt là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ.

Đặc biệt, T-ALL là kết quả của sự biến đổi tế bào bạch cầu của tiền chất tế bào tuyến ức và sự ngăn chặn chúng ở các giai đoạn biệt hóa cụ thể. Mặc dù có những hiểu biết sâu rộng và gần đây về các cơ chế phân tử và tế bào chịu trách nhiệm cho sự khởi phát và tiến triển của T-ALL, kiến thức này vẫn chưa được chuyển thành các liệu pháp nhắm mục tiêu hiệu quả. Các phương pháp điều trị lâm sàng hiện tại bao gồm hóa trị kết hợp hoặc không kết hợp với ghép tế bào gốc tạo máu với tỷ lệ sống sót tương ứng là khoảng 50 và 70% ở các trường hợp người lớn và trẻ em. Cả ở các trường hợp trẻ em và người lớn, sự tái phát cho thấy tiên lượng rất xấu, củng cố nhu cầu khám phá các lựa chọn điều trị mới (Passaro *et al.*, *Immunol. Rev.* 2016 May;271(1):156-72). Đã chứng minh được rằng các chất ức chế Bcl-2/Bcl-xL kép, như ABT-263 và ABT-737, có hoạt tính đầy hứa hẹn ở các mô hình ghép ngoại lai có nguồn gốc từ bệnh nhân T-ALL (Van Delft *et al.* *Cancer Cell* 2006;10:389-99; Suryani *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2014;20:4520-31). Các nghiên cứu khác đã báo cáo yêu cầu khác biệt đối với Bcl-xL hoặc Bcl-2 đối với sự sống sót của T-ALL trưởng thành so với rất non (phân nhóm ETP) (Chonghaile *et al.*, *Cancer Discov.* 2014;4:1074-87). Chất ức chế chọn lọc Bcl-xL A-1331852 được mô tả trước đây cũng cho thấy có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* trong mô hình ghép ngoại lai dòng tế bào T-ALL trưởng thành MOLT-4 (Leverson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra40). Theo một phương án cụ thể, sự ức chế sự phát triển của khối u cũng được quan sát thấy trong mô hình ghép ngoại lai MOLT-4 khi điều trị bằng các chất ức chế Bcl-xL theo sáng chế. Những dữ liệu này hỗ trợ việc sử dụng các hợp chất hiện tại trong điều trị T-ALL.

Trong số các phương pháp điều trị các bệnh tự miễn được dự kiến, có thể kể đến, mà không giới hạn ở, việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) và lupus ban đỏ hệ thống (SLE).

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), làm thành phần hoạt tính, kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Cụ thể, các dược phẩm này thích hợp để sử dụng làm chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình và/hoặc chống tăng sinh, trong điều trị các bệnh ung thư và các bệnh tự miễn và hệ miễn dịch.

Các tá dược thích hợp theo sáng chế bao gồm chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã, chất ổn định, chất bảo quản, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo ngọt và chất tạo mùi vị.

Ví dụ không giới hạn về các thành phần có thể được đề cập là:

- ◆ *chất pha loãng*: lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, glyxerol,
- ◆ *chất làm trơn*: silic oxit, bột talc, axit stearic và các muối magie và canxi của nó, polyetylen glycol,
- ◆ *chất kết dính*: magie nhôm silicat, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và polyvinylpyrolidon,
- ◆ *chất gây rã*: aga, axit alginic và muối natri của nó, các hỗn hợp sủi bọt.

Trong số các dược phẩm theo sáng chế, đặc biệt hơn có thể kể đến các dược phẩm thích hợp để dùng theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường mũi, đường da hoặc qua da, đường trực tràng, đường lưỡi, đường mắt hoặc đường hô hấp, và cụ thể hơn là viên nén, viên trứng, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nang, viên kẹo glossette, viên nang, viên thuốc hình thoi, chế phẩm tiêm hoặc uống, sol khí, giọt nhỏ mắt hoặc mũi, thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel dùng trên da, v.v..

Các mức liều lượng thực tế của các thành phần hoạt tính trong các dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi sao cho đạt được lượng hoạt chất mà hữu hiệu để đạt được đáp ứng trị liệu mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm, và phương thức dùng cụ thể mà không gây độc cho bệnh nhân. Mức liều lượng được lựa chọn sẽ tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể theo sáng chế được sử dụng, đường dùng, thời gian dùng, tốc độ bài tiết hoặc chuyển hóa của hợp chất cụ thể được sử dụng, tốc độ và mức độ hấp thụ, khoảng thời gian điều trị, các thuốc khác, các hợp chất và/hoặc nguyên liệu được sử dụng kết hợp với hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng bệnh, sức khỏe tổng thể và tiền sử bệnh của bệnh nhân được điều trị, và các yếu tố tương tự đã được biết rõ trong lĩnh vực y tế.

Liều lượng thích hợp hàng ngày của hợp chất theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào các yếu tố được mô tả ở trên và có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 2,5 g mỗi ngày trong một hoặc nhiều lần sử dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất tổ hợp gồm hợp chất có công thức (I) với tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây đột biến gen, các chất độc gián phân, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom, các chất ức chế kinaza

và các kháng thể, và cả các dược phẩm chứa tổ hợp này và việc sử dụng chúng để sản xuất thuốc dùng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp xạ trị trong điều trị bệnh ung thư.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với các kháng thể đơn dòng. Thể liên hợp thuốc kháng thể (Antibody Drug Conjugate-ADC) là một nhóm các chất điều trị mới được hình thành bằng cách liên kết hóa học thuốc gây độc tế bào với kháng thể đơn dòng thông qua trình tự liên kết. Kháng thể đơn dòng của ADC liên kết chọn lọc với kháng nguyên đích của tế bào (ví dụ, tế bào ung thư) và giải phóng thuốc vào tế bào. ADC có tiềm năng điều trị vì chúng kết hợp tính đặc hiệu của kháng thể và khả năng gây độc tế bào của thuốc. Tuy nhiên, cho đến nay, việc phát triển ADC làm tác nhân điều trị đã gặp phải một số thành công hạn chế do có nhiều yếu tố như profin độc tính không thuận lợi, hiệu quả thấp và các thông số dược lý kém. Do đó, vẫn cần những ADC mới khắc phục được những vấn đề này và có thể phân phối chọn lọc Bcl-xL đến các tế bào ung thư đích.

Theo khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với các đoạn của các kháng thể đơn dòng hoặc được liên kết với các protein khung mà có thể liên quan hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng. Các đoạn kháng thể cần được hiểu là các đoạn loại Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc hoặc các diabody mà nói chung có cùng tính đặc hiệu liên kết như kháng thể từ nó các đoạn kháng thể này được tạo ra. Theo sáng chế, có thể thu được các đoạn kháng thể theo sáng chế từ các kháng thể bằng các phương pháp như thủy phân bằng các enzym, như pepsin hoặc papain, và/hoặc bằng cách phân cắt các cầu disulfua bằng các quá trình khử hóa học. Theo cách khác, có thể thu được các đoạn kháng thể theo sáng chế bằng các phương pháp tái tổ hợp gen đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng quá trình tổng hợp peptit sử dụng các phương tiện, ví dụ, các thiết bị tổng hợp peptit tự động như các thiết bị được cung cấp bởi công ty Applied Biosystems, v.v..

Các protein khung mà có thể liên quan hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu là protein mà chứa hoặc không chứa cuộn globulin miễn dịch và tạo ra khả năng liên kết tương tự với kháng thể đơn dòng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết cách chọn khung protein. Cụ thể hơn, đã biết rằng, để được chọn, khung như vậy cần có một vài dấu hiệu sau (Skerra, J. Mol. Recogn. 2000,

13, 167-187): tính bảo toàn tốt về mặt phát sinh chủng loại, cấu trúc chắc chắn với cấu tạo phân tử ba chiều đã biết rõ (ví dụ, tinh thể học hoặc NMR), kích cỡ nhỏ, không biến đổi hoặc biến đổi sau dịch mã chỉ ở mức độ thấp, dễ sản xuất, biểu hiện và tinh chế. Khung protein như vậy có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có fibronectin và ưu tiên là vùng fibronectin typ III thứ mười (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra, J. Biotechnol. 2001, 74, 257-75), dẫn xuất protein Z từ vùng B của staphylococcal protein A, thioredoxin A hoặc protein bất kỳ có vùng lặp như “đơn vị lặp lại ankyrin” (Kohl et al. *PNAS* 2003, 100, 1700-1705), “đơn vị lặp lại armadillo”, “đơn vị lặp lại giàu leuxin” hoặc “đơn vị lặp lại tetratricopeptit”. Cũng có thể là dẫn xuất khung từ các chất độc (ví dụ, các nọc độc bò cạp, côn trùng, các chất độc thực vật hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein của nitơ oxit synthaza tế bào thần kinh (PIN).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây nhằm minh họa cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các hợp chất trung gian để điều chế các ví dụ đều có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành.

Quy trình chung

Tất cả các chất phản ứng thu được từ các nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các dung môi khan thu được từ các nguồn thương mại và được sử dụng không cần làm khô thêm.

Sắc ký cột

Sắc ký cột nhanh tự động được thực hiện trên ISCO CombiFlash® Rf 200 hoặc CombiFlash® Rf+ Lumen™ sử dụng các cột nhanh silic oxit pha bình thường RediSep® Rf (35-70µm, 60 Å), cột silic oxit tính năng cao pha bình thường RediSep Rf Gold® (20-40µm, 60 Å), cột C18 pha đảo RediSep® Rf (40-63 µm, 60 Å), hoặc cột C18 tính năng cao pha đảo RediSep Rf Gold® (20-40 µm, 100 Å).

TLC

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện với các đĩa 5 x 10 cm có phủ silica-gel Merck Type 60 F₂₅₄.

Các phản ứng vi sóng

Gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện với CEM Discover® SP, hoặc bằng thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave.

NMR

Việc xác định ¹H-NMR được thực hiện trên phổ kế Bruker Avance III 500 MHz, phổ kế Bruker Avance III 400 MHz, hoặc phổ kế Bruker DPX-400 sử dụng dung môi DMSO-d₆ hoặc CDCl₃. Dữ liệu ¹H NMR là ở dạng các giá trị delta, đơn vị phần triệu (ppm), sử dụng đỉnh còn lại của dung môi (2,50 ppm đối với DMSO-d₆ và 7,26 ppm đối với CDCl₃) làm chuẩn nội. Các kiểu chia tách được ký hiệu là: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), sept (vạch bảy), m (đa vạch), br s (vạch rộng), dd (hai vạch đôi), td (ba vạch đôi), dt (hai vạch ba), ddd (hai vạch hai vạch đôi).

LC-MS phân tích:

Các hợp chất nhất định của sáng chế được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao-phổ khối (HPLC-MS) trên Agilent HP1200 với LC/MS bốn cực Agilent 6140, vận hành ở chế độ ion hóa phun điện tử âm hoặc dương. Khoảng quét khối lượng phân tử là từ 100 đến 1350. Việc dò UV song song được thực hiện ở 210 nm và 254 nm. Các mẫu được cung cấp dưới dạng dung dịch 1 mM trong ACN, hoặc trong THF/H₂O (1:1) với chu kỳ bơm 5 µL. Các phân tích LCMS được thực hiện trên hai thiết bị, một trong hai

thiết bị này được vận hành với dung môi rửa giải bazơ, và thiết bị kia với dung môi rửa giải axit.

LCMS bazơ: Cột Gemini-NX, 3 μm , C18, 50 mm \times 3,00 mm i.d. ở 23 °C, với tốc độ dòng 1 mL phút⁻¹ sử dụng 5 mM amoni bicacbonat (Dung môi A) và axetonitril (Dung môi B) với gradien từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

LCMS axit: Cột KINATEX XB-C18-100A, 2,6 μm , 50 mm*2,1 mm ở 40 °C, với tốc độ dòng 1 mL phút⁻¹ sử dụng axit formic trong nước 0,02% thể tích/ thể tích (Dung môi A) và axit formic trong axetonitril 0,02% thể tích/ thể tích (Dung môi B) với gradien bắt đầu từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

Một số hợp chất khác theo sáng chế được xác định đặc tính bằng HPLC-MS theo các phương pháp được đặt tên cụ thể như sau. Đối với tất cả các phương pháp này, phát hiện tia cực tím bằng máy dò mảng diot ở 230, 254 và 270 nm. Thể tích bơm mẫu là 1 μL . Các dung môi rửa giải gradien được chạy bằng cách xác định tốc độ dòng chảy và phần trăm hỗn hợp của các pha động sau đây, sử dụng dung môi cấp HPLC:

Dung môi A: 10 mM amoni fomat chứa nước + 0,04% (thể tích/ thể tích) axit formic

Dung môi B: Axetonitril + 5,3% (thể tích/ thể tích) Dung môi A + 0,04% (thể tích/ thể tích) axit fomic.

Thời gian lưu (Retention time-RT) cho các phương pháp được gọi tên này được báo cáo theo phút. Quá trình ion hóa được ghi ở chế độ dương, chế độ âm hoặc chế độ chuyển dương-âm. Chi tiết cụ thể cho các phương pháp riêng lẻ như sau.

Phương pháp LCMS-V-B

Sử dụng thiết bị dòng Agilent 1200 SL được liên kết với tứ cực đơn Agilent MSD 6140 với nguồn đa chế độ ESI-APCI (Phương pháp LCMS-V-B1 và LCMS-V-B2) hoặc sử dụng thiết bị dòng Agilent 1290 Infinity II được kết nối với Agilent TOF 6230 với nguồn phát tia phản lực ESI (Phương pháp LCMS-V-B1); cột: Thermo Accucore 2,6 μm , C18, 50 mm x 2,1 mm ở 55 °C. Chi tiết về gradien cho các phương pháp LCMS-V-B1 và LCMS-V-B2:

Thời gian (phút)	LCMS-V-B1		LCMS-V-B2		Dòng (mL/phút)
	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	
	0	95	5	60	
0,12	95	5	60	40	1,3
1,30	5	95	2	98	1,3
1,35	5	95	2	98	1,6
1,85	5	95	2	98	1,6
1,90	5	95	2	98	1,3
1,95	95	5	95	5	1,3

Phương pháp LCMS-V-C

Sử dụng thiết bị dòng Agilent 1200 SL được liên kết với tứ cực đơn Agilent MSD 6140 với nguồn đa chế độ ESI-APCI; cột: Agilent Zorbax Eclipse plus 3,5 μm , C18(2), 30 mm x 2,1 mm ở 35 °C. Chi tiết về gradien cho phương pháp LCMS-V-C:

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Dòng (mL/phút)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
2,50	95	5	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

Phương pháp HPLC điều chế

Một số hợp chất theo sáng chế được tinh chế bằng sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) trên hệ thống sắc ký lỏng Armen Spot hoặc Teledyne EZ với cột Gemini-NX® 10 μM C18, 250 mm x 50 mm i.d. chạy ở tốc độ dòng 118 mL phút⁻¹ có bộ dò mảng

diot UV (210 - 400 nm) sử dụng dung dịch nước NH_4HCO_3 25 mM và MeCN hoặc 0,1% TFA trong nước và MeCN làm dung môi rửa giải.

Một số hợp chất khác theo sáng chế đã được tinh chế bằng HPLC theo các phương pháp được gọi tên cụ thể như sau:

Phương pháp HPLC-V-A

Các quá trình này được thực hiện bằng hệ thống tinh chế tự động Waters FractionLynx MS, với cột Gemini[®] 5 μm C18(2), 100 mm \times 20 mm i.d. của Phenomenex, chạy ở tốc độ dòng 20 $\text{cm}^3\text{phút}^{-1}$ có dò mảng điốt UV (210–400 nm) và thu gom theo khối lượng. Máy đo phổ khối là máy đo phổ Waters Micromass ZQ2000, vận hành ở các chế độ ion hóa phun điện tử ion âm hoặc dương, với khoảng quét khối lượng phân tử là từ 150 đến 1000.

Phương pháp HPLC-V-A1 (pH 4):

Dung môi A: 10 mM amoni axetat chứa nước + axit fomic 0,08% (thể tích/thể tích); Dung môi B: axetonitril + 5% (thể tích/thể tích) Dung môi A + 0,08% (thể tích/thể tích) axit formic

Phương pháp HPLC-V-A2 (pH 9):

Dung môi A: 10 mM amoni axetat chứa nước + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc; Dung môi B: axetonitril + 5% (thể tích/thể tích) Dung môi A + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc

Phương pháp HPLC-V-B

Được thực hiện trên hệ thống AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO), với cột Gemini[®] NX 5 μm C18(2), 150 mm \times 21,2 mm i.d. từ Phenomenex, chạy ở tốc độ dòng 20 $\text{cm}^3\text{phút}^{-1}$ với phát hiện UV (214 và 254 nm) và ELS.

Phương pháp HPLC-V-B1 (pH 4):

Dung môi A: nước + axit fomic 0,08% (thể tích/thể tích); dung môi B: axetonitril + 0,08% (thể tích/thể tích) axit fomic.

Phương pháp HPLC-V-B2 (pH 9):

Dung môi A: nước + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc; dung môi B: axetonitril + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc.

Phương pháp HPLC-V-B3 (trung hòa):

Dung môi A: nước; Dung môi B: axetonitril.

GC-MS phân tích:

Sắc ký khí kết hợp và phổ khối phân giải thấp (GC-MS) được thực hiện trên thiết bị sắc ký khí Agilent 6850 và khối phổ kế Agilent 5975C sử dụng cột 15 m × 0,25 mm phủ 0,25 μm HP-5MS và dùng heli làm khí mang. Nguồn ion: EI+, 70 eV, 230°C, bốn cực: 150°C, mặt phân cách: 300°C.

MS độ phân giải cao

Khối phổ có độ phân giải cao thu được trên máy đo khối phổ thời gian bay Agilent 6230 được trang bị nguồn ion phun điện tử Jet Stream ở chế độ ion dương. Tiêm 0,5 μl vào khối phổ với tốc độ dòng 1,5 ml/phút (chương trình gradien 5mM amoni-format trong nước và axetonitril), sử dụng hệ HPLC Agilent 1290 Infinity. Thông số dòng phân cực: lưu lượng và nhiệt độ khí sấy (N₂): 8,0 l/phút và 325°C, tương ứng; áp suất khí phun sương (N₂): 30 psi, điện áp mao dẫn: 3000 V; lưu lượng và nhiệt độ khí vỏ bọc: 325°C và 10,0 l/phút; các thông số TOFMS: điện áp bộ phân mảnh: 100 V; điện thế máy tách bọt: 60 V; OCT 1 RF V_{pp}: 750 V. Khối phổ quét toàn bộ thu được trên dải m/z 105-1700 với tốc độ thu được 995,6 ms/phổ và được xử lý bằng phần mềm Agilent MassHunter B.04.00.

Danh pháp hóa học:

Các tên được ưu tiên theo IUPAC được tạo bằng cách sử dụng chức năng 'Structure to Name' (s2n) của ChemAxon trong *MarvinSketch* hoặc *JChem for Excel* (JChem phiên bản 16.6.13 - 18.22.3) hoặc bằng chức năng đặt tên hóa học do Biovia® Draw 4.2 cung cấp.

Các từ viết tắt

Ahx	monome axit 6-hexanoic
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
^t BuOH	<i>tert</i> -butanol
cc. hoặc conc.	cô đặc
CyOH	xyclohexanol
dba	(1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-on,
dibenzylidenaxeton	
DCM	diclometan
DEA	dietanolamin
DIAD	diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	diisobutyl nhôm hydrua
DIPA	<i>N</i> -isopropylpropan-2-amin, diisopropylamin
DIPEA	<i>N</i> -etyl- <i>N</i> -isopropyl-propan-2-amin, diisopropyletylamin
EtO ₂	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
eq.	đương lượng
HF×Pyr	Hydro florua pyridin
<i>hs</i>	<i>homo sapiens</i>
LDA	lithi diisopropylamit
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MTBE	metyl <i>tert</i> -butyl ete
on	qua đêm
Pd\C	paladi trên cacbon
PPh ₃	triphenylphosphin
rt	nhiệt độ trong phòng
RT	thời gian lưu (tính theo phút)
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBAOH	tetrabutylamoni hydroxit
TBSCl	<i>tert</i> -butyl-clo-dimetyl-silan

TEA	<i>N,N</i> -dietyletanamin
TFA	axit 2,2,2-trifloaxetic
pTSA	axit 4-metylbenezsulfonic
THF	tetrahydrofuran
TIPSCl	clo(triisopropyl)silan
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten
Xantphos Pd G3	[(4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
rac-BINAP Pd G3	[(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
Pd(dppf)Cl ₂ ,CH ₂ Cl ₂	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Bis(triphenylphosphin)paladi clorua
Pd(AtaPhos) ₂ Cl ₂	bis(di- <i>tert</i> -butyl(4-dimetylamino)phenyl)phosphin)diclopaladi(II)

Các quy trình chung được gọi tên

Sau đây là các quy trình thử nghiệm đại diện được gọi bằng tên trong các quy trình điều chế tiếp theo.

Quy trình chung Sonogashira

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng aryl halogenua, 2 đương lượng axetylen, 0,05 đương lượng Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,05 đương lượng CuI, và DIPA (1 mL/mmol) trong THF (5 mL/mmol) được giữ ở 60°C. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Khử bảo vệ với quy trình chung HFIP

Chất nền trong *1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol* (10 mL/mmol) được giữ ở 100-120°C trong lọ áp suất. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung Alkyl hóa

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng phenol/carbamat, 1-2 đương lượng alkyl iodua hoặc bromua, và 2-3 đương lượng Cs₂CO₃ trong axeton (5 mL/mmol) được khuấy ở rt trong phenol và ở 55°C trong carbamat. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh hoặc sắc ký cột nhanh pha đảo.

Quy trình chung Mitsunobu

Hỗn hợp gồm 1,0-1,5 đương lượng rượu béo, 1 đương lượng carbamat/phenol, và 1-2 đương lượng *triphenylphosphin* trong THF hoặc toluen (5 mL/mmol) được bổ sung 1-3 đương lượng *diterbutyl azodicarboxylat* / *diisopropyl azodicarboxylat* trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở rt hoặc 50°C, nếu cần, trong carbamat và ở rt trong phenol. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung Buchwald I

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng clo-chất nền, 2 đương lượng *1,3-benzothiazol-2-amin*, 0,1 đương lượng Pd₂(dba)₃, 0,2 đương lượng XantPhos và 3 đương lượng DIPEA trong CyOH (5 mL/mmol) được giữ ở 140°C. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp,

hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (10 mL/mmol), bơm lên cột silicagel được điều chỉnh trước và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung Buchwald II

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng thiazol amin, 1,2-1,5 đương lượng (*Z*)-*N*-(6-*clo*-4-*metyl*-*pyridazin*-3-*yl*)-3-(2-*trimetylsilyl*etoxy*metyl*)-1,3-*benzothiazol*-2-*imin*, 3 đương lượng Cs₂CO₃, 0,1 đương lượng Pd₂(dba)₃, 0,2 đương lượng XantPhos và 3 đương lượng DIPEA trong 1,4-dioxan (5 mL/mmol) được giữ ở hồi lưu. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung Finkelstein

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng alkyl clorua và 2 đương lượng NaI trong axeton (5 mL/mmol) được giữ ở hồi lưu. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung thế ái nhân

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng thiazol amin, 1 đương lượng 3,6-*diclo*-4-*metyl*pyridazin, và 1,5 đương lượng Cs₂CO₃ trong toluen (4 mL/mmol) được giữ ở 150°C. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung alkyl hóa bằng tosylat

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE, và được nạp 1 đương lượng tosylat và 5 đương lượng làm amin thích hợp được tạo huyền phù trong MeCN (5 mL/mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM sau đó, hỗn hợp được bơm lên cột silicagel được điều hòa trước bằng DCM. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải.

Quy trình chung alkyl hóa với tosylat được tạo ra tại chỗ

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE, và được nạp 1 đương lượng dẫn xuất hydroxy, 3 đương lượng *N,N*-dietyletanamin, lượng xúc tác của *N,N*-dimetylpyridin-4-amin và DCM (5 mL/mmol) sau đó 2 đương lượng 4-*metyl*benzensulfonyl clorua được bổ sung vào trong một phần và được khuấy ở rt cho

đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp (thường >90%, 1-5 h). Sau khi làm bay hơi các chất dễ bay hơi bằng N_2 ở $40^\circ C$, 30 đương lượng amin bậc nhất, bậc hai hoặc bậc ba thích hợp trong axetonitril (3 mL/mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở $50^\circ C$ cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn về dẫn xuất tosyl (thường là 1-3 h). Hỗn hợp phản ứng được cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải hoặc sắc ký cột nhanh pha đảo (0,1% TFA trong nước : MeCN).

Quy trình chung alkyl hóa với iot được tạo ra tại chỗ

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE, bình này được nạp 2 đương lượng PPh_3 và 2 đương lượng imidazol sau đó DCM (5 mL/mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được bổ sung từng phần 2 đương lượng iot sau đó khuấy trong 15 phút ở rt. Hỗn hợp thu được được bổ sung 1 đương lượng rượu thích hợp, được hòa tan trong DCM và được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Hợp chất iodo tạo thành được bổ sung 5 đương lượng amin thích hợp và sau đó khuấy trong 30 phút ở rt, trong khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng dung môi rửa giải DCM và MeOH (1,2% NH_3).

Quy trình chung alkyl hóa phenol được bảo vệ bằng silyl

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng phenol được bảo vệ bằng silyl, 1 đương lượng alkyl iodua, và 1,15 đương lượng TBAF (1 M trong THF) trong THF (2 mL/mmol) được khuấy ở rt. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng chất nền và 100 đương lượng $HF \times Pyr$ trong MeCN (15 mL/mmol) được khuấy ở $60^\circ C$. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1:1 của 1,4-dioxan – nước (30 mL/mmol), được xử lý bằng 150 đương lượng $LiOH \times H_2O$, và khuấy ở $60^\circ C$. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (chứa 1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải.

Quy trình chung tạo muối bậc bốn

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE, và được nạp 1 đương lượng tosylat và 20 đương lượng làm amin thích hợp được tạo huyền phù trong CyOH (5 mL/mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 140°C và được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM Sau đó, hỗn hợp được bơm lên cột silicagel được điều hòa trước bằng DCM. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải.

Quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn

Dung dịch THF (5 mL/mmol) chứa muối bậc bốn thích hợp được bổ sung 3 đương lượng TBAF, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Huyền phù chứa 1 đương lượng muối bậc bốn đã khử silyl trong MeCN khan (15 mL/mmol), 100 đương lượng HF×Pyr được bổ sung vào, và sau đó được khuấy ở 60°C. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1:1 của THF – nước (30 mL/mmol), 150 đương lượng LiOH x H₂O được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở rt. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (chứa 1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải.

Quy trình chung alkyl hóa, khử bảo vệ và thủy phân

Hỗn hợp gồm amin bậc ba (1 đương lượng) và chất alkyl hóa (10 đương lượng) trong axetonitril (3 mL/mmol) được khuấy ở rt. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo, nếu cần, mặt khác cặn được hòa tan trực tiếp trong axetonitril (3 mL/mmol), HF×Pyr (100 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1:1 của 1,4-dioxan – nước (10 mL/mmol), LiOH×H₂O (150 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C. Sau khi đạt tới sự chuyển hóa thích hợp thành sản phẩm mong muốn, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo.

Quy trình chung khử bảo vệ nhóm bảo vệ *tert*-butyl-dimetyl-silyl

Hợp chất được bảo vệ bằng TBS thích hợp và axit [(1*S*,4*R*)-7,7-dimetyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic (thường là 0,25 đương lượng, 1,25 đương lượng nếu *N,N*-dimetyl-amin có mặt trong phân tử) được trộn trong hỗn hợp gồm metanol (2,5 mL/mmol) và diclometan (2,5 mL/mmol) trong ống gắn kín và khuấy ở 50°C cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (thường là 1-5 h). Sau thời gian phản ứng, hỗn hợp được rót vào phễu riêng biệt, pha loãng với DCM và rửa bằng NaHCO₃ đặc và nước. Làm khô bằng MgSO₄, lọc trên Xelit sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh.

Quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân axit phosphonic

Dung dịch chứa dẫn xuất dietyl phosphonat trong DCM (5 mL/mmol) và MeCN (5 mL/mmol) được xối rửa bằng nitơ sau đó 40 đương lượng TEA được bổ sung vào và sau đó được làm lạnh xuống 0°C. 20 đương lượng bromo(trimetyl)silan được bổ sung vào trong một phần sau đó khuấy trong 30 phút nữa ở 0°C. Sau đó để ấm tới rt và khuấy cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn đối với etyl este (thường là 1-5 h). (Các) nhóm bảo vệ Boc thường được loại bỏ nhưng chỉ một phần, tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, hỗn hợp được làm dừng bằng vài mL MeOH ở 0°C, cô trên Xelit sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (chứa 1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải. Hai sản phẩm (có Boc, không có Boc) được kết hợp và tiếp tục với quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân.

Quy trình chung thế amin và thủy phân

Sản phẩm từ **Ví dụ điều chế 14** trong hỗn hợp 1:1 của axetonitril và *N*-metyl-2-pyrrolidon (10 ml/mmol), được bổ sung vào amin thích hợp (3-10 đương lượng), và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2-24 h. Sau khi bổ sung 70% HF trong pyridin (50-100 đương lượng) ở rt, hỗn hợp được khuấy trong 4-18 h. Sau khi tinh chế sản phẩm thế bằng sắc ký cột (silicagel, sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải), sản phẩm được hòa tan trong THF (8 ml/mmol), và nước (2 ml/mmol) và LiOH×H₂O (5 đương lượng) được bổ sung vào, và khuấy ở 20-40°C trong 1-4 h. Sản phẩm thủy phân được tinh chế bằng HPLC điều chế (sử dụng axetonitril và 5 mM dung dịch nước NH₄HCO₃ làm dung môi rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Ví dụ điều chế

Các ví dụ chi tiết sau đây mô tả ví dụ điều chế các hợp chất trung gian tổng hợp.

Ví dụ điều chế 1a: Metyl 2-[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-5-[3-(2-*flu*-4-iodophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat**Bước A: metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-iodo-thiazol-4-carboxylat**

50,00 g metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat (193,55 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong 600 mL MeCN khan. 52,25 g *N*-iodo succinimit (232,30 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối bão hòa, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được chiết bằng 1 M Na₂S₂O₃, sau đó chiết lần nữa bằng nước muối. Sau đó, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan làm dung môi rửa giải để thu được 60 g (156 mmol, 80%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,03/11,06 (br s), 3,78 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 153,8, 82,5, 77,7, 52,3, 28,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₀H₁₄IN₂O₄S: 384,9713, phát hiện 384,9708.

Bước B: metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(3-hydroxyprop-1-ynyl)thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ, 500 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 9,6 g sản phẩm từ *Bước A* (25 mmol, 1 đương lượng), 2,80 g *prop*-2-*yn*-1-*ol* (2,91 mL, 50 mmol, 2 đương lượng) và 36,10 g DIPA (50 mL, 356,8 mmol, 14,27 đương lượng) sau đó 125 mL THF khan được bổ sung vào và hệ này được làm sạch bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 549 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) và 238 mg CuI (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 7,30 g (23 mmol, 93%) sản phẩm mong muốn

là chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,10 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,3, 142,4, 118,1, 101,4, 73,9, 52,4, 50,2, 28,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 313,0853, phát hiện 313,0866.

Bước C: metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(3-hydroxypropyl)thiazol-4-carboxylat

Lọ áp suất 1 L được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 44,75 g sản phẩm từ *Bước B* (143,3 mmol, 1 đương lượng), 7,62 g Pd/C (7,17 mmol, 0,05 đương lượng) trong 340 mL etanol, và sau đó được đặt dưới môi trường nitơ sử dụng hệ hydro hóa. Sau đó, được nạp 4 bar khí H_2 và được khuấy ở rt qua đêm. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn, nhưng chỉ sản phẩm olefin được tạo thành. Sau khi lọc chất xúc tác qua đệm Xelit, toàn bộ quy trình được lặp lại với 5% mol chất xúc tác mới. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 31,9 g (101 mmol, 70%) sản phẩm mong muốn là tinh thể màu vàng nhạt

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,61 (br s, 1H), 4,54 (t, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 143,1, 135,4, 60,3, 51,9, 34,5, 28,3, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 317,1166, phát hiện 317,1164.

Bước D: metyl 2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-5-[3-(2-flo-4-iodophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ 250 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE, được nạp 3,40 g 2-flo-4-iodo-phenol (14 mmol, 1 đương lượng), 5,00 g sản phẩm từ *Bước C* (16 mmol, 1,1 đương lượng) và 4,10 g PPh_3 (16 mmol, 1,1 đương lượng) và 71 mL toluen khan. Sau 5 phút khuấy dưới môi trường nitơ, 3,10 mL DIAD (3,20 g, 16 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần trong khi hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt. Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được tiêm ngay vào cột silicagel được điều chỉnh trước,

và sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thô được kết tinh ra khỏi MeOH để tạo ra 4,64 g (9,24 mmol, 66%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,64 (br s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134,0, 124,9, 117,6, 68,2, 51,9, 30,5, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{FSI}$: 537,0351, phát hiện 537,0348.

Ví dụ điều chế 1b: Metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-[3-[4-[3-(*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ, 500 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 13,41 g hợp chất trong ví dụ điều chế 1a (25 mmol, 1 đương lượng), 8,46 g *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-prop-2-ynyl-carbamate (50 mmol, 2 đương lượng) và 50 mL DIPA (36,10 g, 50 mL, 356,8 mmol, 14,27 đương lượng) sau đó 125 mL THF khan được bổ sung vào và hệ này được làm sạch bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trở 549 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) và 238 mg CuI (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 10,5 g (18,2 mmol, 73%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,65 (br s, 1H), 7,31 (br d, 1H), 7,21 (br d, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,46/1,41 (s, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,2, 115,4, 68,1, 51,9, 38,6, 33,8, 30,5, 23,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$: 578,2331, phát hiện 578,2331.

Ví dụ điều chế 1c: Metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ, 250 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 5,36 g

hợp chất trong ví dụ điều chế 1a (10 mmol, 1 đương lượng), 1,66 g *N,N*-dimethylprop-2-yn-1-amin (20 mmol, 2 đương lượng) và 20 mL DIPA (142,7 mmol, 14,27 đương lượng) sau đó 50 mL THF khan được bổ sung vào và hệ này được làm sạch bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ 220 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 mmol, 0,05 đương lượng) và 95 mg CuI (0,5 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa tiếp. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 4,5 g (7,8 mmol, 78%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,8, 147,3, 129,0, 119,2, 115,4, 84,3, 68,0, 51,9, 48,1, 44,2, 30,6, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₄H₃₁FN₃O₅S: 492,1963, phát hiện 492,1956.

Ví dụ điều chế 2a: 5-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentan-1-ol

Bước A: pent-4-enyl benzoat

30,00 g *pent-4-en-1-ol* (0,35 mol, 1 đương lượng) và 58,5 mL *N,N*-diyletanamin (0,42 mol, 1,2 đương lượng) được trộn trong 200 mL DCM sau đó được làm lạnh xuống 0°C. 48,5 mL *benzoyl clorua* (0,42 mol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C bằng phễu nhỏ giọt dưới khí quyển trơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy thêm ở 0°C trong 30 phút sau đó ở rt qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với 100 mL DCM sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước, 1 M NaOH, 1 M HCl, nước muối, tương ứng. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 63,19 g (95%) sản phẩm mong muốn là chất lỏng không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (dd, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 5,91-5,81 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,17 (q, 2H), 1,81 (qv, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 166,2, 138,2, 133,8, 130,3, 129,6, 129,2, 115,8, 64,5, 30,1, 27,8; GC-MS-EI (m/z): [M]⁺ tính toán đối với C₁₂H₁₄O₂: 190,1, phát hiện 190.

Bước B: 4,5-dihydroxypentyl benzoat

42,22 g sản phẩm từ *Bước A* (0,26 mol, 1,0 đương lượng), 50,40 g 4-methyl-4-oxido-morpholin-4-ium;hydrat (0,37 mol, 1,7 đương lượng) được trộn trong 360 mL 2-methylpropan-2-ol và 40 mL nước, sau đó 6,57 g tetraoxosmi (2,5% khối lượng trong 2-methylpropan-2-ol, 0,64 mmol, 0,002 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 24 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được làm nguội xuống rt và 1 M Na₂S₂O₃ được bổ sung vào sau đó khuấy trong 10 phút nữa ở rt. DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước, nước muối, tương ứng. Dung dịch được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 36,9 g (63%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99-7,50 (m, 5H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,30-3,24 (m+m, 2H), 1,85-1,72 (m+m, 2H), 1,59-1,33 (m+m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,2, 133,8-129,1, 71,2, 66,3, 65,5, 30,3, 25,2; HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ tính toán đối với C₁₂H₁₆NaO₄: 247,0941, phát hiện 247,0941.

Bước C: 5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-hydroxy-pentyl] benzoat

24,86 g sản phẩm từ *Bước B* (0,11 mol, 1 đương lượng) và 15,09 g imidazol (0,22 mol, 2 đương lượng) được trộn trong 120 mL *N,N*-dimethylformamit sau đó được làm lạnh xuống -20°C dưới khí quyển trơ. 16,71 g *tert-butyl-clo-dimethyl-silan* (0,11 mol, 1 đương lượng) trong 40 mL *N,N*-dimethylformamit được bổ sung vào với tốc độ chậm trong khoảng thời gian 30 phút, được hỗ trợ với 10 mL DCM sau đó để ấm tới rt và khuấy tiếp qua đêm. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Làm dừng bằng NH₄Cl cô đặc, sau đó làm bay hơi phần lớn các chất dễ bay hơi. EtOAc và nước được bổ sung vào cạn, pha hữu cơ được tách, sau đó rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 33,71 g (90%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,51-3,35 (dd+dd, 2H), 3,48 (m, 1H), 1,86-1,74 (m+m, 2H), 1,67-1,34 (m+m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,2, 133,7, 130,4, 129,5, 129,2, 70,6, 67,7, 65,3, 30,2, 26,3, 24,9, -4,9.

Bước D: [5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-

pentyl] benzoat

33,51 g sản phẩm từ *Bước C* (0,10 mol, 1 đương lượng), 16,85 g imidazol (0,25 mol, 2,5 đương lượng) và 1,21 g *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (0,01, 0,1 đương lượng) được trộn trong 230 mL *N,N*-dimethylformamit sau đó 38 mL *tert*-butyl-*clo*-diphenylsilan (0,15 mol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào với tốc độ chậm, được hỗ trợ với 20 mL *N,N*-dimethylformamit sau đó khuấy ở 50°C trong qua đêm. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được làm lạnh xuống rt, làm dừng bằng NH₄Cl cô đặc, sau đó làm bay hơi phần lớn các chất dễ bay hơi. EtOAc và nước được bổ sung vào cạn, pha hữu cơ được tách sau đó rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 56,43 g (99%) sản phẩm mong muốn là dầu đặc không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,91-7,37 (m, 15H), 4,17 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,45 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,66-1,57 (m+m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,74 (s, 9H), -0,12/-0,16 (s+s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,1, 136,0-128,0, 73,3, 66,0, 65,1, 30,3, 27,3, 26,1, 24,0, -5,1; HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ tính toán đối với C₃₄H₄₈NaO₄Si₂: 599,2983, phát hiện 599,2981.

Bước E: 5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentan-1-ol

46,10 g sản phẩm từ *Bước D* (0,08 mol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 227 mL MeOH và 117 mL THF sau đó 12,79 g NaOH (0,32 mol, 4,0 đương lượng) trong 85 mL nước được bổ sung vào từ từ trong khi hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 4 h). EtOAc và nước được bổ sung vào sau đó được tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 29,32 g (78%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65-7,37 (m, 10H), 4,34 (t, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,77 (s, 9H), -0,13 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 135,8, 135,8, 134,3, 134,0, 130,3, 130,2, 128,2, 128,0, 74,0, 66,4, 61,4, 30,4, 28,3, 27,3, 26,2, -5,1; HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ tính toán đối với C₂₇H₄₄NaO₃Si₂: 495,2721, phát hiện 495,2706.

Ví dụ điều chế 2b: 5-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxypentan-1-ol

Bước A: [5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxypentyl] benzoat

3,66 g hợp chất trong **Ví dụ điều chế 2a**, *Bước C* (10,8 mmol, 1 đương lượng), 6,95 g *N1,N1,N8,N8-tetrametylnaphthalen-1,8-diamin* (32,4 mmol, 3 đương lượng) và một phần nhỏ rây phân tử 4Å được trộn trong 210 mL DCM sau đó 4,00 g *trimetyloxonium;tetraflorat* (27,0 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 5 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được lọc qua đệm *Xelit*, rửa bằng DCM sau đó cô. Cặn được hòa tan lại trong DCM và rửa bằng nước, 1 M CuSO₄, nước muối, tương ứng. Dung dịch được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên *Xelit* và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,58 g (68%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,56 (ddd, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 1,84-1,44 (m, 4H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 165,7, 133,2, 129,9, 129,0, 128,7, 80,5, 64,7, 63,9, 57,0, 27,2, 25,7, 24,2, 17,9, -5,5, -5,5.

Bước B: 5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxypentan-1-ol

2,54 g sản phẩm từ *Bước A* (7,20 mol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 54 mL MeOH sau đó 1,44 g NaOH (36 mmol, 5,0 đương lượng) trong 18 mL nước được bổ sung từ từ vào hỗn hợp. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 1,5 h). EtOAc và nước được bổ sung vào sau đó tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để tạo ra 1,76 g (98%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,37 (t, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,51-1,32 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 81,0, 64,4, 60,9, 57,0, 28,4, 27,2, 25,8, 18,0, -5,4, -5,4; LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₂H₂₉O₃Si: 249,2, phát hiện 249,2.

Ví dụ điều chế 2c: 5-Metoxypentan-1-ol-4-triisopropylsilyloxy**Bước A: [5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-triisopropylsilyloxy-pentyl] benzoat**

2,0 g hợp chất trong **Ví dụ điều chế 2a**, *Bước C* (5,91 mmol, 1 đương lượng) và 1,21 g *imidazol* (17,73 mmol, 3 đương lượng) được trộn trong 6 mL *N,N*-

dimethylformamit sau đó 1,71 g *clo(triisopropyl)silan* (8,86 mol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần sau đó khuấy ở 60°C trong 3,5 h. *Clo(triisopropyl)silan* (0,5 đương lượng) và *imidazol* (1 đương lượng) thêm nữa được bổ sung vào và khuấy 3 h nữa. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được làm lạnh xuống rt sau đó EtOAc và nước được bổ sung vào, pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,27 g (99%) sản phẩm mong muốn là dầu đặc không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,94 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,86 (qv, 1H), 3,53 (ddd, 2H), 1,83-1,56 (m, 4H), 1,02 (m, 21H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Bước B: (5-hydroxy-4-triisopropylsilyloxy-pentyl) benzoat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ nhóm bảo vệ tert-butyl-dimethyl-silyl bắt đầu từ 2,25 g sản phẩm từ *Bước A* (4,54 mmol, 1 đương lượng) tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải, 1,13 g (65%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,63 (t, 1H), 4,29 (qv, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,45-3,26 (m, 2H), 1,83-1,54 (m, 4H), 1,01 (s, 21H); LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₃₇O₄Si: 381,2, phát hiện 381,3.

Bước C: (5-metoxi-4-triisopropylsilyloxy-pentyl) benzoat

1,11 g sản phẩm từ *Bước B* (2,91 mmol, 1 đương lượng) và 1,87 g *NI,NI,N8,N8-tetrametylnaphtalen-1,8-diamin* (8,7 mmol, 3 đương lượng) được trộn trong 45 mL DCM sau đó 1,87 g *trimetyloxonium;tetraflorat* (8,7 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 4 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được lọc qua đệm Xelit, rửa bằng DCM sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước, 1 M CuSO₄, nước muối, tương ứng. Dung dịch được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 963 mg (84%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,96 (qv, 1H), 3,31 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,82-1,54 (m, 4H), 1,01 (m, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 165,7, 133,3, 129,8, 129,0, 128,7, 75,9, 70,4,

64,7, 58,4, 30,7, 23,5, 18,0, 17,9, 12,0.

Bước D: 5-metoxy-4-triisopropylsilyloxy-pentan-1-ol

953 mg sản phẩm từ *Bước C* (2,41 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 12 mL MeOH và 6 mL THF sau đó 487 mg NaOH (12,1 mmol, 5,0 đương lượng) trong 6 mL nước được bổ sung vào từ từ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 2 h). EtOAc và nước được bổ sung vào sau đó tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 687 mg (78%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,39 (t, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,03 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 76,8, 71,4, 61,4, 58,8, 31,4, 28,3, 18,5, 12,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₃₅O₃Si: 291,2350, phát hiện 291,2349.

Ví dụ điều chế 2d: 4-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-(dimethylamino)pentan-1-ol

Bước A: 3-(oxiran-2-yl)propyl benzoat

19,01 g axit 3-*clobenzencarboperoxoic* (77% khối lượng, 85,83 mmol, 1,3 đương lượng) được hòa tan trong DCM (3 mL/mmol) trong phễu riêng biệt sau đó pha hữu cơ (3-4 mL nước được loại bỏ) được bổ sung trực tiếp vào dung dịch chứa 12,41 g hợp chất trong **Ví dụ điều chế 2a**, *Bước A* (65,25 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL/mmol) và được khuấy ở rt trong 4 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. 100 mL DCM được bổ sung vào sau đó rửa bằng 2×100 mL NaHCO₃ đặc và 1×100 mL nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 13,92 g (định lượng) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 (dm, 2H), 7,66 (tm, 1H), 7,53 (tm, 2H), 4,31 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,68-2,48 (dd+dd, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,67-1,56 (m+m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,2, 133,8, 129,6, 129,3, 64,8, 51,7, 46,6, 29,1, 25,4; HRMS-EI (m/z): [M]⁺ tính toán đối với C₁₂H₁₄O₃: 206,0943, phát hiện 206,0941.

Bước B: [4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-(dimethylamino)pentyl] benzoat

7,01 g sản phẩm từ *Bước A* (34 mmol, 1 đương lượng) và 51 mL dung dịch

dimethylamin (2 M trong MeOH, 102 ml, 3 đương lượng) được trộn trong ống gắn kín và khuấy ở 60°C trong 1 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô và [5-(*dimethylamino*)-4-*hydroxy-pentyl*] benzoat thu được ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt. HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₄H₂₂NO₃: 252,1594, phát hiện 252,1597.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong *N,N*-dimethylformamit (2 mL/mmol) sau đó 6,95 g imidazol (102 mmol, 3 đương lượng), 208 mg *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (1,70 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và sau khi trở thành dung dịch trong 12,8 g *tert-butyl-clo-dimethyl-silan* (85,0 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 h (>95% sự chuyển hóa được quan sát thấy). Làm nguội xuống rt sau đó 3-4 mL NH₄Cl đặc được bổ sung vào, khuấy trong 5 phút sau đó các chất dễ bay hơi được làm bay hơi. 300 mL EtOAc, 50 mL nước và 50 mL NaHCO₃ đặc được bổ sung vào sau đó lớp hữu cơ được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 1×50 mL H₂O, 1×50 mL nước muối sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc sau đó cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để tạo ra 8,37 g (67%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99-7,49 (m, 5H), 4,29-4,27 (m+m, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,20-2,17 (dd+dd, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,80-1,73 (m+m, 2H), 1,67-1,46 (m+m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,2, 130,3, 70,0, 66,0, 65,3, 46,6, 32,0, 26,3, 24,5, -3,8, -4,4; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₀H₃₆NO₃Si: 366,2459, phát hiện 366,2463.

Bước C: 4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-(dimethylamino)pentan-1-ol

3,12 g sản phẩm từ *Bước B* (8,53 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 34 mL MeOH và 17 mL THF sau đó 1,36 g NaOH (34 mmol, 4,0 đương lượng) trong 17 mL nước được bổ sung vào từ từ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 1,5 h). EtOAc và nước được bổ sung vào sau đó tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,60 g (72%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3,83-3,76 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 3H), 2,31 (ddd, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,72-1,54 (m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,05 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm; 70,1, 65,2, 62,9, 46,4, 31,9, 27,9, 26,0, 18,2, -4,36, -4,62;

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{13}H_{32}NO_2Si$: 262,2197, phát hiện 262,2197.

Ví dụ điều chế 2e: 4-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-morpholino-pentan-1-ol

Bước A: [4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-morpholino-pentyl] benzoat

1,50 g hợp chất trong **Ví dụ điều chế 2d**, *Bước A* (7,27 mmol, 1 đương lượng) và 1,91 g *morpholin* (21,87 mmol, 3 đương lượng) được khuấy trong 15 mL MeCN ở 82°C trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và (*4-hydroxy-5-morpholino-pentyl*) *benzoat* thu được ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt. LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{16}H_{24}NO_4$: 294,2, phát hiện 294,2.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong 7 mL *N,N*-dimethylformamid sau đó 1,19 g imidazol (17,52 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và sau khi trở thành dung dịch trong 1,76 g *tert-butyl-dimethyl-silan* (11,68 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 h. Làm nguội xuống rt sau đó EtOAc được bổ sung vào sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O , nước muối sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, lọc sau đó cô trên *Xelit*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,18 g (92%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,96 (dd, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (t, 4H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 1,85-1,44 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 165,7, 133,3, 129,9, 129,0, 128,7, 68,7, 66,2, 64,8, 64,7, 54,2, 31,6, 25,8, 24,1, 17,8, -4,2, -4,8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{22}H_{38}NO_4Si$: 408,3, phát hiện 408,3.

Bước B: 4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-morpholino-pentan-1-ol

2,18 g sản phẩm từ *Bước A* (8,53 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 20 mL MeOH và 20 mL THF sau đó 2,22 g K_2CO_3 (16,06 mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Phần lớn các chất dễ bay hơi được làm bay hơi sau đó EtOAc và nước được bổ sung vào, tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, cô. 1,49 g (72%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu thu được.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H),

4,37 (t, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,55 (t, 4H), 3,37 (q, 2H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,22 (ddd, 2H), 1,56-1,29 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 69,3, 66,2, 65,3, 61,0, 54,3, 32,1, 28,5, 25,8, 17,9, -4,2, -4,7; LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$: 304,2, phát hiện 304,3.

Ví dụ điều chế 2f: 4-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl-methyl-amino]pentan-1-ol

***Bước A:* [4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl-methyl-amino]pentyl] benzoat**

908 mg hợp chất trong **Ví dụ điều chế 2d**, *Bước A* (4,40 mmol, 1 đương lượng) và 1,35 g *N,N',N'*-trimetyletan-1,2-diamin (13,2 mmol, 3 đương lượng) được khuấy trong 12 mL MeCN ở 82°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và [5-[2-(dimethylamino)ethyl-methyl-amino]-4-hydroxy-pentyl] benzoat thu được ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt. LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$: 309,2, phát hiện 309,3.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong 4 mL *N,N*-dimetylformamit sau đó 609 mg imidazol (8,95 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và sau khi trở thành dung dịch trong 898 mg *tert*-butyl-*clo*-dimetyl-silan (5,96 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 h. Làm nguội xuống rt sau đó EtOAc được bổ sung vào sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O , nước muối sau đó làm khô bằng MgSO_4 , lọc sau đó cô trên *Xelit*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,11 g (88%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,83-1,40 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 165,7, 133,3, 129,9, 129,0, 128,7, 69,8, 64,8, 63,9, 57,0, 56,1, 45,4, 43,4, 31,5, 25,8, 24,0, 17,8, -4,3, -4,8; LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$: 423,3, phát hiện 423,3.

***Bước B:* 4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl-methyl-amino]pentan-1-ol**

3,42 g sản phẩm từ *Bước A* (8,09 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 40 mL MeOH và 20 mL THF sau đó 1,62 g NaOH (40,5 mmol, 5,0 đương lượng) trong 20

mL nước được bổ sung vào trong một phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. EtOAc và nước được bổ sung vào, tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô. 2,60 g (định lượng) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng nhạt thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,69 (m, 1H), 3,36 (t, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,56-1,30 (m+m, 2H), 1,50-1,40 (m+m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 70,7, 64,8, 61,5, 57,5, 56,7, 46,0, 43,8, 32,3, 29,0, 26,3, -3,8, -4,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₆H₃₉N₂O₂Si: 319,2775, phát hiện 319,2788.

Ví dụ điều chế 2g: 3-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-morpholino-butan-1-ol

Bước A: 2-(oxiran-2-yl)etyl benzoat

4,063 g *but-3-enyl benzoat* (23,06 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 50 mL CHCl₃ sau đó 4,97 g axit 3-*clobenzencarboperoxoic* (77% khối lượng, 28,80 mmol, 1,25 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy ở rt qua đêm. 60 mL DCM được bổ sung vào sau đó rửa bằng NaHCO₃ đặc và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,81 g (86%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,98 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,73 (t, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 165,7, 133,4, 129,7, 129,2, 128,8, 62,0, 49,2, 45,9, 31,4; LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₁H₁₃O₃: 193,1, phát hiện 193,1.

Bước B: [3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-morpholino-butyl] benzoat

723 mg sản phẩm từ *Bước A* (3,76 mmol, 1 đương lượng) và 983 mg *morpholin* (11,28 mmol, 3 đương lượng) được khuấy trong 10 mL MeCN ở 82°C trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và (*3-hydroxy-4-morpholino-butyl*) benzoat thu được ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt. LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₂₂NO₄: 280,2, phát hiện 280,2.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong 5 mL *N,N*-dimethylformamit sau đó 487 mg *imidazol* (7,15 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và sau khi trở thành dung dịch trong 719 mg *tert-butyl-clo-dimethyl-silan* (4,77 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 h. Làm nguội xuống rt sau đó EtOAc được bổ sung vào sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O, nước muối sau đó làm

khô bằng MgSO₄, lọc sau đó cô trên *Xelit*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 669 mg (71%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,96 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,54 (t, 4H), 2,45-2,27 (m, 6H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,02 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 165,7, 133,3, 129,8, 129,0, 128,8, 66,3, 66,2, 65,1, 61,7, 54,2, 34,3, 25,8, 17,8, -4,2, -5,1; LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₃₆NO₄Si: 394,2, phát hiện 394,3.

Bước C: 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-morpholino-butan-1-ol

366 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,93 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 2 mL MeOH và 6,75 mL THF sau đó 186 mg NaOH (4,65 mmol, 5,0 đương lượng) trong 2,25 mL nước được bổ sung vào trong một phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. EtOAc và nước được bổ sung vào, tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô. 262 mg (97%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,42 (br., 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,55 (t, 4H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,37 (dm, 4H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 66,2, 65,4, 57,4, 54,2, 39,0, 25,8, 17,8, -4,3, -4,8; LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₄H₃₂NO₃Si: 290,2, phát hiện 290,3.

Ví dụ điều chế 2h: 3-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxi-butan-1-ol

Bước A: metyl 3-hydroxy-4-metoxi-butanoat

1,00 g *metyl 4-metoxi-3-oxo-butanoat* (6,84 mmol, 1 đương lượng) trong 30 mL MeOH được bổ sung 264 mg NaBH₄ (6,98 mmol, 1 đương lượng) theo các phần ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 h. Sau khi cô, cặn được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô và cô để tạo ra 0,72 g (71%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,97 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,27 (dd, 1H).

Bước B: metyl 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxi-butanoat

8,89 g sản phẩm từ *Bước A* (60 mmol, 1 đương lượng) và 4,3 g *imidazol* (63,2

mmol, 1,05 đương lượng) trong 100 mL DMF được bổ sung 10 g *tert-butyl-clo-dimethylsilan* (66,3 mmol, 1,1 đương lượng) trong một phần và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Sau khi pha loãng với 300 mL nước muối và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ thu gom được làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 11,77 g (75%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,17 (sx, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,54 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,03 (d, 6H).

Bước C: 3-[*tert-butyl(dimethyl)silyl*]oxy-4-metoxy-butan-1-ol

10,77 g sản phẩm từ *Bước B* (41 mmol, 1 đương lượng) trong 288 mL DCM được bổ sung từ từ 124 mL DIBAL-H (1M trong THF, 124 mmol, 3 đương lượng) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 2,5 h ở 0°C, 5 mL nước, 5 mL dung dịch 15% khối lượng của NaOH, 0,5 mL nước và MgSO₄ khan được bổ sung vào lần lượt. Sau 15 phút khuấy, hỗn hợp được lọc và cô để tạo ra 6,73 g (70%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,34 (t, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,48/3,44 (m+m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,24/3,21 (dd+dd, 2H), 1,59/1,46 (m+m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04/0,03 (s+s, 6H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₁H₂₇O₃Si: 235,1729, phát hiện: 235,1725.

Ví dụ điều chế 2i: 4-[*tert-Butyl(dimethyl)silyl*]oxy-3-metoxy-butan-1-ol

Bước A: 3,4-dihydroxybutyl benzoat

Hỗn hợp gồm 20,1 g *but-3-enyl benzoat* (113,5 mmol, 1 đương lượng), 21,8 g 4-*methyl-4-oxido-morpholin-4-ium;hydrat* (161,3 mmol, 1,42 đương lượng), và 2,83 g *tetraoxosmi* (2,5% khối lượng trong 2-*methylpropan-2-ol*, 0,28 mmol, 0,0025 đương lượng) trong 227 mL 2-*methylpropan-2-ol* và 27 mL nước được khuấy ở 60°C trong 18 h. Sau khi phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 270 mL dung dịch 1M của Na₂S₂O₃ ở rt, hỗn hợp được pha loãng với DCM và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô, và cô để tạo ra 22,22 g (93%) 3,4-dihydroxybutyl benzoat.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,39/4,34 (m+m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,37/3,30 (m+m, 2H), 1,93/1,64 (m+m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 166,2, 133,7, 129,5, 129,2, 68,5, 66,4, 62,5, 33,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₁H₁₅O₄: 211,0970, phát hiện: 211,0971.

Bước B: [4-[*tert-butyl(dimethyl)silyl*]oxy-3-hydroxy-butyl] benzoat

10 g sản phẩm từ *Bước A* (47,6 mmol, 1 đương lượng) và 6,52 g *imidazol* (0,096 mol, 2 đương lượng) trong 100 mL DMF được bổ sung 7,17 g *tert-butyl-clo-dimethylsilan* (47,6 mmol, 1 đương lượng) trong một phần và hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Sau khi hỗn hợp được pha loãng với EtOAc, pha hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ đặc, nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô để tạo ra 14,1 g (91%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (t, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Bước C: [4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-3-metoxo-butyl] benzoat

7,03 g sản phẩm từ *Bước B* (21,7 mmol, 1 đương lượng) và 13,9 g *N1,N1,N8,N8-tetrametylnaphthalen-1,8-diamin* (64,9 mmol, 3 đương lượng) được trộn trong 420 mL DCM sau đó 8,0 g *trimetyloxonium;tetraflorat* (54,1 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được lọc qua đệm *Xelit*, rửa bằng DCM sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, tương ứng. Dung dịch được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên *Xelit* và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 4,03 g (55%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 (m, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Bước D: 4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-3-metoxo-butan-1-ol

4,0 g sản phẩm từ *Bước C* (11,83 mmol, 1 đương lượng) trong 100 mL hỗn hợp 1:1 của THF và MeOH được bổ sung vào 5,1 g K₂CO₃ (36,96 mmol, 3 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 3 h ở 0°C và trong 2 h ở rt. Sau khi bổ sung NH₄Cl đặc và DCM ở 0°C, pha hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ đặc, nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 4,14 g (94%) hỗn hợp 1:1 của sản phẩm mong muốn và *metyl benzoat*.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,38 (t, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 2j: 3-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-metoxo-propan-1-ol

Bước A: (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl benzoat

20 g (*2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl*)metanol (151 mmol, 1 đương lượng) và 25 mL *N,N-dietyletanamin* (182 mmol, 1,2 đương lượng) trong 92 mL DCM được bổ sung vào 21 mL *benzoyl clorua* (182 mmol, 1,2 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18 h. Phản ứng được làm dừng bằng NaHCO₃ đặc và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô, và cô để tạo ra 37,0 g (98%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,98 (dd, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (t, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Bước B: 2,3-dihydroxypropyl benzoat

Hỗn hợp gồm 20 g sản phẩm từ *Bước A* (80 mmol, 1 đương lượng), 220 mL dung dịch 1N của HCl, và 220 mL EtOH được khuấy ở rt trong 18 h. Sau khi phản ứng được làm dừng bằng Na₂CO₃ đặc và cô, cặn được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và làm khô để tạo ra 15,48 g (98,7%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,00 (dd, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (t, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,79 (sx, 1H), 3,45 (m, 2H).

Bước C: [3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-hydroxy-propyl] benzoat

5,62 g sản phẩm từ *Bước B* (28,7 mmol, 1 đương lượng) và 3,47 g *imidazol* (51,0 mol, 2 đương lượng) trong 50 mL DMF được bổ sung 4,04 g *tert-butyl-clo-dimethyl-silan* (26,8 mmol, 1 đương lượng) trong một phần và hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Sau khi hỗn hợp được pha loãng với EtOAc, pha hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ đặc, nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,23 g (36%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99 (dd, 2H), 7,66 (tt, 1H), 7,53 (t, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,83 (sx, 1H), 3,63 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Bước D: [3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-metoxy-propyl] benzoat

3,0 g sản phẩm từ *Bước C* (9,6 mmol, 1 đương lượng) và 6,2 g *N1,N1,N8,N8-tetrametylnaphthalen-1,8-diamin* (28,9 mmol, 3 đương lượng) được trộn trong 160 mL DCM sau đó 3,54 g *trimetyloxonium;tetraflorat* (23,9 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18 h. Hỗn hợp được lọc qua đệm *Xelit*, rửa bằng DCM sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, tương ứng. Dung dịch được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô trên *Xelit* và tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,7 g (55%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (dd, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (t, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,72 (d, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Bước E: 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-metoxy-propan-1-ol

1,68 g sản phẩm từ *Bước D* (5,17 mmol, 1 đương lượng) trong 40 mL hỗn hợp 1:1 của THF và MeOH được bổ sung vào 2,19 g K_2CO_3 (15,85 mmol, 3 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 3 h ở 0°C và trong 2 h ở rt. Sau khi bổ sung NH_4Cl đặc và DCM ở 0°C , pha hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 đặc, nước và nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 1,26 g (định lượng) hỗn hợp 1:0,25 của sản phẩm mong muốn và *metyl benzoat*.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,54 (t, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 2k: 3-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-morpholino-propan-1-ol

Bước A: diethyl 2-morpholinopropandioat

16 g *morpholin* (184 mmol, 1,6 đương lượng), 30 g K_2CO_3 (217 mmol, 1,9 đương lượng) trong 50 mL MeCN được bổ sung 27 g *diethyl bromomalonat* (113 mmol, 1 đương lượng) và phản ứng tỏa nhiệt được khuấy trong 0,5 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp đến rt, hỗn hợp được lọc và cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 26,2 g (94%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,27 (s, 1H), 4,16 (q, 4H), 3,57 (dd, 4H), 2,68 (dd, 4H), 1,20 (s, 6H).

Bước B: 2-morpholinopropan-1,3-diol

3,0 g LiAlH_4 (79 mmol, 4,8 đương lượng) trong 60 mL THF được bổ sung 4,0 g sản phẩm từ *Bước A* (16,3 mmol, 1 đương lượng) trong 25 mL THF ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 4 h. Sau khi làm nguội đến rt, hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch 10N của NaOH và kết tủa tạo ra được lọc ra và rửa bằng DCM. Sau khi các pha được phân tách, pha chứa nước được chiết bằng DCM và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra 1,4 g (53%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,28 (dd, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,49/3,44 (m+m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,40 (qui, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 67,5, 67,3, 59,1, 50,5; IR: 3373, 2856; HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 161,1052, phát hiện: 161,1053.

Bước C: 3-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-morpholino-propan-1-ol

1,32 g sản phẩm từ *Bước B* (8,22 mmol, 1 đương lượng) và 0,56 g imidazol (8,24 mmol, 1 đương lượng) trong 60 mL DCM được bổ sung 1,24 g tert-butyl-clo-dimethyl-silan (8,23 mmol, 1 đương lượng) trong 10 mL DCM từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 0,5 h. Sau khi bổ sung DCM, dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,79 g (35%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,30 (brt, 1H), 3,69/3,65 (dd+dd, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,48/3,43 (m+m, 2H), 2,64/2,59 (m+m, 4H), 2,44 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,04/0,03 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 67,4, 67,4, 61,2, 59,2, 50,8, 26,3, 18,3, -5,0; IR: 2855; HRMS-EI (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ tính toán đối với $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Si}$: 218,1217, phát hiện: 218,1202.

Ví dụ điều chế 3a: Metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ hợp chất trong **Ví dụ điều chế 1b** làm carbamat thích hợp và hợp chất trong **Ví dụ điều chế 2a** làm rượu thích hợp, 2,5 g (61%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,60-7,33 (m, 10H), 7,28 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,1 (t, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,45/1,40 (s+s, 18H), 0,93 (s, 9H), 0,71 (s, 9H), -0,17/-0,22 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 147,4, 129, 119,3, 115,4, 85,1, 82,3, 73,3, 68,1, 65,6, 51,9,

46,5, 38,4, 33,8, 30,5, 30,5, 28,5/28, 27,2, 26,0, 23,1, 23,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₅₅H₇₉FN₃O₉SSi₂: 1032,5054, phát hiện 1032,5060.

Bước B: *metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat*

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 1,2 g (53%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68-7,35 (m, 10H), 7,56 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,22 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42/3,38 (dd+dd, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,04 (brq., 2H), 2,86 (br., 3H), 1,99 (quint., 2H), 1,54 (m, 2H), 1,53/1,45 (m+m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,74 (s, 9H), -0,14/-0,18 (s+s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 164,6, 163,0, 154,9, 151,4, 147,5, 136,9, 136,0, 129,1, 119,3, 115,4, 114,8, 85,2, 82,3, 79,8, 73,6, 68,0, 66,2, 51,7, 44,7, 38,5, 33,8, 31,1, 30,6, 28,5, 27,2, 26,2, 24,3, 23,3, 19,4, 18,3, -5,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₅₀H₇₁FN₃O₇SSi₂: 932,4530, phát hiện 932,4526.

Ví dụ điều chế 3b: *Metyl 2-[[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat*

Bước A: *metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat*

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1c** làm carbamat thích hợp và **Ví dụ điều chế 2a** làm rượu thích hợp, 3,2 g (65%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,60-7,35 (m, 10H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,72 (s, 9H), -0,16/-0,21 (s+s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,8, 147,2, 128,9, 119,2, 115,4, 84,2, 73,3, 68,1, 65,6, 52,0, 48,2, 46,7, 44,3, 30,7, 30,5, 28,0, 27,2, 26,1, 23,1, 23,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₅₁H₇₃FN₃O₇SSi₂: 946,4686, phát hiện 946,4684.

Bước B: methyl 2-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 2,2 g (55%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,64-7,37 (m, 10H), 7,56 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (q, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,04 (q, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,54/1,45 (m+m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,74 (s, 9H), -0,14/-0,17 (s+s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 164,6, 147,2, 129,0, 119,2, 115,4, 73,6, 68,0, 66,2, 51,7, 48,2, 44,8, 44,3, 31,1, 30,7, 27,2, 26,2, 24,4, 23,3, -5,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₆H₆₆FN₃O₅SSi₂: 846,4162, phát hiện 846,4160.

Ví dụ điều chế 3c: Metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybutylamino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybutyl]amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ 5,36 g **Ví dụ điều chế 1a** (10 mmol, 1 đương lượng) và 3,77 g *tert-butyl-(4-iodobutoxy)-dimethyl-silan* (3,10 mL, 12 mmol, 1,2 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 6,1 g (84%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,58 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 147,0, 134,0, 124,9, 117,6, 68,2, 62,6, 52,1, 46,4, 30,5, 30,0, 28,1, 26,2, 24,5, 23,2, -4,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₄₅N₂O₆FSi₂: 723,1791, phát hiện 723,1775.

Bước B: methyl 2-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybutylamino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 6,0 g sản phẩm từ *Bước A* (8,30 mmol) làm carbamat thích hợp, 3,0 g (58%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dm, 1H),

6,97 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,7, 163,0, 152,1, 147,0, 136,9, 136,1, 134,0, 124,9, 117,6, 82,4, 68,0, 62,7, 51,7, 44,3, 30,6, 30,6, 26,3, 25,6, 23,3, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{FIN}_2\text{O}_4\text{SSi}$: 623,1266, phát hiện 623,1272.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 3,00 g sản phẩm từ *Bước B* (4,82 mmol, 1 đương lượng) và 1,63 g *tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbamat* (9,63 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 2,50 g (65%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2 (quint., 2H), 1,54 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 62,7, 51,7, 44,3, 38,6, 33,8, 30,6, 30,1, 28,5, 26,3, 25,6, 23,3, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 664,3246, phát hiện 664,3245.

Ví dụ điều chế 3d: Metyl 2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutylamino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 3,00 g **Ví dụ điều chế 3c**, *Bước B* (4,82 mmol, 1 đương lượng) và 801 mg *N,N-dimetyl-N-prop-2-yn-1-amin* (9,63 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 2,20 g (79%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,0, 119,2, 115,4, 84,9, 84,3, 68,0, 62,7, 51,7, 48,1, 44,3, 44,2, 30,6, 30,2, 26,3, 25,6, 23,3, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{FN}_3\text{O}_4\text{SSi}$: 578,2878, phát hiện 578,2865.

Ví dụ điều chế 3e: Etyl 5-(3-clopropyl)-2-(metylamino)thiazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa 2,25 g *methylthioure* (25,0 mmol, 1 đương lượng) trong 100 mL

etanol được làm lạnh xuống 0°C, và sau đó 7,46 g *ethyl 3-bromo-6-clo-2-oxo-hexanoat* (27,5 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ này. Sau 15 phút khuấy ở 0°C, 7 mL TEA (5,06 g, 50 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở rt. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, sau đó cặn thu được được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Các lớp được tách sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 5 g (76%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,55 (q, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,78 (d, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,26 (t, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165,6, 162,5, 137,4, 135,5, 60,5, 45,0, 34,1, 31,2, 24,4, 14,7; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₀H₁₆ClN₂O₂S: 263,0616, phát hiện 263,0615.

Ví dụ điều chế 3f: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-metoxypentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 577 mg **Ví dụ điều chế 1b** (1 mmol) làm carbamat thích hợp và 496 mg **Ví dụ điều chế 2b** (2 mmol) làm rượu thích hợp 790 mg (96%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-metoxypentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 790 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,95 mmol) làm carbamat thích hợp, 270 mg (38%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56/3,53 (dd+dd, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,63-1,43

(m, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{35}H_{55}FN_3O_7SSi$: 708,3508, phát hiện 708,3502.

Ví dụ điều chế 3g: Metyl 5-[3-[4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxybutylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 880 mg Ví dụ điều chế 3c, Bước B (1,41 mmol, 1 đương lượng) và 438 mg *tert*-butyl *N*-prop-2-ynylcarbammat (2,82 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 918 mg (85%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (ff, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,7, 163,0, 147,4, 136,9, 136,1, 129,0, 119,1, 115,4, 68,0, 62,7, 51,7, 44,3, 30,6, 30,5, 30,2, 28,7, 26,3, 25,6, 23,3, 18,4, -4,8 HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{32}H_{49}FN_3O_6SSi$: 650,3090, phát hiện 650,3093.

Ví dụ điều chế 3h: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl-amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 2,68 g Ví dụ điều chế 1a (5 mmol, 1 đương lượng) và 1,46 g 2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etanol (1,42 mL, 10 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 2,8 g (84%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,12/4,02 (m+m, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,02/3,54 (dd+dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,86/1,82 (m+m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134,0, 124,9, 117,6, 73,8, 68,9, 68,1, 52,0, 44,0, 32,2, 30,5, 28,1, 27,3, 25,9, 23,1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{26}H_{35}FIN_2O_7S$: 665,1188, phát hiện 665,1175.

Bước B: metyl 2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl-amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 2,5 g sản phẩm từ *Bước A* (3,80 mmol) làm carbamat thích hợp, 1,6 g (75%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,6 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,01/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27/3,19 (m+m, 2H), 3,11 (t, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,76/1,72 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$: 565,0663, phát hiện 565,0642.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 400 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,71 mmol, 1 đương lượng) và 240 mg *tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbamat* (1,42 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 300 mg (70%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,60 (t, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,00/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27/3,19 (m+m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,5, 136,9, 136,4, 129,1, 119,3, 115,4, 85,2, 82,3, 73,8, 69,0, 68,0, 51,7, 41,4, 38,4, 33,8, 33,2, 30,6, 28,5, 27,3, 26,1, 23,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$: 606,2644, phát hiện 606,2650.

Ví dụ điều chế 3i: Metyl 5-[3-[4-[3-(dimetyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 400 mg **Ví dụ điều chế 3h**, *Bước B* (0,71 mmol, 1 đương lượng) và 117 mg *N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin* (1,42 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 250 mg (58%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,28/3,19 (m+m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2 (qn, 2H), 1,75/1,72 (m+m, 2H), 1,31

(s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,5, 163, 151,5, 147,3, 136,9, 136,4, 128,9, 119,2, 115,4, 115,3, 108,4, 85,2, 84,2, 73,8, 69,0, 68,0, 51,8, 48,1, 44,3, 41,4, 33,3, 30,6, 27,4, 26,1, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 520,2281, phát hiện 520,2272.

Ví dụ điều chế 3j: Metyl 2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[(4-metoxyphe-nyl)metyl-metyl-amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 400 mg sản phẩm từ **Ví dụ điều chế 3h**, *Bước B* (0,71 mmol, 1 đương lượng) và 268 mg *N*-[(4-metoxyphe-nyl)metyl]-*N*-metyl-prop-2-yn-1-amin (1,42 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 280 mg (63%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,10 (qn, 1H), 4,07 (t, 2H), 4/3,48 (dd+dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,28/3,19 (m+m, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (qn, 2H), 1,75/1,73 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,5, 163,0, 158,8, 151,5, 147,3, 136,6, 136,5, 130,8, 130,5, 129,0, 119,3, 115,4, 115,3, 114,1, 108,4, 84,9, 84,5, 73,8, 69,0, 68,0, 59,4, 55,5, 51,8, 45,8, 41,7, 41,4, 33,3, 30,6, 27,3, 26,1, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 626,2694, phát hiện 626,2697.

Ví dụ điều chế 3k: Metyl 2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(*p*-tolylsulfon-yl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 400 mg **Ví dụ điều chế 3h**, *Bước B* (0,71 mmol, 1 đương lượng) và 316 mg *N*,4-dimetyl-*N*-prop-2-ynyl-benzensulfonamide (1,42 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 260 mg (55%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,72 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,1 (qn, 1H), 4,05 (t, 2H), 4/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27/3,19 (m+m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,75/1,73 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,5, 163,0, 151,2, 147,5, 144,0, 136,9, 136,4, 134,4, 130,2, 128,9,

128,2, 119,1, 115,2, 114,2, 108,4, 84,6, 81,9, 73,9, 69,0, 68,1, 51,8, 41,5, 40,4, 34,9, 33,3, 30,6, 27,4, 26,1, 23,4, 21,4; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₉FN₃O₇S₂: 660,22079, phát hiện 660,2231.

Ví dụ điều chế 3l: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-metoxi-butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-metoxi-butyl]amino]-5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 577 mg Ví dụ điều chế 1b (1 mmol, 1 đương lượng) làm carbamat thích hợp và 469 mg Ví dụ điều chế 2h (2 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 794 mg (99%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-metoxi-butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 794 mg sản phẩm từ *Bước A* (1 mmol) làm carbamat thích hợp, 320 mg (46%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,54 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,83 (brs, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 3m: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxypentylamino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxypentyl]amino]-5-[3-(2-*flo*-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ 5,00 g Ví dụ điều chế 1a (7,55 mmol, 1 đương lượng) và 2,97 g *tert*-butyl-(5-iodopentoxi)-dimetyl-silan (9,06 mmol, 1,2 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 4,72 g (85%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,59 (dm, 1H), 7,46 (dm, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 156,3/153,2, 151,8, 147,0, 143,2, 135,6, 133,9, 124,9, 117,6, 83,5, 82,3, 67,3, 62,5, 52,0, 46,5, 32,3, 30,5, 28,1, 27,6, 26,3, 22,9, 22,6, 18,1, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{FIN}_2\text{O}_6\text{SSi}$: 737,1947, phát hiện 737,1948.

Bước B: metyl 2-[[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 2,36 g sản phẩm từ *Bước A* (3,20 mmol) làm carbamat thích hợp. Sau khi hoàn thành phản ứng hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm tạo thành sản phẩm mong muốn thô.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,60-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,18-3,08 (m, 4H), 1,98 (qv., 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ sản phẩm thô từ *Bước B* và *tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbamat* làm axetylen thích hợp, 1,92 g (89% trong 2 bước) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (br., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,00 (quint., 2H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 62,8, 51,7, 44,5, 38,6, 33,8, 32,4, 30,6, 28,9, 28,5, 26,3, 23,3, 23,2, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 678,3403, phát hiện 678,3393.

Ví dụ điều chế 3n: Metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropylamino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: methyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl]-[3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]amino]-5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 577 mg Ví dụ điều chế 1b (1 mmol, 1 đương lượng) làm carbamat thích hợp và 380 mg 3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropan-1-ol (2 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 600 mg (80%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 310 mg (47%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,21 (bs, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,84 (brs, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 3o: Methyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylamino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: methyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl]-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]amino]-5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 577 mg Ví dụ điều chế 1b (1 mmol, 1 đương lượng) làm carbamat thích hợp và 264 mg (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (2 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 640 mg (92%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 282 mg (51%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,73 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (bs, 2H), 4,19 (q, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 3p: Metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylaminol]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl]-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 491 mg Ví dụ điều chế 1c (1 mmol, 1 đương lượng) làm carbamat thích hợp và 292 mg (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (2 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 573 mg (92%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: Metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylaminol]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm carbamat thích hợp, 378 mg (74%) hợp chất trong Ví dụ điều chế 3p thu được.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,74 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,21 (qui, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 3q: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-metoxi-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl]-[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-metoxi-propyl]amino]-5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 577 mg Ví dụ điều chế 1b (1 mmol, 1 đương lượng) làm carbamat thích hợp và 440 mg Ví dụ điều chế 2j (2 mmol,

2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 780 mg (định lượng) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-metoxypropyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 400 mg (58%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,60 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (bs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,87 (brs, 3H), 2,01 (qui, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 3r: Metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 577 mg **Ví dụ điều chế 1b** (1 mmol, 1 đương lượng) làm carbamat thích hợp và 413 mg **Ví dụ điều chế 2k** (1,5 mmol, 1,5 đương lượng) làm rượu thích hợp, 473 mg (56%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 390 mg (93%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (bs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H), 3,58-3,46 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,87 (brs, 3H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,01 (qui, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 3s: Metyl 5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]-2-(metylamino)thiazol-4-carboxylat

Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ 2,68 g Ví dụ điều chế 1a (10 mmol, 1 đương lượng) và 1,70 g iodometan (12 mmol, 1,2 đương lượng) làm alkyl halogenua thích hợp, 2,8 g (77%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: methyl 5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]-2-(metylamino)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 2,0 g sản phẩm từ *Bước A* (4,44 mmol) làm carbamat thích hợp, 1,2 g (73%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,77 (d, 3H), 1,99 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165,4, 163,0, 147,0, 134,0, 124,9, 117,6, 68,0, 51,8, 31,1, 30,6, 23,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₁₇FIN₂O₃S: 450,9983, phát hiện 450,9971.

Ví dụ điều chế 3t: Metyl 2-[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypentylamino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ hợp chất thô trong Ví dụ điều chế 3m, *Bước B* và *N,N*-dimetylprop-2-yn-1-amin làm axetylen thích hợp, 3,73 g (định lượng trong 2 bước) sản phẩm mong muốn thu được.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₀H₄₇FN₃O₄SSi: 592,3035, phát hiện 592,3033.

Ví dụ điều chế 3u: Etyl 2-amino-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 3-bromo-6-clo-2-oxohexanoat

Brom (1,6 mL, 31,2 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa etyl 6-clo-2-oxohexanoat (5 g, 26,0 mmol, 1 đương lượng) trong cloroform (70 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6,5 h sau đó pha loãng với diclometan và rửa bằng dung dịch nước natri thiosulphat 10% tiếp đó là nước sau đó là nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (7 g, 25,8 mmol, 99%) là dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,25 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: etyl 5-(3-clopropyl)-2-axetamido-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Axetylthioure, (3,05 g, 25,78 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (7 g, 25,8 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (150 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 h, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong diclometan (150 mL) sau đó anhydrit axetic (4,74 mL, 50,21 mmol, 2 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (6,13 g, 50,21 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h hỗn hợp được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng nước (x2) tiếp đó là nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Nguyên liệu thô được nghiền với dietyl ete và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng dietyl ete để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,1 g, 3,78 mmol, 13,9%). Hai chu kỳ làm bay hơi nước lọc, nghiền lại, và lọc tạo ra các mẻ sản phẩm nữa (3,42 g, 11,76 g, 43%). Cuối cùng, làm bay hơi nước lọc cuối và tinh chế bằng cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra thêm sản phẩm mong muốn (1,46 g, 5,02 mmol, 18,5%) [tổng hiệu suất: 76%].

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$) 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-axetamido-5-(3-iodopropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (5,84 g, 20,1 mmol, 1 đương lượng) và natri iodua (18,1 g, 0,12 mol, 6 đương lượng) trong axetonitril (130 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 h. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền trong dietyl ete sau đó được thu gom bằng cách lọc tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (6,28 g, 16,4 mmol, 82 %).

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}$) 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,29 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: etyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-axetamido-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (0,56 g, 14,1 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (1,64 g, 8,46 mmol, 1,2 đương lượng) trong dimetylformamit (20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó được làm lạnh trong bể nước đá và dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6b (2,7 g, 7,05 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (20 mL) được bổ sung vào từ từ. Sau khi 40 phút phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 5 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và nguyên liệu thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, rửa bằng nước muối, và làm khô (magie sulfat). Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (1,48 g, 3,32 mmol, 47%).

LC/MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$) 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,76 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 11,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (dt, $J = 14,7, 7,5$ Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: etyl 2-amino-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (1,49 g, 3,32 mmol, 1 đương lượng) và axit clohydric (4 M trong 1,4-dioxan) (8,3 mL, 0,03 mol, 10 đương lượng) trong etanol (40 mL) được gia nhiệt ở 60 °C trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu thu được được hòa tan trong một lượng nhỏ metanol sau đó được nạp lên hộp SCX-2 (50 g, được rửa bằng metanol). Hộp này được rửa bằng metanol sau đó tách rửa với 3,5 N amoniac metanolic. Dung môi được loại bỏ trong chân không và dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10%

metanol trong diclometan để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (0,78 g, 1,93 mmol, 58%).

LC/MS ($C_{20}H_{24}FN_3O_3S$) 406 $[M+H]^+$; RT 0,706 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3v: Etyl 2-amino-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 5-bromo-2-axetamido-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 2-amino-5-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (2 g, 7,96 mmol, 1 đương lượng), anhydrit axetic (0,83 mL, 8,76 mmol, 1,1 đương lượng) và 4-dimethylaminopyridin (1,12 g, 9,16 mmol, 1,15 đương lượng) trong diclometan (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 ngày. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (1,8 g, 6,14 mmol, 77%).

LC/MS ($C_8H_9BrN_2O_3S$) 293 $[M+H]^+$; RT 1,01 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-axetamido-5-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (200 mg, 0,68 mmol, 1 đương lượng), phenyl propargyl ete (0,18 mL, 1,36 mmol, 2 đương lượng), trietylamin (0,28 mL, 2,05 mmol, 3 đương lượng), đồng (I) iodua (13 mg, 0,07 mmol, 0,1 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (39,4 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng) được kết hợp. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 100 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, và làm khô (magie sulfat). Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100%

etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (122 mg, 0,35 mmol, 52%).

LC/MS (C₁₇H₁₆N₂O₄S) 345 [M+H]⁺; RT 1,21 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-axetamido-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Etyl axetat (10 mL) được bổ sung vào bình chứa sản phẩm từ Bước B (122 mg, 0,35 mmol, 1 đương lượng) và platin(IV) oxit (8,04 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ môi trường dưới khí quyển hydro trong 6,5h. Platin(IV) oxit nữa (đầu que trộn) được bổ sung vào và phản ứng được lắc dưới khí quyển hydro trong 18 h nữa. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit được làm ướt bằng metanol, tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (77,2 mg, 0,22 mmol, 63%).

LC/MS (C₁₇H₂₀N₂O₄S) 349 [M+H]⁺; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,03 – 6,88 (m, 3H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: etyl 2-amino-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 0,55 mL, 2,22 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (77,2 mg, 0,22 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (5 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 5 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không sau đó cặn được hòa tan trong metanol và được nạp lên hộp SCX-2 được làm ướt bằng metanol (5g). Hộp này được rửa bằng metanol, sau đó tách rửa với 3,5N amoniac metanolic, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (48,2 mg, 0,16 mmol, 71%).

LC/MS (C₁₅H₁₈N₂O₃S) 307 [M+H]⁺; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 – 6,90 (m, 3H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3w: Etyl 2-amino-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-axetamido-5-(3-metoxypopyl-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dimetylformamit (10 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3v, Bước A (400 mg, 1,36 mmol, 1 đương lượng), metyl propargyl ete (0,23 mL, 2,73 mmol, 2 đương lượng), trietylamin (0,57 mL, 4,09 mmol, 3 đương lượng) và đồng (I) iodua (26 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (78,8 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Bình này được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 100°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra chất rắn mà được nghiền với dietyl ete để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (213,7 mg, 0,76 mmol, 55%). Nước lọc được làm bay hơi để tạo ra mẻ thứ hai của sản phẩm mong muốn là gồm màu cam (94,6 mg, 0,34 mmol, 24%) [tổng hiệu suất 79%].

LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,84 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-axetamido-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (308 mg, 1,09 mmol, 1 đương lượng) trong 2:1 etyl axetat / metanol (15 mL) được bổ sung vào bình chứa platin(IV) oxit xúc tác dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3), sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro. Sau khi lãc ở nhiệt độ môi trường trong 18 h, phản ứng được lọc qua xelit, tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (207 mg, 0,72 mmol, 66%).

LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-amino-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 2,1 mL, 8,38 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (240 mg, 0,84 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60 °C trong 7 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (219 mg, 0,81 mmol, 97%).

LC/MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,88 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (br s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3x: Etyl 2-amino-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-axetamido-5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3v, Bước A (1 g, 3,41 mmol, 1 đương lượng), rượu propargyl (0,4 mL, 6,82 mmol, 2 đương lượng), trietylamin (1,42 mL, 10,2 mmol, 3 đương lượng) và đồng (I) iodia (65 mg, 0,34 mmol, 0,1 đương lượng) trong dimetylformamit (20 mL) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (197 mg, 0,17 mmol, 0,05 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 100 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong chân không sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (1,01 g, 3,75 mmol, > 100%).

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 5,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-axetamido-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (1,01 g, 3,75 mmol, 1 đương lượng) trong 4:1 etyl axetat / metanol (25 mL) được bổ sung vào bình chứa platin(IV) oxit hydrat (đầu que trộn) dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3), sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro. Phản ứng được lắc ở nhiệt độ môi trường trong 30 h, sau đó lọc qua xelit, tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu (582 mg, 2,14 mmol, 57%).

LC/MS (C₁₁H₁₆N₂O₄S) 273 [M+H]⁺; RT 0,81 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (td, J = 6,4, 5,1 Hz, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 – 1,69 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-axetamido-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa 2-flophenol (0,1 mL, 1,1 mmol, 1,5 đương lượng), sản phẩm từ Bước B (200 mg, 0,73 mmol, 1 đương lượng) và triphenylphosphin (289 mg, 1,1 mmol, 1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó diisopropyl azobicarboxylat (0,22 mL, 1,1 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt. Phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và sau đó khuấy trong 18 h. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (162 mg, 0,44 mmol, 60%).

LC/MS (C₁₇H₁₉FN₂O₄S) 367 [M+H]⁺; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,29 – 7,07 (m, 3H), 7,00 – 6,89 (m, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: etyl 2-amino-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (217 mg, 0,59 mmol, 1 đương lượng) và axit clohydric (4M trong dioxan; 1,48 mL, 5,92 mmol, 10 đương lượng) trong etanol (8 mL) được gia nhiệt ở 60 °C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường

sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (181 mg, 0,56 mmol, 94%).

LC/MS (C₁₅H₁₇FN₂O₃S) 325 [M+H]⁺; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (br s, 2H), 7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3y: **Etyl 2-amino-5-[3-(4-bromo-2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Bước A: **etyl 5-[3-(4-bromo-2-flophenoxy)propyl]-2-axetamido-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3x, Bước B (248 mg, 0,91 mmol, 1 đương lượng), 4-bromo-2-flophenol (0,15 mL, 1,37 mmol, 1,5 đương lượng) và triphenylphosphin (358 mg, 1,37 mmol, 1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó diisopropylazodicarboxylat (0,27 mL, 1,37 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt. Phản ứng được khuấy trong bể nước đá trong 30 phút sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước sau đó là nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (229 mg, 0,51 mmol, 56%).

LC/MS (C₁₇H₁₈BrFN₂O₄S) 445 [M+H]⁺; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: **etyl 2-amino-5-[3-(4-bromo-2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (229 mg, 0,51 mmol, 1 đương lượng) và axit clohydric (4M trong dioxan; 1,29 mL, 5,14 mmol, 10 đương lượng) trong etanol (8 mL) được gia nhiệt ở 60 °C trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (199 mg, 0,49 mmol, 96%).

LC/MS (C₁₅H₁₆BrFN₂O₃S) 405 [M+H]⁺; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3z: Etyl 2-[(2-metoxyetyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Etyl bromopyruvat (2,5 mL, 17,9 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa 2-metoxyetylthioure (2,25 g, 16,8 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (40 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ môi trường. Triethylamin (4,7 mL, 33,5 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 75 °C trong 18 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và nước (200 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (200 mL) và nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 1:1 etyl axetat / heptan tạo ra chất rắn mà được nghiền với heptan (20 mL), lọc, rửa bằng heptan (2 x 15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (3,15 g, 13,7 mmol, 82%).

LC/MS (C₉H₁₄N₂O₃S) 231 [M+H]⁺; RT 0,88 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 3,48 (td, J = 5,5, 4,4 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3za: Etyl 5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 5-bromothiazol-4-carboxylat (500 mg, 2,12 mmol, 1 đương lượng), 4-benzyloxy-piperidin hydroclorua (579 mg, 2,54 mmol, 1,2 đương lượng) và

1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (0,64 mL, 4,24 mmol, 2 đương lượng) trong axetonitril (10 mL) được gia nhiệt ở 100 °C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không, được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (499 mg, 1,44 mmol, 68%).

LC/MS (C₁₈H₂₂N₂O₃S) 347 [M+H]⁺; RT 1,08 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (tt, J = 7,7, 3,6 Hz, 1H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosuccinimit (308 mg, 1,73 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (499 mg, 1,44 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (454 mg, 1,07 mmol, 74%).

LC/MS (C₁₈H₂₁BrN₂O₃S) 427 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (tt, J = 7,5, 3,5 Hz, 1H), 3,43 – 3,28 (m, 2H), 3,07 (ddd, J = 11,8, 8,5, 3,4 Hz, 2H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: etyl 5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (454 mg, 1,07 mmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl metylcarbammat (0,19 mL, 1,28 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (48,9 mg, 0,05 mmol, 0,05 đương lượng) và

Xantphos (61,8 mg, 0,11 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Xesi cacbonat (522 mg, 1,6 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 50 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (339 mg, 0,71 mmol, 67%).

LC/MS (C₂₄H₃₃N₃O₅S) 476 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (tt, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,37 – 3,29 (m, 2H), 2,97 (ddd, J = 11,6, 8,8, 3,1 Hz, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: etyl 5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (0,53 mL, 7,11 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (339 mg, 0,71 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Nguyên liệu được nghiền với dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (213 mg, 0,57 mmol, 80%).

LC/MS (C₁₉H₂₅N₃O₃S) 376 [M+H]⁺; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 – 7,33 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (dt, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 2,83 – 2,72 (m, 5H), 2,02 – 1,89 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3zb: Etyl 5-{1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]azetidin-3-yl}-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: ({1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]azetidin-3-yl}metyl)(iodo)kẽm

Bình Schlenk được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung kẽm (3,3 g, 50,5 mmol, 1,5 đương lượng) và bình này được gia nhiệt ở 160 °C trong 20 phút dưới chân không sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và được đặt dưới môi trường nitơ. Dimetylxetamit (25 mL) được bổ sung vào tiếp đó bổ sung từ từ hỗn hợp gồm trimetylclosilan (0,69 mL, 5,42 mmol, 0,16 đương lượng) và 1,2-dibromoetan (0,49 mL, 5,69 mmol, 0,17 đương lượng). Hỗn hợp thu được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó dung dịch chứa 1-boc-3-(iodometyl)azetidin (10 g, 33,65 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylxetamit (7 mL) được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Đặt ống thông qua bộ lọc (bông xơ/ Xelit / bông xơ) vào ống Schlenk 25 mL khô tạo ra sản phẩm mong muốn là dung dịch 0,62M (như được xác định bằng cách nghiền với dung dịch chứa iot 0,5M) mà được sử dụng mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước B: tert-butyl 3-(3-etoxy-2,3-dioxopropyl)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa đồng(I) iodua (3,54 g, 18,6 mmol, 2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được làm lạnh xuống -20 °C sau đó sản phẩm từ Bước A (0,62M trong dimetylxetamit; 30 mL, 18,6 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp được khuấy ở -20 °C trong 10 phút sau đó ở 0 °C trong 20 phút. Hỗn hợp được làm lạnh xuống -20 °C sau đó etyl cloglyoxylat (1,04 mL, 9,3 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được chiết bằng etyl axetat (x2), và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu không màu (0,57 g, 2,1 mmol, 23%).

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,57 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,99 – 2,84 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: tert-butyl 3-[(1Z)-3-etoxy-3-oxo-2-[(trimetylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (570 mg, 2,1 mmol, 1 đương lượng) và clotrimetylsilan (0,3 mL, 2,35 mmol, 1,12 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10 mL)

được bổ sung từ từ triethylamin (0,38 mL, 2,73 mmol, 1,3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3,5 h. Phản ứng được cho phân bố giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu không màu (643 mg, 1,87 mmol, 89%).

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 3,61 – 3,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,20 (s, 9H).

Bước D: tert-butyl 3-(1-bromo-3-etoxy-2,3-dioxopropyl)azetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (643 mg, 1,87 mmol, 1 đương lượng) và N-bromosuccinimit (367 mg, 2,06 mmol, 1,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2,5 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cho phân bố giữa ethyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (507 mg, 1,45 mmol, 77%).

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 5,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước E: etyl 5-(azetidin-3-yl)-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (452 mg, 1,29 mmol, 1 đương lượng) và N-methylthioure (140 mg, 1,55 mmol, 1,2 đương lượng) trong etanol (8 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4,5 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etanol (2 mL), và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (161 mg, 0,5 mmol, 39%). Nước lọc được chuyển vào lọ vi sóng và axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan, 0,2 mL, 0,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 40 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được nạp lên hộp SCX-2 được điều hòa bằng metanol (10 g), sau đó rửa bằng metanol, và tách rửa với 3,5N amoniac metanolic. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 15% 2,33N amoniac metanolic trong

diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm không màu (115 mg, 0,48 mmol, 37%). Hai mẻ sản phẩm được kết hợp và được sử dụng trong bước tiếp theo.

LC/MS (C₁₀H₁₅N₃O₂S) 242 [M+H]⁺; RT 0,34 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,83 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,76 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,17 (m, 4H), 3,95 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]azetidín-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước E (298 mg, 1,23 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (809 mg, 3,7 mmol, 3 đương lượng), 4-(dimetylamin)pyridin (45,3 mg, 0,37 mmol, 0,3 đương lượng) và trietylamin (0,51 mL, 3,7 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng (390 mg, 0,88 mmol, 72%).

LC/MS (C₂₀H₃₁N₃O₆S) 442 [M+H]⁺; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,53 (tt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 4,27 (q, 4H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước G: etyl 5-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]azetidín-3-yl}-2-(metylamin)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (390 mg, 0,88 mmol, 1 đương lượng) trong 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol (3 mL) được gia nhiệt ở 100 °C trong 55 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (199 mg, 0,58 mmol, 66%).

LC/MS (C₁₅H₂₃N₃O₄S) 342 [M+H]⁺; RT 0,98 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (q, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,49 (tt, $J = 8,6, 5,9$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 2,81 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3zc: Metyl 5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2,2-dimetylpropyl)-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: axit 4-metoxi-2,2-dimetyl-4-oxobutanoic

Dung dịch chứa axit 2,2-dimetylsuccinic (20 g, 137 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (200 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung vào axit sulfuric (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cô trong chân không sau đó được làm dừng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (200 mL) và rửa bằng *iso*-heptan (x2). Pha chứa nước được làm lạnh xuống 0°C, axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 6N, và được chiết bằng dietyl ete (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (13,7 g, 85,4 mmol, 62%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Cloroform- d) δ 3,67 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

Bước B: metyl 4-hydroxy-3,3-dimetylbutanoat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (13,7 g, 85,4 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (140 mL) được làm lạnh xuống -30 °C và phức chất boran dimetyl sulfua (13 g, 16,2 mL, 171 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở -30 °C trong 1,5 h, sau đó được làm ấm đến 0 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 45 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ metanol (50 mL), sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (8,14 g, 55,7 mmol, 65%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,19 (s, 2H), 0,89 (s, 6H).

Bước C: metyl 4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,3-dimetylbutanoat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (8,14 g, 55,7 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (200 mL) được bổ sung *tert*-butyl(clo)diphenylsilan (17,4 mL, 66,8 mmol, 1,2 đương lượng) và imidazol (7,36 mL, 111 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa heptan (500 mL) và 2:1 nước / dung dịch nước amoni clorua bão hòa (500 mL), và pha chứa

nước được chiết bằng heptan (500 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (14,4 g, 37,4 mmol, 67%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,97 (s, 6H).

Bước D: 4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,3-dimetylbutan-1-ol

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (14,4 g, 37,4 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (70 mL) được làm lạnh xuống -78°C và diisobutyl nhôm hydrua (1M trong tetrahydrofuran; 112 mL, 112 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 2 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 10 phút, sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được lọc qua đệm Xelit tách rửa với etyl axetat, và các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 15% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (12,5 g, 35 mmol, 94%).

LC/MS (C₂₂H₃₂O₂Si) 357 [M+H]⁺; RT 2,68 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 4,28 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,48 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

Bước E: 4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3,3-dimetylbutyl metansulfonat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước D (12,5 g, 35 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (200 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung trietylamin (7,31 mL, 52,5 mmol, 1,5 đương lượng) và metansulfonyl clorua (3,25 mL, 42 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE), và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (15,1 g, 34,8 mmol, 99%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 4,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

Bước F: (4-bromo-2,2-dimetylbutoxy)(tert-butyl)diphenylsilan

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (15,1 g, 34,8 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (400 mL) được bổ sung lithi bromua (9,07 g, 105 mmol, 3 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 4 h, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cô trong chân không sau đó được cho phân bố giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được rửa bằng 10% dung dịch nước natri thiosulfat, làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 2% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (12,8 g, 30,5 mmol, 88%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

Bước G: etyl 6-[(tert-butyl)diphenylsilyloxy]-5,5-dimetyl-2-oxohexanoat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung magie (496 mg, 20,4 mmol, 1,2 đương lượng) và được khuấy mạnh dưới nitơ trong 20 phút. Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (7,13 g, 17 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được phun rửa bằng nitơ (10 phút) và một phần dung dịch này được bổ sung magie (không có khuấy). Hỗn hợp được gia nhiệt sơ bộ đến hồi lưu (súng gia nhiệt) và tinh thể iot được bổ sung vào. Việc khuấy được bắt đầu, và dung dịch còn lại được bổ sung vào huyền phù magie với tốc độ như vậy để duy trì sự hồi lưu nhẹ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch được khuấy chứa dietyl oxalat (2,31 mL, 17 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó được làm lạnh xuống -78 °C. Dung dịch này được bổ sung từng phần dung dịch chất phản ứng *Grignard* nêu trên, sau đó hỗn hợp được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 8% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (3,06 g, 6,95 mmol, 41%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,67 - 7,61 (m, 4H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

Bước GH: etyl 3-bromo-6-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-5,5-dimetyl-2-oxohexanoat

Hỗn hợp được khuấy chứa đồng(II) bromua (3,1 g, 13,9 mmol, 2 đương lượng) trong etyl axetat (80 mL) được bổ sung từng phần dung dịch chứa sản phẩm từ Bước G (3,06 g, 6,94 mmol, 1 đương lượng) trong cloroform (40 mL) và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó lọc qua đệm xelit, tách rửa với diclometan, và làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (2,62 g, 5,04 mmol, 72%).

LC/MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BrO}_4\text{Si}$) 441 $[\text{M-Ph}]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,69 – 7,61 (m, 4H), 7,50 – 7,34 (m, 6H), 5,28 (dd, $J = 8,4, 4,5$ Hz, 1H), 4,36 (qd, $J = 7,1, 1,4$ Hz, 2H), 3,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 2,56 (dd, $J = 14,9, 8,5$ Hz, 1H), 2,11 (dd, $J = 14,9, 4,5$ Hz, 1H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 6H).

Bước H: etyl 5-{3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,2-dimetylpropyl}-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước GH (2,62 g, 5,04 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (35 mL) được bổ sung *N*-metylthioure (455 mg, 5,04 mmol, 1 đương lượng) và trietylamin (1,4 mL, 10,1 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 4 h, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,45 g, 2,84 mmol, 56%).

LC/MS ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{SiS}$) 511 $[\text{M+H}]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,52 - 7,40 (m, 6H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,86 (s, 6H).

Bước I: etyl 2-[[tert-butoxy]carbonyl](metyl)amino}-5-{3-[[tert-butyl]diphenylsilyl]oxy]-2,2-dimetylpropyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước H (1 g, 1,96 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung 4-(dimetylaminopyridin (23,9 mg, 0,2 mmol, 0,1 đương lượng), trietylamin (0,82 mL, 5,87 mmol, 3 đương lượng) và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,84 mL, 3,92 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 15% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,19 g, 1,95 mmol, 100%).

LC/MS (C₃₃H₄₆N₂O₅SiS) 611 [M+H]⁺; RT 1,48 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,23 (t, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,87 (s, 6H).

Bước J: axit 2-[[tert-butoxy]carbonyl](metyl)amino}-5-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước I (600 mg, 0,98 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được bổ sung TBAF (1M trong tetrahydrofuran; 2,95 mL, 2,95 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (178 mg, 0,52 mmol, 53%).

LC/MS (C₁₅H₂₄N₂O₅S) 345 [M+H]⁺; RT 1,87 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (br s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,83 (s, 6H).

Bước K: metyl 2-[[tert-butoxy]carbonyl](metyl)amino}-5-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước J (178 mg, 0,52 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 diclometan / metanol (4 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung (trimetylsilyl)diazometan (2M trong hexan; 0,31 mL, 0,62 mmol, 1,2 đương lượng) và

hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (119 mg, 0,33 mmol, 64%).

LC/MS (C₁₆H₂₆N₂O₅S) 359 [M+H]⁺; RT 2,10 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,74 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,16 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,82 (s, 6H).

Bước L: *metyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-[3-(2-flo-4-iodophenoxy)-2,2-dimetylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước K (119 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (2 mL) được bổ sung 2-flo-4-iodophenol (158 mg, 0,66 mmol, 2 đương lượng), triphenylphosphin (174 mg, 0,66 mmol, 2 đương lượng) và diisopropylazodicarboxylat (131 μL, 0,66 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong 24 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm trong (136 mg, 0,24 mmol, 71%).

LC/MS (C₂₂H₂₈FIN₂O₅S) 579 [M+H]⁺; RT 2,76 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (dd, J = 10,7, 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 3,75 (s, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,01 (s, 6H).

Bước M: *metyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2,2-dimetylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước L (136 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) được bổ sung 3-dimetylamino-1-propyn (38,1 μL, 0,35 mmol, 1,5 đương lượng), đồng (I) iodua (4,48 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (81,9 μL, 0,47 mmol, 2 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (16,5 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động

(CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 4% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (27 mg, 0,05 mmol, 22%).

LC/MS (C₂₇H₃₆FN₃O₅S) 534 [M+H]⁺; RT 2,053 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), (s, 9H), 1,02 (s, 6H).

Bước N: methyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2,2-dimethylpropyl)-2-(methylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước M (27 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, sau đó được làm lạnh xuống 0 °C và được trung hòa bằng cách bổ sung 2N dung dịch nước natri hydroxit. Các lớp được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 7% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (8 mg, 0,02 mmol, 37%).

LC/MS (C₂₂H₂₈FN₃O₃S) 434 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 11,8, 2,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,00 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 3zd: Methyl 5-{[1-({4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}methyl)xylopropyl]methyl}-2-(methylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: 2-(1-{{tert-butyl(diphenylsilyl)oxy}methyl}xylopropyl)axetonitril

Dung dịch chứa 2-[1-(hydroxymethyl)xylopropyl]axetonitril (8 g, 72 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (200 mL) được bổ sung *tert*-butyl(clo)diphenylsilan (22,5 mL, 86,4 mmol, 1,2 đương lượng) và imidazol (9,51 mL, 144 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa iso-heptan (600 mL) và 2:1 nước / dung dịch nước amoni clorua bão hòa (600 mL) và pha chứa nước được chiết bằng iso-heptan (600 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ hộp silic

oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (23 g, 65,7 mmol, 91%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 - 7,57 (m, 4H), 7,53 - 7,36 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,57 - 0,50 (m, 2H), 0,50 – 0,43 (m, 2H).

Bước B: 2-(1-{{(tert-butyl)diphenylsilyl}oxy}metyl}xyclopropyl)axetaldehyt

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (23 g, 65,7 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (300 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung diisobutyl nhôm hydrua (1M trong hexan; 72,3 mL, 72,3 mmol, 1,1 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1,5 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước, sau đó 2N dung dịch nước axit clohydric (100 mL) được bổ sung vào, tiếp đó là dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa (500 mL). Hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 x 400 mL), và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (19,6 g, 55,5 mmol, 85%).

LC/MS (C₂₂H₂₈O₂Si) 353 [M+H]⁺; RT 1,19 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 2,41 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,57 - 0,50 (m, 2H), 0,47 - 0,40 (m, 2H).

Bước C: 2-(1-{{(tert-butyl)diphenylsilyl}oxy}metyl}xyclopropyl)etan-1-ol

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước B (19,6 g, 55,5 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (200 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung natri borohydrua (2,31 g, 61,1 mmol, 1,1 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Phản ứng được cô trong chân không, sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (18,8 g, 53 mmol, 96%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,52 - 7,37 (m, 6H), 4,32 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,35 – 0,26 (m, 4H).

Bước D: 2-(1-{{(tert-butyl)diphenylsilyl}oxy}metyl}xyclopropyl)etyl metansulfonat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (18,8 g, 53 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (300 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung triethylamin (22,1 mL, 159 mmol, 3 đương lượng) và metansulfonyl clorua (4,92 mL, 63,6 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (23,3 g, 53 mmol, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,53 - 7,37 (m, 6H), 4,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,49 - 0,38 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H).

Bước E: {[1-(2-bromoetyl)xylopropyl]metoxy}(tert-butyl)diphenylsilylan

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (23,3 g, 53,9 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (600 mL) được bổ sung lithi bromua (14 g, 162 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C trong 5 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được cho phân bố giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được rửa bằng 10% dung dịch nước natri thiosulfat, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 2% dietyl ete trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (17,4 g, 41,6 mmol, 77%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,39 (m, 6H), 3,54 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,98 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,46 - 0,38 (m, 2H), 0,35 - 0,28 (m, 2H).

Bước F: etyl 4-(1-[(tert-butyl)diphenylsilyl]oxy]metyl}xylopropyl)-2-oxobutanoat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung magie (1,21 g, 49,9 mmol, 1,2 đương lượng) và được khuấy mạnh dưới nitơ trong 20 phút. Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (17,4 g, 41,6 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (30 mL) được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó một phần phân ước của dung dịch này được bổ sung magie (không có khuấy), hỗn hợp được gia nhiệt sơ bộ ở hồi lưu và tinh thể iot được bổ sung vào. Việc khuấy được bắt đầu và dung dịch còn lại được bổ sung magie với tốc độ này để duy trì sự hồi lưu nhẹ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch chứa dietyl oxalat (5,64

mL, 41,6 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được phun rửa bằng nito (10 phút) sau đó được làm lạnh xuống -78 °C. Dung dịch chất phản ứng *Grignard* nêu trên được bổ sung vào từ từ, sau đó hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 8% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (10 g, 22,8 mmol, 55%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,57 (m, 4H), 7,53 - 7,36 (m, 6H), 4,19 (q, J = 24,7, 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,33 - 1,17 (m, 5H), 1,05 - 0,96 (s, 11H).

Bước G: etyl 3-bromo-4-(1-{{(tert-butyl)diphenylsilyl}oxy}metyl}xyclopropyl)-2-oxobutanoat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (10 g, 22,8 mmol, 1 đương lượng) trong cloroform (125 mL) được bổ sung vào đồng(II) bromua (10,2 g, 45,6 mmol, 2 đương lượng) trong etyl axetat (250 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C qua đêm. Phản ứng được lọc qua xelit, tách rửa với diclometan, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 8% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (2,09 g, 4,04 mmol, 18%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 - 7,59 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 5,52 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,44 (dd, J = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,62 - 0,53 (m, 1H), 0,48 - 0,39 (m, 1H), 0,39 - 0,32 (m, 1H), 0,32 - 0,23 (m, 1H).

Bước H: etyl 5-[(1-{{(tert-butyl)diphenylsilyl}oxy}metyl}xyclopropyl)metyl]-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước G (2,09 g, 4,04 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (30 mL) được bổ sung *N*-metylthioure (364 mg, 4,04 mmol, 1 đương lượng) và trietylamin (1,12 mL, 8,08 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với

gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (1,8 g, 3,53 mmol, 88%).

LC/MS (C₂₈H₃₆N₂O₃SiS) 509 [M+H]⁺; RT 2,69 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,46 – 7,36 (m, 6H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,41 (m, 2H).

Bước I: etyl 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}-5-[(1-{{(tert-butyl)dimethylsilyl}oxy)metyl}xyclopropyl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước H (1,8 g, 3,54 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (40 mL) được bổ sung 4-(dimetylaminopyridin (43,2 mg, 0,35 mmol, 0,1 đương lượng), trietylamin (1,48 mL, 10,6 mmol, 3 đương lượng) và di-*tert*-butyl dicacbonat (1,51 mL, 7,08 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 15% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (2,03 g, 3,33 mmol, 94%).

LC/MS (C₃₃H₄₄N₂O₅SiS) 609 [M+H]⁺; RT 1,98 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,34 (m, 6H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 5H), 3,32 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,24 (t, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,62 - 0,55 (m, 1H), 0,55 - 0,46 (m, 1H).

Bước J: axit 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}-5-[[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước I (2,03 g, 3,33 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (35 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 10 mL, 10 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 2,5 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (460 mg, 1,34 mmol, 40%).

LC/MS (C₁₅H₂₂N₂O₅S) 343 [M+H]⁺; RT 1,77 (LCMS-V-C)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,54 (br s, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,50 – 0,42 (m, 4H).

Bước K: methyl 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(methyl)amino}-5-{{1-(hydroxymethyl)xcyclopropyl}methyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước J (460 mg, 1,34 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 diclometan / metanol (12 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung (trimetylsilyl)diazometan (2M trong hexan; 0,87 mL 1,75 mmol, 1,3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (418 mg, 1,17 mmol, 87%).

LC/MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,98 (LCMS-V-C)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,54 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,51 – 0,44 (m, 4H).

Bước L: methyl 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(methyl)amino}-5-{{1-{{2-flo-4-iodophenoxy}methyl}xcyclopropyl}methyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước K (418 mg, 1,17 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (10 mL) được bổ sung 2-flo-4-iodophenol (558 mg, 2,35 mmol, 2 đương lượng), triphenylphosphin (615 mg, 2,35 mmol, 2 đương lượng) và diisopropylazodicarboxylat (0,46 mL, 2,35 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C qua đêm, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (649 mg, 1,13 mmol, 96%).

LC/MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FIN}_2\text{O}_5\text{S}$) 577 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,65 (LCMS-V-C)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (dd, $J = 10,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dt, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,77 - 0,64 (m, 4H).

Bước M: methyl 2-{[(tert-butoxy)carbonyl](methylamino)-5-[1-({4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}methyl)cyclopropyl]methyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước L (649 mg, 1,13 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được bổ sung 3-dimethylamino-1-propyn (182 μ L, 1,69 mmol, 1,5 đương lượng), đồng(I) iodua (21,4 mg, 0,11 mmol, 0,1 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (392 μ L, 2,25 mmol, 2 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (79 mg, 0,11 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 24 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 7% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (173 mg, 0,33 mmol, 29%).

LC/MS (C₂₇H₃₄FN₃O₅S) 532 [M+H]⁺; RT 2,004 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 5H), 3,32 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,52 (s, 9H), 0,77 - 0,65 (m, 4H).

Bước N: methyl 5-[1-({4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}methyl)cyclopropyl]methyl}-2-(methylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước M (173 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, sau đó được làm lạnh xuống 0 °C và được trung hòa bằng cách bổ sung 2N dung dịch nước natri hydroxit. Pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 7% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (84 mg, 0,19 mmol, 60%).

LC/MS (C₂₂H₂₆FN₃O₃S) 432 [M+H]⁺; RT 1,55 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 0,69 – 0,60 (m, 4H).

Ví dụ điều chế 3ze: Etyl 2-{{4-(*tert*-butoxy)-4-oxobutyl}amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-{{4-(*tert*-butoxy)-4-oxobutyl}}(*tert*-butoxy)carbonyl}amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat (5,2 g, 19,1 mmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl 4-hydroxybutanoat (4,59 g, 28,6 mmol, 1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (150 mL) được bổ sung triphenylphosphin (7,51 g, 28,6 mmol, 1,5 đương lượng), tiếp đó bổ sung từng giọt diisopropylazodicarboxylat (5,64 mL, 28,6 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 60 mL), và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu không màu (7,7 g, 18,6 mmol, 97%).

LC/MS (C₁₉H₃₀N₂O₆S) 415 [M+H]⁺; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-{{4-(*tert*-butoxy)-4-oxobutyl}amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (7,7 g, 18,6 mmol, 1 đương lượng) trong 1,1,1,3,3,3-hexafluo-2-propanol (40 mL) được gia nhiệt trong bình kín ở 80 °C trong 7 h. Phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 35% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (3,61 g, 11,5 mmol, 62%).

LC/MS (C₁₄H₂₂N₂O₄S) 315 [M+H]⁺; RT 1,20 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (td, J = 7,0, 5,4 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3zf: Etyl 5-[(2*S*)-3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: [(2R)-3-bromo-2-metylpropoxy](tert-butyl)diphenylsilan

Dung dịch chứa (R)-(-)-3-bromo-2-metyl-1-propanol (5 g, 32,68 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (120 mL) được bổ sung imidazol (4,32 mL, 65,4 mmol, 2 đương lượng) và *tert*-butyl(clo)diphenylsilan (11,1 mL, 42,5 mmol, 1,3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa *iso*-heptan (300 mL) và 2:1 nước / dung dịch nước amoni clorua bão hòa (200 mL), pha chứa nước được chiết bằng *iso*-heptan (200 mL), và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 2% dietyl ete trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (12,1 g, 30,9 mmol, 95%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 - 7,59 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,63 (d, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,96 (d, 3H).

Bước B: (3S)-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-metylbutannitrit

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (12,1 g, 30,9 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylsulfoxit (120 mL) được bổ sung natri xyanua (4,54 g, 92,7 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong 5 h. Phản ứng được cho phân bố giữa dietyl ete và nước và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 3% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (7,17 g, 21,2 mmol, 69%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 – 7,57 (m, 4H), 7,55 - 7,40 (m, 6H), 3,62 - 3,46 (m, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 1H), 1,02 (m, 9H), 0,98 (d, 3H).

Bước C: (3S)-4-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-metylbutanal

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (7,17 g, 21,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung diisobutylnhôm hydrua (23,4 mL, 23,4 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào, tiếp đó là 2N dung dịch nước axit clohydric (36 mL) và dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa (180 mL). Hỗn hợp được pha loãng thêm với nước và diclometan và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động

(CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (6,21 g, 18,2 mmol, 86%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Bước D: (3S)-4-[(tert-butyl)diphenylsilyl]oxy]-3-metylbutan-1-ol

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước C (6,21 g, 18,24 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (80 mL), được làm lạnh trong bể nước đá, được bổ sung natri bohydra (759 mg, 20,1 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp được để âm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 3 h. Phản ứng được cô trong chân không, sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (6,36 g, 18,6 mmol, > 100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,34 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước E: (3S)-4-[(tert-butyl)diphenylsilyl]oxy]-3-metylbutyl metansulfonat

Dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm trong Bước D (6,36 g, 18,6 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) được bổ sung trietylamin (7,75 mL, 55,7 mmol, 3 đương lượng) và metansulfonyl clorua (1,72 mL, 22,3 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (8,28 g, 19,7 mmol, > 100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước F: [(2S)-4-bromo-2-metylbutoxy](tert-butyl)diphenylsilan

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (8,28 g, 19,7 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (180 mL) được bổ sung lithi bromua (5,13 g, 59,1 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C trong 5h. Phản ứng được cô trong chân không, cần được cho phân bố giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được tách và làm

khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 2% dietyl ete trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (6,3 g, 15,5 mmol, 79%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,64 - 3,47 (m, 4H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Bước G: etyl (5S)-6-[(tert-butylidiphenylsilyl)oxy]-5-metyl-2-oxohexanoat

Bình được sấy khô trong tủ sấy dưới nitơ được bổ sung magie (453 mg, 18,7 mmol, 1,2 đương lượng) và chất rắn được khuấy mạnh trong 20 phút sau đó dừng khuấy. Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (6,3 g, 15,5 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được điều chế và một phần phân ước được bổ sung magie tiếp đó là iot (39,4 mg, 0,16 mmol, 0,01 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt sơ bộ ở hồi lưu. Dung dịch còn lại được bổ sung vào với tốc độ như vậy để duy trì sự hồi lưu nhẹ, và khi bổ sung xong, hỗn hợp được gia nhiệt trong 2 h ở hồi lưu sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch được khuấy chứa dietyl oxalat (2,11 mL, 15,5 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL), được làm lạnh xuống -78 °C, được bổ sung dung dịch Grignard bằng ống thông, và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 5 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 8% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (4,13 g, 9,68 mmol, 62%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 - 7,57 (m, 4H), 7,53 – 7,38 (m, 6H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 6H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (d, 3H).

Bước H: etyl (5S)-3-bromo-6-[(tert-butylidiphenylsilyl)oxy]-5-metyl-2-oxohexanoat

Hỗn hợp gồm đồng(II) bromua (4,14 g, 18,5 mmol, 2 đương lượng) trong etyl axetat (120 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước G (3,95 g, 9,26 mmol, 1 đương lượng) trong cloroform (60 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C qua

đêm. Phản ứng được lọc qua xelit, tách rửa với diclometan, sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 8% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,92 g, 3,8 mmol, 41%) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước I: etyl 5-[(2S)-3-[(tert-butyl)di(phenyl)silyl]oxy]-2-methylpropyl]-2-(methylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước H (1,67 g, 3,3 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (30 mL) được bổ sung *N*-methylthioure (298 mg, 3,3 mmol, 1 đương lượng) tiếp đó là triethylamin (0,92 mL, 6,61 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 4 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay. Nguyên liệu thô được cho phân bố giữa diclometan và nước, pha chứa nước được chiết bằng diclometan, và các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu (914 mg, 1,84 mmol, 56%).

LC/MS (C₂₇H₃₆N₂O₃SiS) 497 [M+H]⁺; RT 1,46 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 – 7,56 (m, 4H), 7,55 – 7,36 (m, 6H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,4, 7,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước J: etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](methylamino)-5-[(2S)-3-[(tert-butyl)di(phenyl)silyl]oxy]-2-methylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước I (914 mg, 1,84 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (803 mg, 3,68 mmol, 2 đương lượng) tiếp đó là triethylamin (0,77 mL, 5,52 mmol, 3 đương lượng) và 4-(dimethylamino)pyridin (22,5 mg, 0,18 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp

silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (961 mg, 1,61 mmol, 88%).

LC/MS (C₃₂H₄₄N₂O₅Si) 597 [M+H]⁺; RT 1,67 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 – 7,56 (m, 4H), 7,51 – 7,37 (m, 6H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước K: *etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-[(2S)-3-hydroxy-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước J (961 mg, 1,61 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 4,83 mL, 4,83 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1,5 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 80% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (204 mg, 0,57 mmol, 35%).

LC/MS (C₁₆H₂₆N₂O₅S) 359 [M+H]⁺; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,37 – 3,22 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 14,3, 6,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,3, 8,2 Hz, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước L: *etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-[(2S)-3-(2-flo-4-iodophenoxy)-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước K (159 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (6 mL) được bổ sung 2-flo-4-iodophenol (211 mg, 0,89 mmol, 2 đương lượng) tiếp đó là triphenylphosphin (233 mg, 0,89 mmol, 2 đương lượng) và diisopropylazodicarboxylat (0,17 mL, 0,89 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay. Dầu thu được được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g

RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (203 mg, 0,35 mmol, 79%).

LC/MS (C₂₂H₂₈FN₂O₅S) 579 [M+H]⁺; RT 1,46 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 14,3, 7,9 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước M: etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước L (226 mg, 0,39 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) được bổ sung 3-dimetylamino-1-propyne (0,08 mL, 0,78 mmol, 2 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,19 mL, 1,17 mmol, 3 đương lượng) và đồng(I) iodua (7,44 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng), tiếp đó là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (45,2 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 24 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (68 mg, 0,13 mmol, 33%).

LC/MS (C₂₇H₃₆FN₃O₅S) 534 [M+H]⁺; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (q, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,25 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước N: etyl 5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước M (68 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,3 mL, 4,03 mmol, 31,6 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm lạnh trong bể nước đá, và làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm

khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 7% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (40 mg, 0,09 mmol, 72%).

LC/MS (C₂₂H₂₈FN₃O₃S) 434 [M+H]⁺; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 – 3,88 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,13 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3zg: Etyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-(oxan-2-yloxy)propyl)-2-(methylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-(prop-2-en-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Isopropylmagie clorua (2M trong tetrahydrofuran; 6 mL, 12 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa etyl 5-bromo-2-[(tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat (3,65 g, 9,99 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (30 mL) ở -78 °C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung dịch kẽm clorua (1,9 M trong 2-metyltetrahydrofuran; 8 mL, 15,2 mmol, 1,52 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 60 phút ở -78 °C sau đó trong 3 h ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch được làm lạnh trong nước đá và phức đồng(I) xyanua di(lithi clorua) (1M trong tetrahydrofuran; 2 mL, 2 mmol, 0,2 đương lượng) và allyl bromua (2 mL, 23,11 mmol, 2,31 đương lượng) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp được khuấy trong 60 phút ở 0 °C và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Diclometan (125 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (75 mL), nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (1,64 g, 5,02 mmol, 50%).

LC/MS (C₁₅H₂₂N₂O₄S) 327 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,04 – 5,90 (m, 1H), 5,20 – 5,06 (m, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (dt, $J = 6,6, 1,4$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: etyl 5-(3-bromo-2-hydroxypropyl)-2-[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (1,29 g, 3,95 mmol, 1 đương lượng) trong axeton (16 mL), được làm lạnh trong nước đá, được bổ sung *N*-bromosuccinimit (774 mg, 4,35 mmol, 1,1 đương lượng), amoni axetat (30,5 mg, 0,4 mmol, 0,1 đương lượng) và nước (4 mL) và dung dịch thu được được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Etyl axetat (150 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (960 mg, 2,27 mmol, 57%).

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,59 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 14,7, 8,3$ Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 5-[3-bromo-2-(oxan-2-yloxy)propyl]-2-[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (1,15 g, 2,72 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (30 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1 mL, 11 mmol, 4 đương lượng), tiếp đó là pyridini *para*-toluensulphonat (75 mg, 0,3 mmol, 0,11 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0 °C và sau đó trong 5 h ở nhiệt độ môi trường. Diclometan (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng nước (2 x 25 mL) và nước muối (25 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (1,52 g, 2,7 mmol, 99%) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước D: etyl 5-[3-(4-bromo-2-flophenoxy)-2-(oxan-2-yloxy)propyl]-2-[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

4-Bromo-2-flophenol (0,4 mL, 3,65 mmol, 1,35 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa kali *tert*-butoxit (400 mg, 3,56 mmol, 1,32 đương lượng) trong dimetylsulfoxit (5 mL) và hỗn hợp được khuấy. Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (1,52 g, 2,7 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylsulfoxit (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ môi trường sau đó ở 60 °C trong 3 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được cho phân bố giữa etyl axetat (150 mL) và nước (75 mL), và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng nhạt (1,05 g, 1,7 mmol, 63%).

LC/MS (C₂₆H₃₄BrFN₂O₇S) 617 [M+H]⁺; RT 1,61 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (dd, *J* = 10,8, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,12 (td, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 4,25 (q, 3H), 4,19 – 4,08 (m, 2H), 3,56 – 3,37 (m, 7H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 9H), 1,49 – 1,38 (m, 4H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước E: etyl 2-[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-(oxan-2-yloxy)propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (1,05 g, 1,7 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) được bổ sung dimetyl(prop-2-yn-1-yl)amine (0,25 mL, 2,32 mmol, 1,37 đương lượng), đồng(I) iodua (32,4 mg, 0,17 mmol, 0,1 đương lượng) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (119 mg, 0,17 mmol, 0,1 đương lượng). *N,N*-Diisopropyletylamin (0,9 mL, 5,1 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 75 °C trong 24 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được cho phân bố giữa etyl axetat (150 mL) và nước (75 mL), và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (395 mg, 0,64 mmol, 38%).

LC/MS (C₃₁H₄₂FN₃O₇S) 620 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

Bước F: etyl 5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-(oxan-2-yloxy)propyl)-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước E (390 mg, 0,63 mmol, 1 đương lượng) trong 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-ol (7 mL) được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 100 °C trong 60 phút sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 2,5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu (170 mg, 0,33 mmol, 52%).

LC/MS (C₂₆H₃₄FN₃O₅S) 520 [M+H]⁺; RT 1,05 (LCMS-V-B1)

Ví dụ điều chế 3zh: **Etyl 5-(2-metoxy-3-{{tris(propan-2-yl)silyl}oxy}propyl)-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Bước A: **etyl 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}-5-(2,3-dihydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zg, Bước A (8,39 g, 25,7 mmol, 1 đương lượng) trong 9:1 axeton / nước (250 mL) được bổ sung 4-metylmorpholin-*N*-oxit (4,75 g, 40,6 mmol, 1,58 đương lượng), tiếp đó là osmi tetroxit (3,5 mL, 0,28 mmol, 0,01 đương lượng) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Nước (300 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (4 x 200 mL), và các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu (8,66 g, 24 mmol, 94%).

LC/MS (C₁₅H₂₄N₂O₆S) 361 [M+H]⁺; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,95 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 2H), 2,89 (dd, *J* = 14,9, 8,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: **etyl 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}-5-(2-hydroxy-3-{{tris(propan-2-yl)silyl}oxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (8,65 g, 24 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL), được làm lạnh trong nước đá, được bổ sung imidazol (3,5 g, 51,4 mmol, 2,14 đương lượng), tiếp đó là triisopropylsilyl clorua (6 mL, 28 mmol, 1,17 đương lượng) từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 60 phút ở 0 °C sau đó trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột

nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu không màu (12,2 g, 23,5 mmol, 98%).

LC/MS (C₂₄H₄₄N₂O₆SiS) 517 [M+H]⁺; RT 1,69 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,98 (dd, *J* = 15,0, 8,3 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 0,97 (m, 21H).

Bước C: *ethyl 2-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}-5-(2-metoxi-3-{{tris(propan-2-yl)silyl}oxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Trimetyloxonium tetraflororat (1,5 g, 10,1 mmol, 2,02 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước B (2,6 g, 5,03 mmol, 1 đương lượng) và *N,N,N',N'*-tetrametylnaphtalen-1,8-diamin (2,2 g, 10,3 mmol, 2,04 đương lượng) trong diclometan (75 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 60 phút sau đó trong 24 h ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan (75 mL) và rửa lần lượt bằng 1M dung dịch nước đồng(II) sulphat (2 x 75 mL), nước (75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (2,54 g, 4,79 mmol, 95%).

LC/MS (C₂₅H₄₆N₂O₆SiS) 531 [M+H]⁺; RT 1,80 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,0, 2,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 1,01 (m, 21H).

Bước D: *ethyl 5-(2-metoxi-3-{{tris(propan-2-yl)silyl}oxy}propyl)-2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (2,54 g, 4,79 mmol, 1 đương lượng) trong 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (20 mL) được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 100 °C trong 5 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường, cô trong chân không và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (1,75 g, 4,06 mmol, 85%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,44 (q, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,52 (dd, *J* = 15,0, 4,1 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 4H), 3,13 (dd, *J* = 15,0, 7,8 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 1,01 (m, 21H).

Ví dụ điều chế 4a: *N*-(6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)-3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-imin

Bước A: *N*-(6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Bình đáy tròn, một cổ, 2 L được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 34,0 g 6-clo-4-metyl-pyridazin-3-amin (237 mmol, 1 đương lượng), 34 mL 2-clo-1,3-benzothiazol (44,2 g, 260 mmol, 1,1 đương lượng), 124 mL DIPEA (91,8 g, 710 mmol, 3 đương lượng) và 137 g Cs₂CO₃ (710 mmol, 3 đương lượng), sau đó 1 L DMF được bổ sung vào và hệ này được làm sạch bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 2,01 g Pd₂(dba)₃ (5,9 mmol, 0,025 đương lượng) và 6,85 g XantPhos (11,8 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 75°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 4 giờ để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được để mát xuống rt, sau đó rót vào 3 L nước trong khi được khuấy mạnh. Sau 30 phút, sản phẩm kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó, hỗn hợp được rửa bằng nước trong 2 lần (2×2 L). Sản phẩm được làm khô qua đêm ở chân không cao. Sản phẩm thô đã làm khô được khuấy trong 1 L heptan : Et₂O (3:2) trong 30 phút sau đó lọc ra để tạo ra 64,5 g (98%) sản phẩm mong muốn bột màu xanh lá cây.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,96 (brs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 2,37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 130,3, 129,5, 126,6, 122,8, 122,3, 17,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₂H₁₀ClN₄S: 277,0309, phát hiện 277,0305.

Bước B: *N*-(6-clo-4-metyl-pyridazin-3-yl)-3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-imin

Bình đáy tròn một cổ, 2 L, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 64,5 g sản phẩm từ *Bước A* (236 mmol, 1 đương lượng), 123 mL DIPEA (9,16 g, 708 mmol, 3 đương lượng), 14,43 g *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (11,81 mmol, 0,05 đương lượng) trong 1 L DCM khan được làm lạnh xuống 0°C dưới N₂, và trong quá trình khuấy cơ học mạnh, 46,00 mL 2-(clometoxy)etyl-trimetyl-silan (43,32 g, 259 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp từng giọt trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. 24,5 mL nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau đó xelit

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để thu được 46,62 g (48%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85 (dm, 1H), 7,72 (q, 1H), 7,53 (dm, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,39 (d, 3H), 0,90 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 159,5, 158,5, 150,0, 138,1, 137,4, 129,5, 127,4, 125,5, 123,8, 123,2, 112,4, 73,0, 66,8, 17,7, 17,1, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{OSSi}$: 407,1123, phát hiện 407,1120.

Ví dụ điều chế 4b: (2Z)-N-(6-Clopyridazin-3-yl)-3-[[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-imin

N,N-Diisopropyletylamin (3 mL, 16,6 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9b (1,45 g, 5,52 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (75 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nito. [2-(clometoxy)etyl]trimetylsilan (1,2 mL, 6,78 mmol, 1,23 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (33,7 mg, 0,28 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Diclometan (75 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL). Dung dịch được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Nghiền với metanol (20 mL) tạo ra chất rắn mà được lọc, rửa bằng metanol (2 x 10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (1,85 g, 4,71 mmol, 85%).

LC/MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OSiS}$) 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B1).

Ví dụ điều chế 5a: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(*p*-tolylsulfonyloxy)pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-[*tert*-butyl(diphenylsilyl)oxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 12 g hợp chất trong **Ví dụ điều chế 3a** (13 mmol) và 6,30 g hợp chất trong **Ví dụ điều chế 4a** (15,6 mmol) làm halogenua thích hợp, 14 g (83%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85-7,23 (m, 14H), 7,58 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,69 (s, 9H), -0,14 (s, 9H), -0,19/-0,23 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 147,5, 129,1, 119,3, 117,5, 115,4, 73,4, 72,3, 68,4, 66,8, 65,8, 51,8, 46,6, 38,5, 33,8, 31,0, 30,5, 28,5, 27,1, 26,1, 23,0, 22,6, 17,9, 17,8, -1,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{68}\text{H}_{93}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_3$: 1302,5813, phát hiện 1302,5819.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-hydroxy-pentyl]-[5-methyl-6-(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ, 100 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 1,40 g sản phẩm từ *Bước A* (1,1 mmol, 1 đương lượng) và 12 mg axit sulfonic long não (0,054 mmol, 0,05 đương lượng), 5 mL DCM và 1 mL MeOH. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở rt để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô trực tiếp trên Xelit sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 700 mg (55%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,85-7,14 (m, 14H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,73/1,64 (m+m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 154,9, 147,6, 129,1, 119,4, 117,5, 115,4, 82,4, 73,7, 72,9, 68,4, 66,8, 64,5, 51,9, 46,8, 38,5, 33,8, 31,0, 30,6, 28,5, 27,2, 23,1, 22,5, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{62}\text{H}_{79}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_2$: 1188,4949, phát hiện 1188,4938.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(p-

tolylsulfonyloxy)pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ, 100 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 700 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,58 mmol, 1 đương lượng) và 907 mg *N,N*-dimetyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)pyridin-1-ium-4-amin clorua (2,9 mmol, 5 đương lượng, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4620) được hòa tan trong 35 mL DCM và khuấy qua đêm ở rt. Phản ứng đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô trực tiếp trên *Xelit*, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 450 mg (56%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88-7,23 (m, 14H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 147,5, 145,3, 130,4, 129,1, 128,0, 119,3, 117,4, 115,5, 72,9, 72,6, 70,4, 68,4, 66,8, 51,8, 46,2, 38,6, 33,8, 31,0, 30,1, 28,5, 27,0, 23,1, 22,4, 21,5, 17,8, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{69}\text{H}_{85}\text{FN}_7\text{O}_{10}\text{S}_3\text{Si}_2$: 1342,5037, phát hiện 1342,5039.

Ví dụ điều chế 5b: Metyl 2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(*p*-tolylsulfonyloxy)pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 6,0 g **Ví dụ điều chế 3b** (7,1 mmol, 1 đương lượng) và 3,46 g **Ví dụ điều chế 4a** (8,51 mmol, 1,2 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 7,0 g (81%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84-7,25 (m, 4H), 7,60-7,11 (m, 10H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,15

(t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,69 (s, 9H), -0,13 (s, 9H), -0,19/-0,23 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 135,9-111,3, 127,2-112,0, 128,9, 119,2, 117,6, 115,5, 73,4, 72,9, 68,4, 66,8, 65,9, 51,9, 48,1, 46,6, 44,2, 31,0, 30,9, 27,3, 26,0, 23,1, 22,6, 17,9, 17,8, -1,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{64}\text{H}_{87}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}_3$: 1216,5446, phát hiện 1216,5425.

Bước B: *metyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-hydroxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat*

Bình đáy tròn một cổ, 100 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 7,0 g sản phẩm từ *Bước A* (5,75 mmol, 1 đương lượng) và 1,60 g axit sulfonic long não (6,90 mmol, 1,2 đương lượng) được hòa tan trong 25 mL DCM và 5 mL MeOH. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở rt để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô trực tiếp trên Xelit, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,0 g (47%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng.

Bước C: *metyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(p-tolylsulfonyloxy)pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat*

Bình đáy tròn một cổ, 100 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 3,80 g sản phẩm từ *Bước B* (3,40 mmol, 1 đương lượng), 5,40 g *N,N*-dimetyl-1-(*p*-tolylsulfonyl)pyridin-1-ium-4-amin clorua (17,0 mmol, 5 đương lượng, Tetrahedron Lett. **2016**, 57, 4620) và 20 mL DCM sau đó khuấy qua đêm ở rt. Phản ứng đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô trực tiếp trên Xelit sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,58 g (83%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (m, 10H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,20 (d, 1H),

7,15 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,16 (br., 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,47 (br., 2H), 1,47 (br., 2H), 0,91 (t, 2H), 0,87 (s, 9H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 130,5, 128,9, 128,0, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,4, 115,5, 112,0, 72,9, 72,6, 70,4, 68,4, 66,8, 51,8, 48,1, 46,1, 44,2, 31,0, 30,1, 27,0, 23,1, 22,4, 21,5, 17,8, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{65}\text{H}_{79}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_3\text{Si}_2$: 1256,4669, phát hiện 1256,4677.

Ví dụ điều chế 5c: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[4-hydroxybutyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 250 mg **Ví dụ điều chế 3c** (0,38 mmol, 1 đương lượng) và 250 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,38 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 295 mg (75%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83-7,25 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 147,5, 137,6, 129,1, 127,2-112, 119,3, 117,7, 115,5, 72,8, 68,4, 66,8, 62,5, 51,9, 46,7, 38,3, 33,8, 31,0, 29,8, 28,5, 26,2, 23,8, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{51}\text{H}_{73}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_2$: 1034,4530, phát hiện 1034,4517.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-2-[4-hydroxybutyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung để khử bảo vệ nhóm bảo vệ tert-butyl-dimethyl-silyl bắt đầu từ 650 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,63 mmol, 1 đương lượng) và 36 mg [(1*S*,4*R*)-7,7-dimethyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic (0,16 mmol, 0,25 đương lượng), 178 mg (31%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 111,9, 72,9, 68,4, 66,7, 60,9, 52,0, 46,8, 38,5, 33,8, 31,0, 29,9, 28,5, 24,1, 23,2, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₅H₅₉FN₇O₇S₂Si: 920,3665, phát hiện 920,3650.

Ví dụ điều chế 5d: Metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-hydroxybutyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybutyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 1800 mg **Ví dụ điều chế 3d** (3,11 mmol, 1 đương lượng) và 1267 mg **Ví dụ điều chế 4a** (3,11 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 2035 mg (69%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (dm, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,13 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 128,9, 127,1, 123,4, 123,2, 119,2, 117,5, 115,4, 111,9, 72,8, 68,4, 66,7, 62,5, 51,9, 48,1, 46,5, 44,2, 30,9, 29,7, 26,2, 23,7, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₇H₆₇FN₇O₅S₂Si₂: 948,4162, phát hiện 948,4161.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-

2-[4-hydroxybutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung để khử bảo vệ nhóm bảo vệ tert-butyl-dimetyl-silyl bắt đầu từ 7,23 g sản phẩm từ *Bước A* (7,63 mmol, 1 đương lượng) và 2,22 g [(1*S*,4*R*)-7,7-dimetyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic (9,54 mmol, 1,25 đương lượng), 5,23 g (82%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,46 (t, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 163,2, 129,2, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,8, 60,9, 52,0, 47,8, 46,8, 43,6, 31,0, 29,9, 24,1, 23,1, 17,9, 17,8, -0,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₃FN₇O₅S₂Si: 834,3297, phát hiện 834,3296.

Ví dụ điều chế 5e: Metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-hydroxypentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxypentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 350 mg **Ví dụ điều chế 3m** (0,52 mmol, 1 đương lượng) và 210 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,52 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 481 mg (88%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 163,2, 147,5, 137,6, 129,0, 127,1, 123,5, 123,1, 119,3, 117,7, 115,7,

111,9, 73,0, 68,6, 66,8, 62,7, 51,8, 47,0, 38,6, 33,8, 32,4, 31,0, 28,5, 27,1, 26,2, 23,1, 23,0, 17,9, 17,8, -1,0, -5,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1048,4686, phát hiện 1048,4692.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-hydroxypentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung để khử bảo vệ nhóm bảo vệ tert-butyl-dimetyl-silyl bắt đầu từ 2,52 g sản phẩm từ *Bước A* (2,40 mmol, 1 đương lượng) và 0,70 g [(1*S*,4*R*)-7,7-dimetyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic (3,00 mmol, 1,25 đương lượng), 1,19 g (53%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (qn, 2H), 1,69 (qn, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,40 (qn, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 61,0, 52,0, 47,0, 38,5, 33,9, 32,5, 31,0, 28,5, 27,1, 23,2, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ tính toán đối với $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2$ Si: 956,3641, phát hiện 956,3646.

Ví dụ điều chế 5f: Metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-hydroxypentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: methyl 2-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]pentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 3,68 g **Ví dụ điều chế 3t** (6,22 mmol, 1 đương lượng) và 3,29 g **Ví dụ điều chế 4a** (8,08 mmol, 1,3 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 3,92 g (65%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (dm, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (t,

2H), 4,14 (t, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,06 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₈H₆₉FN₇O₅S₂Si₂:962,4319, phát hiện 962,4301.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-hydroxypentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung để khử bảo vệ nhóm bảo vệ tert-butyl-dimetyl-silyl bắt đầu từ 3,91 g sản phẩm từ *Bước A* (4,06 mmol, 1 đương lượng) và 1,18 g [(1*S*,4*R*)-7,7-dimetyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic (5,08 mmol, 1,25 đương lượng), 2,61 g (76%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 129,0, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 111,9, 72,9, 68,4, 66,7, 61,0, 52,0, 48,1, 47,0, 44,2, 32,5, 31,0, 27,1, 23,1, 23,1, 17,8, 17,8, -0,9; HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₆FN₇O₅S₂Si: 424,6764, phát hiện 424,6755.

Ví dụ điều chế 5g: Etyl 5-(3-iodopropyl)-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 5-(3-clopropyl)-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 3,15 g **Ví dụ điều chế 3e** (12 mmol, 1,2 đương lượng) và 4,07 g **Ví dụ điều chế 4a** (10 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 2,6 g (41%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (tm, 1H), 7,25 (tm, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (quin, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s,

9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,6, 157,4, 156,8, 155,1, 151,7, 140,5, 137,6, 137,1, 135,3, 125,6, 123,5, 123,2, 123,1, 117,6, 111,9, 72,9, 66,7, 60,7, 45,3, 35,4, 34,4, 24,3, 18,0, 17,8, 14,7, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: 633,1899, phát hiện 633,1891.

Bước B: etyl 5-(3-iodopropyl)-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn một cổ, 100 mL, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 2,6 g sản phẩm từ *Bước A* (4,10 mmol, 1 đương lượng), 1,23 g NaI (8,2 mmol, 2 đương lượng) và 20 mL axeton khan. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 3 ngày, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng kết hợp với bổ sung nước sau đó sản phẩm kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô ở chân không cao để thu được 2,5 g (84%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (quint., 2H), 1,33 (t, 3H), 0,91 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,6, 157,3, 156,7, 155,1, 151,6, 140,2, 137,6, 137,1, 135,2, 127,1, 125,4, 123,4, 123,2, 117,5, 111,9, 72,8, 66,7, 60,7, 35,2, 35,2, 27,6, 17,8, 17,8, 14,8, 7,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{I N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: 725,1255, phát hiện 725,1248.

Ví dụ điều chế 5h: Etyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl-[2-(dimethylamino)ethyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Bước A: tert-butyl N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-prop-2-ynyl-carbamate

365 mg *N,N'*-dimetyl-*N*-prop-2-ynyl-etan-1,2-diamin (1,83 mmol, 1 đương lượng) và 22 mg *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (0,18 mmol, 0,1 đương lượng) được trộn trong diclometan (2,2 mL/mmol) sau đó 600 mg *tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl cacbonat (2,75 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần ở rt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Sau thời gian phản ứng khoảng 10 mL DCM và

khoảng 10 mL NaHCO₃ đặc được bổ sung vào, tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Dầu màu hơi vàng thu được là sản phẩm thô: 332 mg (77%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,02 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,18 (t, 1H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 149,3, 106,7, 79,2, 57,0, 45,3, 43,7, 38,6, 28,0.

Bước B: (2-*flu*-4-*iodo*-*phenoxy*)-*triisopropyl*-*silan*

Bình đáy tròn một cổ, 100 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE. Bình này được nạp 2,38 g 2-*flu*-4-*iodo*-*phenol* (10,00 mmol), 1,98 g K₂CO₃ (20,00 mmol, 2 đương lượng) và axetonitril (4 mL/mmol). Hỗn hợp thu được 2,31 g *clo*(*triisopropyl*)*silan* (12,00 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt kết hợp với khuấy gập mạnh ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 30 phút, trong khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit sau đó cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,70 g (94%) sản phẩm mong muốn (94%) là dầu không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dm, 1H), 6,82 (dd, 1H), 1,24 (sp, 3H), 1,04 (d, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 153,9, 143,8, 134,2, 125,5, 124,1, 83,6, 18,0, 12,5; HRMS-EI (m/z): [M]⁺ tính toán đối với C₁₅H₂₄FIO₂Si: 394,0625, phát hiện 394,0616.

Bước C: *tert*-*butyl* *N*-[2-(*dimethylamino*)*ethyl*]-*N*-[3-(3-*flu*-4-*triisopropylsilyloxy*-*phenyl*)*prop*-2-*ynyl*]*carbamate*

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 99 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,25 mmol, 1 đương lượng) và 73 mg sản phẩm từ *Bước A* để tạo ra 90 mg (75%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,09 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,40-4,15 (br., 2H), 3,46 (brt., 2H), 2,50 (t, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,25 (m, 3H), 1,07 (d, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 128,1, 121,6, 119,7, 57,5, 45,7, 44,2, 37,8, 36,8, 28,4, 17,7, 12,7; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₇H₄₆FN₂O₃Si: 493,3256, phát hiện 493,3264.

Bước D: *ethyl* 5-[3-[4-[3-[*tert*-*butoxycarbonyl*]-[2-(*dimethylamino*)*ethyl*]*amino*]*prop*-1-*ynyl*]-2-*flu*-*phenoxy*]*propyl*]-2-[*metyl*]-[5-*metyl*-6-

[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa phenol được bảo vệ bằng silyl bắt đầu từ 147 mg **Ví dụ điều chế 5g**, *Bước B* (0,20 mmol, 1 đương lượng) và 100 mg sản phẩm từ *Bước C* (0,20 mmol, 1 đương lượng) để tạo ra 164 mg (87%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,30 (br, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,22 (br, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (br, 6H), 2,12 (quin, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 171,0, 157,6, 156,7, 155,3, 154,7, 151,7, 151,5, 147,6, 141,2, 137,6, 137,1, 135,3, 129,0, 127,2, 125,4, 123,5, 123,1, 119,2, 117,8, 115,5, 114,7, 111,9, 85,6, 82,1, 79,9, 72,8, 68,7, 66,7, 60,3, 57,0, 45,8, 44,0, 36,9, 35,2, 31,2, 28,5, 23,3, 17,8, 17,5, 14,7, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 933,3982, phát hiện 933,3977.

Ví dụ điều chế 5i: Metyl 5-[3-[4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxybutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 780 mg **Ví dụ điều chế 3g** (1,20 mmol, 1 đương lượng) và 489 mg **Ví dụ điều chế 4a** (1,20 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 570 mg (47%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,2, 147,4, 137,6, 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,4, 111,9, 80,8, 72,8, 68,4, 66,7, 62,5, 51,9, 46,5, 31,1, 30,5, 29,7, 28,7, 26,1, 23,8, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{50}\text{H}_{71}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_2$: 1020,4373, phát hiện 1020,4373.

Ví dụ điều chế 5j: Etyl 5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 5-{3-[4-(3-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5g (1,75 g, 2,41 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (50 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (877 mg, 3,14 mmol, 1,3 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) và xesi cacbonat (2,36 g, 7,24 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 16 h. Phản ứng được cô trong chân không sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,75 g, 2 mmol, 83%).

LC/MS (C₄₃H₅₄FN₇O₆Si₂) 876 [M+H]⁺; RT 1,46 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (dd, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,26 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit axit trifloaxetic (20 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (1,5 g, 1,71 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (60 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm lạnh xuống 0 °C và được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N. Pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không.

Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (329 mg, 0,42 mmol, 25%).

LC/MS (C₃₈H₄₆FN₇O₄Si₂) 776 [M+H]⁺; RT 2,58 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, 1H), 7,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 5k: **Etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat**

Bước A: bromo({1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl})kẽm

Bình Schlenk 50 mL được trang bị thanh khuấy từ được bổ sung kẽm (1,96 g, 30 mmol, 1,5 đương lượng) và lithi clorua (1,27 g, 30 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt bằng súng bắn nhiệt dưới điều kiện chân không cao (< 1 mbar) trong 10 phút kết hợp với khuấy nhẹ. Trong khi vẫn dưới điều kiện chân không cao, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường, và sau đó được chuyển sang dòng Schlenk và nạp đầy nitơ. Tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung vào tiếp đó là 1,2-dibromoetan (0,06 mL, 0,75 mmol, 0,04 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60 °C trong 10 phút. Phản ứng sau đó được loại bỏ khỏi sự gia nhiệt và trimetylclosilan (0,02 mL, 0,15 mmol, 0,01 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp đó là iot (0,5M trong tetrahydrofuran; 0,15 mL, 0,175 mmol, 0,05 đương lượng). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở 60 °C trong 10 phút trước khi làm nguội xuống < 35 °C. Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-bromopiperidin-1-carboxylat (5,28 g, 20 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung vào trong 3 phút và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 50 °C trong 6 h, sau đó ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó đặt ống thông qua bộ lọc (bông xơ/ Xelit / bông xơ) dưới chân không nhẹ vào ống Schlenk 25 mL khô tạo ra sản phẩm mong muốn là dung dịch 0,5M (như được xác định bằng cách nghiền với dung dịch chứa iot 0,5M) mà được sử dụng mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước B: tert-butyl 4-[4-(etoxy-carbonyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)}-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-5-yl]piperidin-1-carboxylat

Bình đã được làm khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (500 mg, 0,79 mmol, 1 đương lượng) và Đồng(I) Iodua (300 mg, 1,57 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3). Dimetylaxetamit (15 mL) được bổ sung vào, thu được huyền phù màu nâu mà được khuấy trong 5 phút. Sản phẩm từ Bước A (0,5M trong tetrahydrofuran; 9,44 mL, 4,72 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (25 mL), sau đó pha loãng thêm với 1:1 nước / dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL). Các chất hữu cơ được chiết bằng diclometan (x3) và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng nhạt (429 mg, 0,58 mmol, 74%).

LC/MS (C₃₅H₄₉N₇O₅Si₂) 740 [M+H]⁺; RT 1,40 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (dt, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,7, 5,8, 2,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,90 (ddd, J = 12,1, 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 – 3,69 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,04 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,71 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 0H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 – 0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước C: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)}-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 49,7 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước B (100 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1,5 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, được chiết bằng diclometan, và chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g

RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu trắng nhờ (59 mg, 0,09 mmol, 68%).

LC/MS (C₃₀H₄₁N₇O₃Si₂) 640 [M+H]⁺; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 – 3,61 (m, 6H), 3,12 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 12,5, 2,3 Hz, 3H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 5l: Etyl 5-(azetidin-3-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 5-{{1-{{(tert-butoxy)carbonyl}azetidin-3-yl}}-2-{{metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino}}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4a (401 mg, 0,98 mmol, 2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zb (168 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,24 mL, 1,48 mmol, 3 đương lượng), xesi cacbonat (481 mg, 1,48 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (56,9 mg, 0,1 mmol, 0,2 đương lượng) và hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút). Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (45,1 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (99 mg, 0,14 mmol, 28%).

LC/MS (C₃₃H₄₅N₇O₅Si₂) 712 [M+H]⁺; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,59 (tt, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,83 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(azetidin-3-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (78 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL), được làm lạnh trong bể nước đá, được bổ sung từ từ axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 61,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 5 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, sau đó được chiết bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (29,6 mg, 0,05 mmol, 44%).

LC/MS (C₂₈H₃₇N₇O₃Si₂) 612 [M+H]⁺; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,76 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 5m: Etyl 5-[(1E)-3-hydroxy-2-metylprop-1-en-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: tert-butyl dimetyl(prop-2-yn-1-yloxy)silan

Dung dịch được làm lạnh chứa rượu propargyl (5,21 mL, 89,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (250 mL) được bổ sung imidazol (8,84 mL, 134 mmol, 1,5 đương lượng) và *tert*-butyl dimetylsilyl clorua (20,2 g, 134 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 90 phút. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, phân tách (thiết bị phân tách pha PTFE), và pha hữu cơ được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (4,07 g, 23,9 mmol, 27%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,28 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Bước B: tert-butyldimetyl{[(2E)-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-2-en-1-yl]oxy}silan

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung đồng(I) clorua (237 mg, 2,39 mmol, 0,1 đương lượng), Xantphos (1,38 g, 2,39 mmol, 0,1 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (6,67 g, 26,3 mmol, 1,1 đương lượng) và tetrahydrofuran (17 mL) và hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút). Dung dịch chứa natri 2-metylpropan-2-olat (2,53 g, 26,3 mmol, 1,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (14 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (4,07 g, 23,9 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (14 mL) được bổ sung vào tiếp đó là metyl iodua (5,95 mL, 95,6 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (616 mg, 1,97 mmol, 8%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,34 – 5,30 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,23 - 1,16 (m, 12H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Bước C: etyl 5-[(1E)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-metylprop-1-en-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11e (224 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (7,5 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước B (123 mg, 0,39 mmol, 1,2 đương lượng), tiếp đó là nước (2,5 mL) và kali cacbonat (136 mg, 0,98 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (24 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (192 mg, 0,26 mmol, 79%).

LC/MS (C₃₅H₅₂N₆O₄Si₂S₂) 741 [M+H]⁺; RT 1,58 (LCMS-V-B2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,30 (t, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,91 - 0,83 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,12 (s, 9H).

Bước D: *etyl 5-[(1E)-3-hydroxy-2-metylprop-1-en-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-[[2Z]-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (192 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 0,39 mL, 0,39 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (160 mg, 0,26 mmol, 99%).

LC/MS ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}_2$) 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,71 (LCMS-V-C)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,12 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 6a: *tert-Butyl N-[3-(3-flo-4-hydroxy-phenyl)prop-2-ynyl]-N-metyl-carbamat*

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 10,00 g 2-flo-4-iodo-phenol (42,0 mmol, 1 đương lượng) làm phenol thích hợp và 10,67 g *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-prop-2-ynyl-carbamat (63,1 mmol, 1,5 đương lượng) làm chất phản ứng alkyn, 10,8 g (92%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 7,22 (brd, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 150,8, 146,4, 129,0, 119,6, 118,4, 113,2, 84,4, 82,7, 38,5, 33,8, 28,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_3$: 224,0717, phát hiện 224,0720.

Ví dụ điều chế 6b: 4-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenol

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 10,00 g 2-flo-4-iodo-phenol (42,0 mmol, 1 đương lượng) làm phenol thích hợp và 5,24 g *N,N*-dimethylprop-2-yn-1-amin (63 mmol, 1,5 đương lượng) làm chất phản ứng alkyn, 7,30 g (90%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,21 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 150,9, 146,2, 128,9, 119,5, 118,4, 113,6, 84,5, 84,2, 48,2, 44,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$: 194,0976, phát hiện 194,0981.

Ví dụ điều chế 6c: 2-Flo-4-(3-pyrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenol**Bước A: 3-(3-flo-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)prop-2-yn-1-ol**

Bình đáy tròn một cổ, 500 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 4,76 g 2-flo-4-iodo-phenol (20 mmol, 1 đương lượng) và 3,96 g K_2CO_3 (40 mmol, 2 đương lượng) sau đó 100 mL MeCN khan được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được 5,13 mL *TIPSCl* (4,62 g, 24 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào gần khuấy mạnh ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trong khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit để loại bỏ các hạt chất rắn sau đó nước lọc 2,33 mL *prop-2-yn-1-ol* (2,24 g, 40 mmol, 2 đương lượng) và 20 mL *DIPA* được bổ sung vào và được đặt dưới môi trường nitơ thông qua đầu nạp khí. Sau khi bổ sung 702 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 mmol, 0,05 đương lượng) và 190 mg CuI (1 mmol, 0,05 đương lượng), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trong khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 5,2 g (81%) sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,14 (dm, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,27 (d, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,03 (d, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 153,3, 144,1, 128,8, 122,3, 119,6, 116,5, 89,8, 82,8, 49,8, 17,9, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FO}_2\text{Si}$: 323,1837, phát hiện 323,1832.

Bước B: [2-flo-4-(3-pyrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]-triisopropyl-silan

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa với iot được tạo ra tại chỗ bắt đầu từ 322 mg sản phẩm từ *Bước A* (1 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp và 355 mg pyrrolidin (5 mmol, 5 đương lượng), 130 mg (34%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,14 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 153,2, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,6, 86,2, 83,2, 52,3, 43,3, 23,8, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{FNOSi}$: 376,2466, phát hiện 376,2456.

Bước C: 2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenol

Lọ 4 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 83 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,221 mmol, 1 đương lượng) và 1,1 mL THF khan sau đó 265 μL TBAF (1 M trong THF, 225,9 mg, 0,2652 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 15 phút, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 200 μL NH_4Cl đặc sau đó Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải để tạo ra 43 mg (88%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,30 (brs, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,04 (dm, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,70 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 151,1, 146,8, 128,9, 119,4, 118,5, 113,1, 84,8, 83,8, 52,3, 43,4, 23,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FNO}$: 220,1132, phát hiện 220,1129.

Ví dụ điều chế 6d: 2-Flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenol

Bước A: [2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]-triisopropyl-silan

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa với iot được tạo ra tại chỗ bắt đầu từ 322 mg **Ví dụ điều chế 6c**, *Bước A* (1 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp và 425 mg piperidin (5 mmol, 5 đương lượng), 250 mg (64%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,3 (dd, 1H), 7,15 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,46 (br., 4H), 1,51 (m, 4H), 1,37 (br., 2H), 1,26 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 153,2, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,6, 85,9, 83,8, 53,1, 48,0, 25,9, 24,0, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{FNOSi}$: 390,2622, phát hiện 390,2608.

Bước B: 2-Flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenol

Lọ 4 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 272 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,69 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 3,5 mL THF khan và sau đó 698 μ L TBAF (1 M trong THF, 0,69 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 15 phút, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 200 μ L NH₄Cl đặc sau đó Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 143 mg (87%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,90 (t, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,44 (br, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,37 (br, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 150,9, 146,1, 128,9, 119,5, 118,4, 113,7, 84,7, 84,2, 53,1, 48,0, 25,9, 24,1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₄H₁₇FNO: 234,1289, phát hiện 234,1292.

Ví dụ điều chế 6c: 2-Flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenol**Bước A: [2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]-triisopropyl-silan**

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa với iot được tạo ra tại chỗ bắt đầu từ 322 mg **Ví dụ điều chế 6c**, *Bước A* (1 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp và 435 mg morpholin (5 mmol, 5 đương lượng), 160 mg (41%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,6 (t, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,49 (t, 4H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 153,3, 144,1, 129,0, 122,3, 119,8, 116,4, 85,3, 84,1, 66,6, 52,3, 47,5, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₃₅FNO₂Si: 392,2415, phát hiện 392,2408.

Bước B: 2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenol

Lọ 4 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 220 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,56 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 3,0 mL THF khan sau đó 525 TBAF (1 M trong THF, 0,52 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 15 phút, khi phản

ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 200 μ L NH_4Cl đặc, sau đó Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải để tạo ra 120 mg (91%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,91 (dd, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,48 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,8, 146,2, 128,9, 119,5, 118,4, 113,6, 84,6, 84,1, 66,5, 52,2, 47,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$: 236,1081, phát hiện 236,1082.

Ví dụ điều chế 6f: 4-[3-(Dimethylamino)but-1-ynyl]-2-flo-phenol

Bước A: 4-(3-flo-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)but-3-yn-2-ol

Bình đáy tròn một cổ, 500 mL, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE. Bình này được nạp 4,76 g 2-flo-4-iodo-phenol (20 mmol, 1 đương lượng) và 3,96 g K_2CO_3 (40 mmol, 2 đương lượng) sau đó 100 mL MeCN khan được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được 5,13 mL TIPSCl (4,62 g, 24 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt kết hợp với khuấy gần mạnh ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trong khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit để loại bỏ các hạt rắn sau đó nước lọc 3,10 mL but-3-yn-2-ol (2,81 g, 40 mmol, 2 đương lượng) và 20 mL DIPA được bổ sung vào và được đặt dưới môi trường nitơ thông qua đầu nạp khí. Sau khi bổ sung 702 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1 mmol, 0,05 đương lượng) và 190 mg CuI (1 mmol, 0,05 đương lượng) hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trong khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 6,2 g (92%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,12 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,24 (sp, 1H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,2, 144,1, 128,8, 122,3, 119,6, 116,5, 93,4, 81,4, 57,1, 25,0, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{FO}_2\text{Si}$: 337,1994, phát hiện 337,1994.

Bước B: 4-(3-flo-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)-N,N-dimetyl-but-3-yn-2-amin

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa với iot được tạo ra tại chỗ bắt đầu từ 644 mg sản phẩm từ *Bước A* (2 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp và 5 mL *N*-metylmetylanamin (10 mmol, 5 đương lượng, dung dịch 2 M trong MeOH), 360 mg (50%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,14 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,67 (q, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,27 (d, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ¹³C NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 153,1, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,6, 88,2, 84,1, 52,3, 41,3, 20,1, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₃₅FNOSi: 364,2466, phát hiện 364,2470.

Bước C: 4-[3-(dimetyl-amino)but-1-ynyl]-2-flo-phenol

Lọ 4 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 200 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,55 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 3,0 mL THF khan, và sau đó 660 uL TBAF (1 M trong THF, 0,66 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 15 phút, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 200 uL NH₄Cl đặc, sau đó Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 80 mg (70%) sản phẩm mong muốn.

Ví dụ điều chế 6g và 6h: 2-Flo-4-(3-morpholinobut-1-ynyl)phenol (các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2)

Bước A: [2-flo-4-(3-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]-triisopropyl-silan

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa với iot được tạo ra tại chỗ bắt đầu từ 644 mg **Ví dụ điều chế 6f**, *Bước A* (2 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp và 5 mL morpholin (10 mmol, 5 đương lượng, dung dịch 2 M trong MeOH), 370 mg (45%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,15 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,69 (q, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,6/2,45 (m+m, 4H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ¹³C NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 153,2, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,5, 88,5, 84,1, 66,7, 52,1, 49,5, 19,3, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₃₇FNO₂Si: 406,2572, phát hiện 406,2579.

Bước B: 2-flu-4-(3-morpholinobut-1-ynyl)phenol

Lọ 4 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 370 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,90 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 3,0 mL THF khan, và sau đó 990 uL TBAF (1 M trong THF, 0,99 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 15 phút, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 200 uL NH₄Cl đặc, sau đó Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 150 mg (60%) sản phẩm mong muốn.

Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng sắc ký bất đối. *Cột*: AD-H, *Dung môi rửa giải*: heptan /EtOH + 0,1% DEA; chất đồng phân đối ảnh tách rửa trước được thu gom là hợp chất trong **Ví dụ điều chế 6g** với 99,8% ee và chất đồng phân đối ảnh tách rửa sau được thu gom là hợp chất trong **Ví dụ điều chế 6h** với 99,4% ee.

Ví dụ điều chế 6i: 4-[1-[(Dimethylamino)metyl]-3-bicyclo[1,1,1]pentanyl]phenol**Bước A: 1-(4-metoxyphenyl)-N,N-dimetyl-bicyclo[1,1,1]pentan-3-carboxamid**

300 mg axit 1-(4-metoxyphenyl)bicyclo[1,1,1]pentan-3-carboxylic (1,38 mmol, 1 đương lượng) và 278 mg N,N-dietyletanamin (2,75 mmol, 2 đương lượng) được trộn trong EtOAc (3 mL/mmol) sau đó 1312 mg 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (50% khối lượng trong EtOAc, 2,06 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần sau đó được khuấy ở rt trong 40 phút. Sau thời gian phản ứng, 1,03 mL N-metylmetytanamin (2 M trong MeOH, 2,06 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (30 phút). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM sau đó rửa bằng NaHCO₃ đặc sau đó pha hữu cơ được rửa bằng NaCl đặc, làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô, làm khô trong chân không để tạo ra 346 mg (định lượng) sản phẩm mong muốn là chất rắn có màu quả đào.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,14 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 168,9, 158,6, 132,5, 127,6, 114,1, 55,5, 54,2, 42,0, 39,0, 37,4, 35,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺

tính toán đối với $C_{15}H_{20}NO_2$: 246,1488, phát hiện 246,1495.

Bước B: 1-[3-(4-metoxyphenyl)-1-bicyclo[1,1,1]pentanyl]-N,N-dimetylmetanamin

289 mg sản phẩm từ *Bước A* (1,18 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong THF (5 mL/mmol) sau đó 2,36 mL $LiAlH_4$ (1 M trong THF, 2,36 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dưới môi trường nitơ ở nhiệt độ môi trường sau đó khuấy cho đến khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 1 h). Hỗn hợp được làm lạnh xuống $0^\circ C$ sau đó làm dừng bằng NH_4Cl đậm đặc. Sau khi làm dừng, ~5 mL nước và ~10 mL EtOAc được bổ sung vào và lắc kỹ. 2 M HCl được bổ sung vào và pha nước (axit) được tách sau đó pha hữu cơ được chiết bằng 2 M HCl nữa. Các pha nước thu gom được tạo bazơ bằng 2 M NaOH và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô, làm khô trong chân không. 219 mg (80%) sản phẩm mong muốn thu được là dầu nhớt.

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,10 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,89 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 158,4, 133,4, 127,4, 114, 60,8, 55,5, 52,9, 46,6, 41,9, 38,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{15}H_{22}NO$: 232,1696, phát hiện 232,1700.

Bước C: 4-[1-[(dimethylamino)metyl]-3-bicyclo[1,1,1]pentanyl]phenol

50 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,22 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DCM (5 mL/mmol) sau đó 0,65 mL BBr_3 (1 M trong DCM, 0,65 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào dưới môi trường nitơ ở $0^\circ C$ sau đó khuấy trong 30 phút ở $0^\circ C$ và ở rt cho đến khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 45 phút). DCM được bổ sung vào sau đó rót vào dung dịch $NaHCO_3$, khuấy trong vài phút sau đó làm trung hòa bằng NH_4Cl đặc. Pha hữu cơ được tách và rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô, làm khô trong chân không. 47 mg (định lượng) sản phẩm mong muốn dạng thô thu được là dầu nhớt.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,18 (br. s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,17/3,16 (s+s, 6H), 2,23 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 155,0, 131,3, 127,3, 115,4, 59,6, 54,7, 53,4, 46,0, 44,1; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{14}H_{20}NO$: 218,2, phát hiện 218,2.

Ví dụ điều chế 6j: N,N-Dimetyl-3-(4-triisopropylsilyloxyphenyl)prop-2-yn-1-amin

500 mg 4-iodophenol (2,27 mmol, 1 đương lượng) và 628 mg K₂CO₃ (4,55 mmol, 2 đương lượng) được trộn trong axetonitril (5 mL/mmol) sau đó 526 mg *clo(triisopropyl)silan* (2,73 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào ở rt và khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit sau đó 236 mg *N,N*-dimethylprop-2-yn-1-amin (2,84 mmol, 1,25 đương lượng), 50 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,11 mmol, 0,05 đương lượng), 22 mg CuI (0,11 mmol, 0,05 đương lượng) và 2,27 mL *N*-isopropylpropan-2-amin (1 mL/mmol) được bổ sung vào sau đó khuấy ở 50°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 449 mg (60%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,32 (dm, 2H), 6,84 (dm, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,24 (m, 3H), 1,06 (d, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) 156, 133,5, 120,3, 116, 85,1/84,5, 44,3, 18,3, 12,4; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₀H₃₄NOSi: 332,2404, phát hiện 332,2405.

Ví dụ điều chế 6k: 2-Flo-4-{3-[(4-metoxyphenyl)metoxy]prop-1-yn-1-yl}phenol

Bước A: 4-bromo-2-flophenyl axetat

Dung dịch chứa 4-bromo-2-flophenol (2,29 mL, 20,9 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (60 mL) được bổ sung 4-(dimethylamino)pyridin (5,12 g, 41,9 mmol, 2 đương lượng) và anhydrit axetic (4,94 mL, 52,4 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Phản ứng được cô, sau đó được cho phân bố giữa diclometan và nước, rửa bằng nước muối, tách (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (5,1 g, 21,9 mmol, > 100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (dd, *J* = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,6, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

Bước B: 1-metoxy-4-[(prop-2-yn-1-yloxy)metyl]benzen

Huyền phù được khuấy chứa natri hydrua (phân tán 60%; 856 mg, 21,4 mmol, 1,2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (25 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung dung dịch chứa rượu propargyl (1,04 mL, 17,8 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10 mL), tiếp đó là 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen (3,09 mL, 21,4

mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Phản ứng được cho phân bố giữa ethyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (2,44 g, 13,9 mmol, 78%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Bước C: 2-flo-4-{3-[(4-metoxyphenyl)metoxy]prop-1-yn-1-yl}phenyl axetat

Ổng áp suất được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Bước A (1,68 g, 7,23 mmol, 1 đương lượng), triethylamin (18 mL), sản phẩm từ Bước B (1,91 g, 10,8 mmol, 1,5 đương lượng), đồng (I) iodua (275 mg, 1,45 mmol, 0,2 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (835 mg, 0,72 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) trước khi gắn kín và gia nhiệt ở 90 °C trong 4 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (2,11 g, 6,43 mmol, 89%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (dd, *J* = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 6,96 – 6,91 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Bước D: 2-flo-4-{3-[(4-metoxyphenyl)metoxy]prop-1-yn-1-yl}phenol

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (200 mg, 0,61 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (15 mL) được bổ sung kali cacbonat (253 mg, 1,83 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Phản ứng được cô trong chân không, được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước axit clohydric loãng, và pha hữu cơ được tách (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (128 mg, 0,45 mmol, 73%).

LC/MS (C₁₇H₁₅FO₃) 285 [M-H]⁻; RT 2,09 (LCMS-V-C)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 7c: 3,6-Diclo-4-(propan-2-yl)pyridazin

3,6-Diclopyridazin (5 g, 33,6 mmol, 1 đương lượng), bạc nitrat (5,7 g, 33,6 mmol, 1 đương lượng) và axit isobutyric (2,96 g, 33,6 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong nước (100 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C và axit sulfuric (9,88 g, 101 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và dung dịch nước amoni persulfat 1,6M (62,9 mL, 101 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 30 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được làm lạnh xuống 0°C và trung hòa bằng dung dịch amoni hydroxit đặc từ từ đến pH 7 sau đó điều chỉnh đến pH 8-9. Kết tủa màu vàng tạo ra được lọc và rửa bằng nước và etyl axetat để tạo ra chất rắn màu trắng. Nước lọc được kết hợp, các lớp được tách, và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% etyl axetat trong heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu không màu (4,61 g, 24,1 mmol, 72%).

LC/MS ($\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$) 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,11 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 3,16 (h, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 7e: 3,6-Diclo-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin

Huyền phù chứa 3,6-diclo-4-metyl-pyridazin (0,5 g, 3,07 mmol, 1 đương lượng), axit isobutyric (0,28 mL, 3,07 mmol, 1 đương lượng) và bạc nitrat (0,52 g, 3,07 mmol, 1 đương lượng) trong nước (10 mL) được gia nhiệt đến 50°C. Axit sulfuric (0,49 mL, 9,2 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C. Dung dịch nước amoni persulfat 1,6M (5,75 mL, 9,2 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Trung hòa bằng amoni hydroxit, lọc qua xelit, và tách rửa với etyl axetat tạo ra hỗn hợp hai pha. Các lớp được phân tách, pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat, và các chất hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với

gradien 0 – 15% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (476 mg, 2,32 mmol, 76%).

LC/MS ($C_8H_{10}Cl_2N_2$) 205 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,57 (hept, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 7f: 3,6-Diclo-4-etyl-5-metylpyridazin

Huyền phù được khuấy chứa 3,6-diclo-4-metylpyridazin (5 g, 30,7 mmol, 1 đương lượng) và axit propionic (2,75 mL, 36,8 mmol, 1,2 đương lượng) trong nước (100 mL) được bổ sung bạc nitrat (5,21 g, 30,7 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C. Axit sulfuric (4,91 mL, 92 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C. Dung dịch nước amoni persulfat 1,6M (57,5 mL, 92 mmol, 3 đương lượng) sau đó được bổ sung từng giọt trong 20 phút. Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 30 phút và sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được bazơ hóa đến pH 8 sử dụng amoni hydroxit đặc và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (4,11 g, 21,5 mmol, 70%).

LC/MS ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; RT 2,17 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,82 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 7g: 4-[(Benzyloxy)metyl]-3,6-diclo-5-metylpyridazin

Huyền phù chứa 3,6-diclo-4-metylpyridazin (5,1 g, 30,7 mmol, 1 đương lượng) và axit benzyloxyaxetic (5,61 g, 33,7 mmol, 1,1 đương lượng) trong nước (100 mL) được bổ sung bạc nitrat (5,21 g, 30,7 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C. Axit sulfuric (4,91 mL, 92 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C. Dung dịch nước amoni persulfat 1,6M (57,5 mL, 92 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 30 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được bazơ hóa đến pH 8 bằng dung dịch nước amoni hydroxit đậm đặc. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2 x 150 mL) và các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động

(CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (4,67 g, 16,5 mmol, 54%).

LC/MS (C₁₃H₁₂Cl₂N₂O) 283 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 7h: 3,6-Diclo-4-xyclopropyl-5-metylpimidazin

Huyền phù chứa 3,6-diclo-4-metylpimidazin (4,88 g, 29,9 mmol, 1 đương lượng) và axit xyclopropanecarboxylic (2,63 mL, 32,9 mmol, 1,1 đương lượng) trong nước (100 mL) được bổ sung bạc nitrat (5,09 g, 29,9 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C. Hỗn hợp này được bổ sung axit sulfuric (4,79 mL, 89,8 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C. Dung dịch nước amoni persulfat 1,6M (56,1 mL, 89,8 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt trong 20 phút sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được bazơ hóa đến pH 8 bằng dung dịch amoni hydroxit đậm đặc. Sản phẩm được chiết vào pha hữu cơ sử dụng etyl axetat (2 x 200 mL) và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (3,99 g, 19,7 mmol, 66%).

LC/MS (C₈H₈Cl₂N₂) 203 [M+H]⁺; RT 1,09 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,49 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,26 - 1,11 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 7l: 3,6-Diclo-4-xyclopropylpyridazin

Huyền phù chứa 3,6-diclopyridazin (2 g, 13,4 mmol, 1 đương lượng) và axit xyclopropanecarboxylic (1,07 mL, 13,4 mmol, 1 đương lượng) trong nước (85 mL) được bổ sung bạc nitrat (2,28 g, 13,4 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C. Axit sulfuric (2,15 mL, 40,3 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C. Dung dịch nước amoni persulfat 1,6M (25,2 mL, 40,3 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt trong 15 phút và phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 70°C trong 30 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được bazơ hóa đến pH 10 bằng dung dịch amoni hydroxit đậm đặc. Sản phẩm được chiết bằng

etyl axetat (2 x 150 mL) và các chất chiết được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (985 mg, 5,21 mmol, 39%).

LC/MS (C₇H₆Cl₂N₂) 189 [M+H]⁺; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,25 – 1,19 (m, 2H), 1,08 – 1,03 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 7m: 4-[3-(Benzyloxy)propyl]-3,6-diclo-5-metylpyridazin

Bước A: [(pent-4-yn-1-yloxy)metyl]benzen

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung 4-Pentyn-1-ol (5,53 mL, 59,4 mmol, 1 đương lượng) và tetrahydrofuran (50 mL) và dung dịch được làm lạnh xuống 0°C. Natri hydrua (60%; 2,85 g, 119 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào từng phần và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Benzyl bromua (7,42 mL, 62,4 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 h. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 mL). Nước (20 mL) được bổ sung vào và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL) và các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (8,93 g, 51,3 mmol, 86%).

LC/MS (C₁₂H₁₄O) 175 [M+H]⁺; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 – 7,21 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,32 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1,84 (tt, J = 7,1, 6,2 Hz, 2H).

Bước B: [(hex-4-yn-1-yloxy)metyl]benzen

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (3,9 g, 22,4 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (30 mL) dưới nitơ. Phản ứng được làm lạnh xuống -78°C và *n*-butyllithi (2,2M trong hexan; 12,2 mL, 26,9 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào trong 30 phút và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 1 h. Iodometan (2,09 mL, 33,6 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp thu được được để ấm đến 0°C trong 2 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách

bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 mL), sau đó pha loãng với nước (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3x20 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri thiosulfat 2M (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất lỏng màu rom (3,61 g, 19,2 mmol, 86%).

LC/MS (C₁₃H₁₆O) không ion hóa; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 – 7,19 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,72 (t, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 2H).

Bước C: 4-[3-(Benzyloxy)propyl]-3,6-diclo-5-metylpyridazin

Dung dịch chứa diclo-1,2,4,5-tetrazin (2,5 g, 16,6 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước B (3,74 g, 19,9 mmol, 1,2 đương lượng) trong toluen (15 mL) được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 160°C trong 20 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 35% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu cam (3,06 g, 9,83 mmol, 62%).

LC/MS (C₁₅H₁₆Cl₂N₂O) 311 [M+H]⁺; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 – 7,14 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 8ca và 8cb: 6-clo-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-amin và 6-clo-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-amin

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7c (3,61 g, 18,9 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong amoni hydroxit (20 mL) và gia nhiệt ở 150°C trong 4 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra 6-clo-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-amin (2,06 g, 12 mmol, 64%) là chất rắn màu trắng nhờ [~ hỗn hợp 9:1 với chất đồng phân vùng khác] (Ví dụ điều chế 8ca).

LC/MS (C₇H₁₀ClN₃) 172 [M+H]⁺; RT 0,81 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 1H), 1,18 (d, 6H).

Nước lọc được cô trong chân không và cặn rắn thô được chiết bằng diclometan, lọc, và làm bay hơi để tạo ra 6-clo-4-isopropylpyridazin-3-amin (447 mg, 2,6 mmol,

14%) là dầu màu vàng [~ hỗn hợp 7:3 với chất đồng phân vùng khác] (Ví dụ điều chế 8cb).

LC/MS (C₇H₁₀ClN₃) 172 [M+H]⁺; RT 0,79 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 1,15 (d, 6H).

Ví dụ điều chế 8d: 6-clo-5-metylpyridazin-3-amin và 6-clo-4-metylpyridazin-3-amin

Huyền phù chứa 3,6-diclo-4-metyl-pyridazin (2 g, 12,3 mmol, 1 đương lượng) trong amoni hydroxit (40 mL) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng áp suất ở 150°C trong 6 h, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Kết tủa thu được lọc, rửa bằng nước (10 mL) và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn là tinh thể hình kim màu nâu (1,31 g, 0,01 mol, 74%) [~ tỷ lệ 6:4 của các chất đồng phân vùng]. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₅H₆ClN₃) không ion hóa; RT 0,28 (LCMS-V-B1)

Ví dụ điều chế 8e: 6-clo-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-amin và 6-clo-5-metyl-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-amin

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7e (480 mg, 2,34 mmol, 1 đương lượng) được đưa vào dụng cụ kiểu 'bom'. Amoni hydroxit (15 mL) được bổ sung vào, bình này được gắn kín và hỗn hợp được khuấy ở 160°C trong 6 h. Sau khi để nguội đến nhiệt độ môi trường, bình này được mở và hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và hỗn hợp gồm các chất đồng phân được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

LC/MS (C₈H₁₂ClN₃) 186 [M+H]⁺; RT 0,88 (LCMS-V-B1)

Ví dụ điều chế 8f: 6-clo-5-etyl-4-metylpyridazin-3-amin và 6-clo-4-etyl-5-metylpyridazin-3-amin

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7f (4 g, 21 mmol, 1 đương lượng) trong amoni hydroxit (15 mL) được khuấy ở 160°C trong bình kín trong 24 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và chất rắn màu nâu kết tủa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (1,4 g, 8,16 mmol, 39%) [hỗn hợp 2:1 của các chất đồng phân vùng]. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

LC/MS (C₇H₁₀ClN₃) 172 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-C)

Ví dụ điều chế 8g: 5-[(Benzyloxy)metyl]-6-clo-4-metylpyridazin-3-amin và 4-[(Benzyloxy)metyl]-6-clo-5-metylpyridazin-3-amin

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7g (600 mg, 2,12 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù ở dạng dầu trong amoni hydroxit (7 mL) và gia nhiệt ở 160°C trong 5 h trong ống gắn kín. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và chất rắn màu nâu kết tủa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (455 mg, 1,73 mmol, 81%) là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân vùng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC/MS (C₁₃H₁₄ClN₃O) 264 [M+H]⁺; RT 1,02 (LCMS-V-B1)

Ví dụ điều chế 8ha và 8hb: 6-clo-5-xyclopropyl-4-metylpyridazin-3-amin và 6-clo-4-xyclopropyl-5-metylpyridazin-3-amin

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7h (3,99 g, 19,7 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong amoni hydroxit (10 mL) và gia nhiệt trong ống gắn kín trong 20 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 6-clo-5-xyclopropyl-4-metylpyridazin-3-amin (2,44 g, 13,3 mmol, 68%) [Ví dụ điều chế 8ha] mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₈H₁₀ClN₃) 184 [M+H]⁺; RT 0,80 (LCMS-V-B1)

Nước lọc được cô dưới áp suất giảm, sau đó làm bay hơi ra khỏi toluen (x 3) để loại bỏ nước còn lại, để tạo ra nguyên liệu thô (2,00 g, 10,89 mmol, 55%) chứa 6-clo-4-xyclopropyl-5-metylpyridazin-3-amin mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm [Ví dụ điều chế 8hb].

LC/MS (C₈H₁₀ClN₃) 184 [M+H]⁺; RT 0,79 (LCMS-V-B1)

Ví dụ điều chế 8ia và 8ib: (6-Amino-3-clo-5-metylpyridazin-4-yl)metanol và (3-Amino-6-clo-5-metylpyridazin-4-yl)metanol

Dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8g (3,1 g, 11,8 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) được bổ sung dung dịch bo triclorea (58,8 mL, 1 M, 0,06 mol, 5 đương lượng) từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được làm lạnh xuống 0 – 5°C và làm dừng thận trọng bằng cách bổ sung metanol (30 mL). Metanol nữa (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit)

tách rửa với gradien 0 – 17,5% metanol trong diclometan tạo ra các sản phẩm đồng phân vùng mong muốn:

(3-Amino-6-clo-5-metylpyridazin-4-yl)metanol là chất rắn màu be (0,87 g, 5,0 mmol, 42%) [Ví dụ điều chế 8ib].

LC/MS (C₆H₈ClN₃O) 174 [M+H]⁺; RT 0,26 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

(6-Amino-3-clo-5-metylpyridazin-4-yl)metanol là chất rắn màu be (1,38 g, 7,9 mmol, 67%) [Ví dụ điều chế 8ia].

LC/MS (C₆H₈ClN₃O) 174 [M+H]⁺; RT 0,18 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 8ja: 6-clo-5-(metoxymetyl)-4-metylpyridazin-3-amin

Bước A: 5-(bromometyl)-6-clo-4-metylpyridazin-3-amin

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ia (960 mg, 5,53 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL) được bổ sung phospho tribromua (0,62 mL, 6,34 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung metanol (20 mL) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn (3,2 g). Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₆H₇BrClN₃) 238 [M+H]⁺; RT 0,81 (LCMS-V-B1)

Bước B: 6-clo-5-(metoxymetyl)-4-metylpyridazin-3-amin

Dung dịch chứa sản phẩm thô từ Bước A (780 mg) trong metanol (10 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (323 mg, 0,90 mmol, 66% trong cả hai bước).

LC/MS (C₇H₁₀ClN₃O) 188 [M+H]⁺; RT 0,61 (LCMS-V-B1)

Ví dụ điều chế 8jb: 6-clo-4-(metoxymetyl)-5-metylpyridazin-3-amin

Bước A: 4-(bromometyl)-6-clo-5-metylpyridazin-3-amin

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ib (500 mg, 2,88 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL) được bổ sung phospho tribromua (0,32 mL, 3,46 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung metanol (20 mL) và sau đó các chất hữu cơ để

bay hơi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (695 mg, 2,94 mmol, 100%).

LC/MS ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (br s bao gồm đỉnh nước), 4,76 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Bước B: 6-clo-4-(metoxymetyl)-5-metylpyridazin-3-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (430 mg, 1,82 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (10 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn kết tinh màu tím (91 mg, 0,49 mmol, 27%).

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; RT 0,70 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 8ka: 6-clo-5-(etoxymetyl)-4-metylpyridazin-3-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ja, Bước A (500 mg, 2,11 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (15 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu đặc được kết tinh khi cào xước (136 mg, 0,67 mmol, 32%).

LC/MS ($C_8H_{12}ClN_3O$) 202 $[M+H]^+$; RT 0,63 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,56 (s, 2H), 3,55 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 8ma và 8mb: 5-[3-(Benzyloxy)propyl]-6-clo-4-metylpyridazin-3-amin và 4-[3-(Benzyloxy)propyl]-6-clo-5-metylpyridazin-3-amin

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7m (3,06 g, 9,83 mmol, 1 đương lượng) và amoni hydroxit (15 mL) được gia nhiệt trong bình kín trong 48 h ở 160°C. Hỗn hợp được để

nguội đến nhiệt độ môi trường và được chiết bằng diclometan (2 x 100 mL). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra các sản phẩm đồng phân vùng mong muốn:

5-[3-(Benzyloxy)propyl]-6-clo-4-metylpyridazin-3-amin là chất rắn màu be (1,3 g, 4,46 mmol, 45%) [Ví dụ điều chế 8ma].

LC/MS (C₁₅H₁₈ClN₃O) 292 [M+H]⁺; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 – 7,20 (m, 5H), 6,33 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,84 – 1,65 (m, 2H).

4-[3-(Benzyloxy)propyl]-6-clo-5-metylpyridazin-3-amin là chất rắn màu be (500 mg, 1,71 mmol, 17%) [Ví dụ điều chế 8mb].

LC/MS (C₁₅H₁₈ClN₃O) 292 [M+H]⁺; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 – 7,15 (m, 5H), 6,34 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,83 – 1,61 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 9a: N-(6-clo-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa 3-amino-6-clo-4,5-dimetylpyridazin (450 mg, 2,86 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (672 mg, 3,14 mmol, 1,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 457 mg, 11,42 mmol, 4 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được hồi lưu trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó làm dừng bằng axit axetic. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100 mL), và nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 3% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (673 mg, 2,32 mmol, 81%).

LC/MS (C₁₃H₁₁ClN₄S) 291 [M+H]⁺; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (br s, 1H), 7,86 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (td, J = 1,28, 7,69 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 9b: N-(6-Clopyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa 3-amino-6-clopyridazin (2 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (3,64 g, 17,0 mmol, 1,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (120 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 2,47 g, 61,8 mmol, 4 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, và sau đó được làm lạnh trong bể nước đá và làm dừng bằng metanol. Loại bỏ metanol bằng cách làm bay hơi quay làm cho chất rắn kết tủa. Hỗn hợp được làm lạnh trong nước đá và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước đá lạnh, 1,4-dioxan (100 mL), sau đó dietyl ete (100 mL). Cuối cùng chất rắn được tạo huyền phù trong nước, pH được điều chỉnh đến 7, và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,94 g, 7,38 mmol, 48%).

LC/MS (C₁₁H₇ClN₄S) 263 [M+H]⁺; RT 1,1 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H).

Ví dụ điều chế 9ca: N-[6-clo-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ca (2,06 g, 12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (70 mL) được bổ sung 2-bromo-1,3-benzothiazol (2,83 g, 13,2 mmol, 1,1 đương lượng) tiếp đó là natri hydrua (phân tán 60%; 0,96 g, 24,01 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường phản ứng được làm lạnh trong nước đá, làm dừng bằng cách bổ sung axit axetic, và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra chất rắn mà được nghiền với etyl axetat, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (1,54 g, 5,05 mmol, 42%).

LC/MS (C₁₄H₁₃ClN₄S) 305 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 3,25 - 3,06 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 9cb: *N*-[6-clo-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8cb (47 mg, 2,6 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (669 mg, 3,13 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 208 mg, 5,21 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được làm lạnh xuống 0°C và làm dừng bằng cách bổ sung axit axetic. Sau khi làm bay hơi cạn được cho phân bố giữa etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (367 mg, 1,2 mmol, 46%).

LC/MS (C₁₄H₁₃ClN₄S) 305 [M+H]⁺; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40 (br s + t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,49 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 9da và 9db: *N*-(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin và *N*-(6-clo-4-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8d (1,31 g, 9,1 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (2,14 g, 10,01 mmol, 1,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 0,73 g, 18,2 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, làm dừng bằng axit axetic, sau đó trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100 mL x3) và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 80% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn:

N-(6-clo-4-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin là chất rắn màu vàng (140 mg, 0,51 mmol, 5,6%) [Ví dụ điều chế 9db].

LC/MS (C₁₂H₉ClN₄S) 277 [M+H]⁺; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

***N*-[6-clo-5-metylpyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin** là chất rắn màu vàng (69 mg, 0,25 mmol, 2,7%) [Ví dụ điều chế 9da].

LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$) 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,2, 7,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,26 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 2,38 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 9ea và 9eb: ***N*-[6-clo-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin** và ***N*-[6-clo-5-metyl-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin**

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8e (434 mg, 2,34 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (551 mg, 2,57 mmol, 1,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 187 mg, 4,68 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó làm dừng bằng axit axetic. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với dung dịch nước natri bicacbonat và sản phẩm được chiết bằng diclometan. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra các sản phẩm đồng phân vùng mong muốn:

***N*-[6-clo-5-metyl-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin** là chất rắn màu vàng (114 mg, 0,36 mmol, 15%) [Ví dụ điều chế 9eb].

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$) 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,48 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,76 – 3,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

***N*-[6-clo-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin** là chất rắn màu cam (300 mg, 0,94 mmol, 40%) [Ví dụ điều chế 9ea].

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$) 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,64 (br s, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 3,56 (h, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 9fa và 9fb: *N*-(6-clo-5-etyl-4-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin và *N*-(6-clo-4-etyl-5-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8f (1,4 g, 8,16 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (2,1 g, 9,79 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 1,31 g, 32,6 mmol, 4 đương lượng) từng phần. Hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1,5 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được làm dừng bằng axit axetic và trung hòa bằng natri bicacbonat. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x2), và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 35% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra các sản phẩm đồng phân vùng mong muốn:

N-(6-clo-4-etyl-5-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin là chất rắn màu vàng (330 mg, 1,08 mmol, 13%) [Ví dụ điều chế 9fb].

LC/MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$) 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (br s, 1H), 7,38 (br s + t, 2H), 7,21 (t, 1H), 2,91 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

N-(6-clo-5-etyl-4-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin là chất rắn màu vàng (750 mg, 2,46 mmol, 30%) [Ví dụ điều chế 9fa].

LC/MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$) 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 2,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 9ga và 9gb: *N*-{5-[(Benzyloxy)metyl]-6-clo-4-metylpyridazin-3-yl}-1,3-benzothiazol-2-amin và *N*-{4-[(Benzyloxy)metyl]-6-clo-5-metylpyridazin-3-yl}-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8g (1,16 g, 4,4 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (1,22 g, 5,72 mmol, 1,3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (30 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 352 mg, 8,8 mmol, 2 đương lượng) từng phần và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp được để

nguội đến nhiệt độ môi trường, làm dừng bằng axit axetic và trung hòa bằng natri bicacbonat. Sản phẩm được chiết sử dụng etyl axetat (200 mL x 2) và rửa bằng nước muối (100 mL). Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra các sản phẩm đồng phân vùng mong muốn:

***N*-{4-[(Benzyloxy)metyl]-6-clo-5-metylpyridazin-3-yl}-1,3-benzothiazol-2-amin** là chất rắn màu vàng (250 mg, 0,63 mmol, 14%) [Ví dụ điều chế 9gb].

LC/MS (C₂₀H₁₇ClN₄OS) 398 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (br s, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,27 (m, 7H), 7,23 (t, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

***N*-{5-[(Benzyloxy)metyl]-6-clo-4-metylpyridazin-3-yl}-1,3-benzothiazol-2-amin** là chất rắn màu vàng (253 mg, 0,64 mmol, 14%) [Ví dụ điều chế 9ga].

LC/MS (C₂₀H₁₇ClN₄OS) 398 [M+H]⁺; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 7H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 9ha: *N*-(6-clo-5-xyclopropyl-4-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ha (2,44 g, 13,3 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (3,7 g, 17,3 mmol, 1,3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 1,06 g, 26,6 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó làm dừng bằng axit axetic và được trung hòa bằng cách bổ sung natri bicacbonat. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,98 g, 3,09 mmol, 23%).

LC/MS (C₁₅H₁₃ClN₄S) 317 [M+H]⁺; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 2H), 0,69 (td, J = 6,2, 4,4 Hz, 2H).

Ví dụ điều chế 9hb: *N*-(6-clo-4-xyclopropyl-5-metylpyridazin-3-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa 2-bromo-1,3-benzothiazol (2,8 g, 13,1 mmol, 1,2 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8hb (2 g, 10,9 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 0,52 g, 21,8 mmol, 2 đương lượng) từng phần và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào etyl axetat, lọc, và cặn rắn được chiết bằng etyl axetat. Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (219 mg, 0,69 mmol, 6%).

LC/MS (C₁₅H₁₃ClN₄S) 317 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (br s, 1H), 8,05 – 7,85 (m, 1H), 7,78 – 7,55 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 2,47 (d, J = 0,9 Hz, 4H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,14 – 1,02 (m, 2H), 0,72 – 0,60 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 9ja: N-[6-clo-5-(metoxymetyl)-4-metylpyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ja (323 mg, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (442 mg, 2,07 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 138 mg, 3,44 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1,5 h. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, trung hòa bằng axit axetic và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (85 mg, 0,26 mmol, 15%).

LC/MS (C₁₄H₁₃ClN₄OS) 321 [M+H]⁺; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 – 6,98 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 9jb: N-[6-clo-4-(metoxymetyl)-5-metylpyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8jb (140 mg, 0,81 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (224 mg, 1,05 mmol, 1,3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (7 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 58,1 mg, 2,42 mmol, 3 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và làm dừng từ từ bằng nước, pha loãng với etyl axetat và rửa bằng natri bicacbonat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (169 mg, 0,53 mmol, 58%).

LC/MS (C₁₄H₁₃ClN₄OS) 321 [M+H]⁺; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 9ka: *N*-[6-clo-5-(etoxymetyl)-4-metylpyridazin-3-yl]-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ka (136 mg, 0,67 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (173 mg, 0,81 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 53,9 mg, 1,35 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và làm dừng bằng nước. Hỗn hợp được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (113 mg, 0,34 mmol, 50%).

LC/MS (C₁₅H₁₅ClN₄OS) 335 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,56 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 9ma: *N*-{5-[3-(Benzyloxy)propyl]-6-clo-4-metylpyridazin-3-yl}-1,3-benzothiazol-2-amin

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8ma (1,3 g, 4,46 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (1,14 g, 5,35 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-

dioxan (50 mL) được bổ sung natri hydrua (phân tán 60%; 356 mg, 8,91 mmol, 2 đương lượng) từng phần và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được làm dừng bằng cách bổ sung nước và được cho phân bố giữa etyl axetat (100 mL) và natri bicacbonat (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 55% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (1,59 g, 3,74 mmol, 84%).

LC/MS (C₂₂H₂₁CIN₄OS) 425 [M+H]⁺; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 – 7,11 (m, 8H), 4,50 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,89 – 1,72 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 10a: 1-(1-Adamantylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

Bước A: 1-(1-adamantylmetyl)-4-iodo-pyrazol

Hỗn hợp gồm 35,9 g 1-adamantylmetanol (216 mmol), 73,48 g triphenylphosphin (280 mmol, 1,3 đương lượng), 54,25 g 4-iodo-1*H*-pyrazol (280 mmol, 1,3 đương lượng) và 64,4 g *tert*-butyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyliminometylen)carbammat (266 mmol, 1,3 đương lượng) trong 1078 mL THF được khuấy ở rt trong 48 h. Sau khi bổ sung thêm 10,94 g 4-iodo-1*H*-pyrazol (56 mmol, 0,26 đương lượng), 12,81 g *tert*-butyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyliminometylen)carbammat (53 mmol, 0,26 đương lượng) và 14,69 g triphenylphosphin (56 mmol, 0,26 đương lượng), phản ứng được khuấy ở rt trong 24 h sau đó cô, tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM làm dung môi rửa giải, nghiền trong MeOH lạnh, và lọc ra để tạo ra 53,6 g (73%) sản phẩm mong muốn.

Bước B: 1-(1-adamantylmetyl)-4-iodo-5-metyl-pyrazol

9,8 mL diisopropylamin (69,5 mmol, 1,1 đương lượng) trong 180 mL THF được bổ sung từng giọt 33,4 mL dung dịch 2,5 M butyl lithi (84 mmol, 1,3 đương lượng) ở -78°C và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 0,5 h, được xử lý bằng 22,0 g sản phẩm từ *Bước A* (64,28 mmol, 1 đương lượng) trong 90 mL THF, khuấy ở -78°C trong 1 h, được xử lý bằng 4,67 mL metyliodua (73,3 mmol, 1,14 đương lượng), và khuấy ở -78°C trong 18 h. Sau khi làm dừng bằng NH₄Cl đặc, phản ứng được chiết bằng EtOAc và các pha

hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, cô, nghiền trong MeOH, và lọc ra để tạo ra 21 g (92%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,44 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (bs, 3H), 1,74/1,52 (m, 12H).

Bước C: 1-(1-adamantylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

21 g sản phẩm từ *Bước B* (58,95 mmol, 1 đương lượng) trong 300 mL THF được bổ sung 28,3 mL dung dịch 2,5 M butyllithi (70,8 mmol, 1,2 đương lượng) ở -78°C và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 0,5 h, được xử lý bằng 16,4 g 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (88,1 mmol, 1,5 đương lượng) (bổ sung từng phần trong 40 phút), và giữ ở -78°C trong 24 h. Sau khi làm dừng bằng NH_4Cl đặc ở rt, phản ứng được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, cô, nghiền trong MeOH, và lọc ra để tạo ra 19,7 g (94%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,45 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,64/1,54 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 1,24 (s, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 146,9, 144,1, 104,6, 59,7, 40,6, 36,8, 35,4, 28,1, 25,1, 12,1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{BN}_2\text{O}_2$: 357,2713, phát hiện 357,2704.

Ví dụ điều chế 10b: 1-{[1-(3-Metoxypropyl)xcyclooctyl]metyl}-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Bước A: metyl 1-(3-metoxypropyl)xcyclooctancarboxylat

4,74 g (1,14 đương lượng) diisopropylamin trong 90 mL tetrahydrofuran được bổ sung 18,8 mL (1,14 đương lượng) dung dịch 2,5 M butyl lithi ở -78°C và sau khi 0,5 h ở -78°C , 7,0 g (41,1 mmol) metyl xyclooctancarboxylat trong 40 mL tetrahydrofuran được bổ sung vào trong 1 h. Sau 1 h ở -78°C , 7,2 g (1,14 đương lượng) 1-bromo-3-metoxy-propan được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Sau khi làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và cô để tạo ra 8,0 g (80%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,66 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,64-1,38 (m, 16H).

Bước B: [1-(3-metoxypropyl)xcyclooctyl]metanol

9,0 g (37,13 mmol) sản phẩm từ Bước A trong 93 mL dietyl ete được bổ sung 1,76 g (1,25 đương lượng) lithi nhôm hydrua từng phần ở 0°C. Sau khi khuấy ở rt trong 2 h, phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước lạnh và EtOAc và dung dịch 10% NaOH được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, làm khô, và cô để tạo ra 7,4 g (93%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,37 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,61-1,23 (m, 18H).

Bước C: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclooctyl]metyl]pyrazol

1,39 g (6,5 mmol) sản phẩm từ Bước B và 1,64 g (1,3 đương lượng) 4-iodo-1H-pyrazol trong 33 mL tetrahydrofuran được bổ sung 2,22 g (1,3 đương lượng) triphenylphosphin và 1,95 g (1,3 đương lượng) di-*tert*butyl azodicarboxylat và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 67 h. Hỗn hợp được bổ sung 278 mg 4-iodo-1H-pyrazol, 444 mg triphenylphosphin, và 390 mg di-*tert*butyl azodicarboxylat và được khuấy ở rt trong 24 h. Sau khi bổ sung các chất phản ứng và việc khuấy ở rt trong 24 h được lặp lại (115 h khuấy tổng cộng), hỗn hợp được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,24 g (49%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,68-1,18 (m, 18H).

Bước D: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclooctyl]metyl]-5-metyl-pyrazol

1,2 g (3,07 mmol) sản phẩm từ Bước C trong 5 mL tetrahydrofuran được bổ sung 3,7 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 1M của LDA ở -78°C. Sau 0,6 h ở -78°C, 0,5 mL (1,14 đương lượng) metyl iodua được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp và được để ấm đến rt trong 20 h. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,79 g (64%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,43 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,69-1,24 (m, 18H).

Bước E: 1-[[1-(3-metoxypropyl)xyclooctyl]metyl]-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

Dung dịch chứa 0,81 g (2 mmol) sản phẩm từ Bước D trong 15 mL tetrahydrofuran được bổ sung 0,96 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 2,5 M butyl lithi từng giọt ở -78°C. Sau khi 0,5 h, 0,5 mL (1,2 đương lượng) 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được bổ sung vào trong 20 phút và hỗn hợp được giữ ở -78°C trong 6 h và ở rt trong 6 h. Sau khi làm dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH₄Cl và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,33 g (34%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,46 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,66-1,1 (m, 14H), 1,57 (m, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,24 (m, 2H). ¹³C NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 147,3, 144,5, 104,5, 73,2, 58,2, 54,4, 40,5, 33,2, 25,1, 23,6, 11,8, IR: 2922, 1556, 1246, 1144, 1055, HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₄₂N₂O₃B: 405,3289, phát hiện 404,3334.

Ví dụ điều chế 10c: 1-{[1-(3-Metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Bước A: metyl 1-(3-metoxypropyl)xyclohexancarboxylat

6,84g (1,09 đương lượng) diisopropylamin trong 130 mL tetrahydrofuran được bổ sung 27 mL (1,09 đương lượng) dung dịch 2,5 M butyl lithi ở -78°C và sau khi 0,5 h ở -78°C, 8,8 g metyl xyclohexancarboxylat trong 50 mL tetrahydrofuran được bổ sung vào trong 1 h. Sau 1 h ở -78°C, 10,7 g (1,13 đương lượng) 1-bromo-3-metoxy-propan được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Sau khi làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và cô để tạo ra 12 g (92%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,67 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,60-1,16 (m, 12H).

Bước B: [1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metanol

12 g (56,41 mmol) sản phẩm từ Bước A trong 140 mL dietyl ete được bổ sung 2,68 g (1,25 đương lượng) lithi nhôm hydrua từng phần ở 0°C. Sau khi khuấy ở rt trong 2 h, phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước đá và EtOAc và dung dịch 10%

NaOH được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, làm khô, và cô để tạo ra 9,37 g (89%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,56-1,27 (m, 14H).

Bước C: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclohexyl]metyl]pyrazol

1,21 g (6,5 mmol) sản phẩm từ Bước B và 2,58 g (2,05 đương lượng) 4-iodo-1H-pyrazol trong 33 mL tetrahydrofuran được bổ sung 3,5 g (2,05 đương lượng) triphenylphosphin và 3,07 g (2,05 đương lượng) di-*tert*-butyl azodicarboxylat và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 2 h. Hỗn hợp được bổ sung 140 mg 4-iodo-1H-pyrazol, 230 mg triphenylphosphin, và 200 mg di-*tert*-butyl azodicarboxylat và được khuấy ở rt trong 24 h. Sau khi bổ sung các chất phản ứng và khuấy ở rt trong 24 h được lặp lại hai lần (96 h khuấy tổng cộng), hỗn hợp được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 1,4 g (59,5%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,62-1,21 (m, 14H).

Bước D: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclohexyl]metyl]-5-metyl-pyrazol

3,7 g (10,21 mmol) sản phẩm từ Bước C trong 15 mL tetrahydrofuran được bổ sung 12,3 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 1M của LDA trong tetrahydrofuran ở -78°C . Sau 0,6 h ở -78°C , 0,73 mL (1,14 đương lượng) metyl iodua được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp và được để ấm đến rt trong 20 h. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,85 g (74%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58-1,13 (m, 14H).

Bước E: 1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclohexyl]metyl]-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

Dung dịch chứa 5,0 g (13,3 mmol) sản phẩm từ Bước D trong 71 mL tetrahydrofuran được bổ sung 6,38 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 2,5 M butyl lithi từng giọt ở -78°C . Sau 0,5 h, 4,1 mL (1,5 đương lượng) 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được bổ sung vào trong 40 phút và hỗn hợp được giữ ở -

78°C trong 6 h và ở rt trong 6 h. Sau khi làm dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa của NH₄Cl và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,3 g (46%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,47 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54-1,07 (m, 10H), 1,46 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,24 (s, 12H). ¹³C NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 147,3, 144,4, 104,6, 73,1, 58,2, 55,7, 37,9, 30,6, 25,1, 23,1, 12,0, IR: 2927, 1556, 1257, 1144, 1053, HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₃₈N₂O₃B: 376,2897, phát hiện 376,3019.

Ví dụ điều chế 11a: Etyl 5-bromo-2-[(4,5-dimetyl-6-[(2Z)-3-{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: (2Z)-N-(6-clo-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)-3-{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-imin

N,N-Diisopropyletylamin (3,6 mL, 20,6 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (3 g, 10,3 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (75 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nito. [2-(clometoxy)etyl]trimetylsilan (2 mL, 11,3 mmol, 1,1 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (63,0 mg, 0,52 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Diclometan (75 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL). Dung dịch được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột, silic oxit nhanh isolate (20 g) tách rửa với diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (3,95 g, 8,44 mmol, 82%) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước B: etyl 2-[(4,5-dimetyl-6-[(2Z)-3-{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (500 mg, 1,19 mmol, 1 đương lượng) và etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (245,4 mg, 1,43 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung dung dịch chứa xesi cacbonat (1,16 g, 3,56 mmol, 3 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (54,4 mg, 0,06 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (68,7 mg, 0,12 mmol, 0,1 đương lượng) trong *alpha, alpha, alpha*-

triflotoluen (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 170 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Hỗn hợp được cho phân bố giữa ethyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu cam (301 mg, 0,54 mmol, 46%).

LC/MS (C₂₅H₃₂N₆O₃Si₂) 557 [M+H]⁺; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước C: ethyl 5-bromo-2-[(4,5-dimetyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosucxinimit (125 mg, 0,7 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (301 mg, 0,54 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (15 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 h sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (198 mg, 0,31 mmol, 58%).

LC/MS (C₂₅H₃₁BrN₆O₃Si₂) 637 [M+H]⁺; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 11b: Ethyl 5-bromo-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa 3,6-diclo-4-metyl-pyridazin (662 mg, 4,06 mmol, 1,02 đương lượng) và etyl 2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat (742 mg, 3,98 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 188 mg, 4,7 mmol, 1,18 đương lượng) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp được giữ trong bể nước đá trong 1 h sau đó khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào và dung dịch được chiết bằng diclometan (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (x2) tiếp đó là nước muối sau đó làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền trong hỗn hợp gồm diclometan và metanol và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (324 mg, 1,04 mmol, 26%).

LC/MS (C₁₂H₁₃CIN₄O₂S) 313 [M+H]⁺; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (467 mg, 1,49 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (269 mg, 1,79 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm xesi cacbonat (1,46 g, 4,47 mmol, 3 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (68,3 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (86,3 mg, 0,15 mmol, 0,1 đương lượng) trong *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 170 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường, lọc, tách rửa với diclometan, và nước lọc cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (133 mg, 0,31 mmol, 21%).

LC/MS (C₁₉H₁₈N₆O₂S₂) 427 [M+H]⁺; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

Bước C: *ethyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (133 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,62 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào. Sau 5 phút, 4-dimetylaminopyridin (1,9 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào, tiếp đó là 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,06 mL, 0,34 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và được khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa lần lượt bằng nước (x2) và nước muối, làm khô (magie sulfat), và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (56,3 mg, 0,1 mmol, 32%).

LC/MS ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}_2$) 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước D: *ethyl 5-bromo-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

N-Bromosucinimit (23,4 mg, 0,13 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (56,3 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 h sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (54,7 mg, 0,09 mmol, 85%)

LC/MS (C₂₅H₃₁BrN₆O₃Si₂) 635 [M+H]⁺; RT 1,73 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,85 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 11c: Etyl 5-bromo-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-[(3-metoxypropyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Amoniac (2M trong isopropanol; 60 mL, 0,12 mol, 3,45 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-metoxypropylisothioxyanat (4,5 g, 34,3 mmol, 1 đương lượng) trong isopropanol (15 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được cô trong chân không để tạo ra gôm màu vàng nhạt. Etanol (60 mL) và etyl bromopyruvat (5 mL, 35,9 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 1 h dưới khí quyển nitơ. Triethylamin (10 mL, 68,6 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và nước, và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 99:1 diclometan / metanol tạo ra dầu màu vàng đậm mà được nghiền với heptan (30 mL), lọc, rửa bằng heptan (20 mL) và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu nhạt (5,75 g, 23,5 mmol, 69%).

LC/MS (C₁₀H₁₆N₂O₃S) 245 [M+H]⁺; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(3-metoxypropyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 350 mg, 8,75 mmol, 1,22 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (1,75 g, 7,16 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (1,3 g, 7,98 mmol, 1,11 đương lượng) trong 1,4-dioxan (30 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó gia nhiệt

ở 60 °C trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa ethyl axetat (300 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL). Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 39:1 diclometan / metanol tạo ra dầu màu nâu mà được nghiền với diethyl ete (10 mL), lọc, rửa bằng diethyl ete (10 mL) và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu nhạt (1,3 g, 3,51 mmol, 49%).

LC/MS (C₁₅H₁₉ClN₄O₃S) 371 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: ethyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(3-metoxypromyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (1,3 g, 3,51 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (600 mg, 3,99 mmol, 1,14 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (161 mg, 0,18 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (203 mg, 0,35 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy. *N,N*-Diisopropyletylamin (1,9 mL, 10,5 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 99:1 diclometan / metanol tạo ra gôm màu đỏ mà được nghiền với metanol (15 mL), lọc, rửa bằng metanol (10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,35 g, 2,79 mmol, 80%).

LC/MS (C₂₂H₂₄N₆O₃S₂) 485 [M+H]⁺; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: ethyl 2-[(3-metoxypromyl)(5-methyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimethylsilyl)etoxylmethyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (860 mg, 1,77 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (30 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (0,59 mL, 3,55 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 10 phút, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,37 mL, 2,13 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào tiếp đó là 4-(dimetylaminopyridin (10,8 mg, 0,09 mmol, 0,05 đương lượng). Phản ứng được để âm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 5 h. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (0,83 g, 1,35 mmol, 76%).

LC/MS (C₂₈H₃₈N₆O₄Si₂) 615 [M+H]⁺; RT 1,51 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước E: etyl 5-bromo-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxymetyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosucxinimit (63,7 mg, 0,36 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm trong Bước A (200 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 4 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (193 mg, 0,28 mmol, 85%).

LC/MS (C₂₈H₃₇BrN₆O₄Si₂) 695 [M+H]⁺; RT 1,60 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 11d: Etyl 5-bromo-2-[(5-xyclopropyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-[(6-clo-5-xyclopropylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7l (495 mg, 2,62 mmol, 1 đương lượng) và etyl 2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat (488 mg, 2,62 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (25 mL) ở 0°C được bổ sung vào từ từ natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 124 mg, 3,09 mmol, 1,18 đương lượng) dưới khí quyển nito. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C, sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (75 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (250 mL). Các chất hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn kết tinh màu trắng (398 mg, 1,17 mmol, 45%).

LC/MS (C₁₄H₁₅ClN₄O₂S) 339 [M+H]⁺; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,16 (m, 2H), 1,13 – 1,06 (m, 2H).

Bước B: etyl 2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

2-Aminobenzothiazol (0,21 g, 1,41 mmol, 1,2 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (398 mg, 1,17 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Xantphos (68 mg, 0,12 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (53,8 mg, 0,06 mmol, 0,05 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nito. *N,N*-diisopropyletylamin (0,61 mL, 3,52 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150°C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 90% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (249 mg, 0,55 mmol, 47%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₂S₂) 453 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,08 (m, 2H), 4,30 (q, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,21 – 1,07 (m, 2H), 1,06 – 0,95 (m, 2H).

Bước C: etyl 2-[(5-xyclopropyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (221 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (0,16 mL, 0,98 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,1 mL, 0,59 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào tiếp đó là 4-(dimetylaminopyridin (2,98 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 7 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (185 mg, 0,32 mmol, 65%).

LC/MS (C₂₇H₃₄N₆O₃SiS₂) 583 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,12 (m, 2H), 1,11 – 1,03 (m, 2H), 0,96 – 0,86 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

Bước D: etyl 5-bromo-2-[(5-xyclopropyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosucinimit (62,2 mg, 0,35 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (185 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL). Sau 2,5 h, dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (149 mg, 0,23 mmol, 71%).

LC/MS (C₂₇H₃₃BrN₆O₃Si₂) 663 [M+H]⁺; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75– 3,66 (m, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 – 1,13 (m, 2H), 1,13 – 1,05 (m, 2H), 0,95 – 0,84 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 11e: Etyl 5-iodo-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: etyl 2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa *N*-metylthioure (5 g, 55,5 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (80 mL), được làm lạnh trong nước đá, được bổ sung etyl bromopyruvat (7,45 mL, 59,4 mmol, 1,07 đương lượng) từ từ. Sau 10 phút, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1,5 h. Triethylamin (15,4 mL, 111 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Phản ứng được cô trong chân không, cặn được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (x2), và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulphat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (5,26 g, 28,2 mmol, 51%).

LC/MS (C₇H₁₀N₂O₂S) 187 [M+H]⁺; RT 0,85 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa 3,6-diclo-4-metylpyridazin (4,6 g, 28,2 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (5,26 g, 28,2 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (100 mL) được làm lạnh trong bể nước đá và natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 1,24 g, 31,1 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào từng phần. Hỗn hợp được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 18 h. Diclometan và dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào tạo ra kết tủa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước sau đó làm khô dưới chân không ở 40 °C trong 12 h để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (4,24 g, 13,6 mmol, 48%).

LC/MS (C₁₂H₁₃ClN₄O₂S) 313 [M+H]⁺; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: *ethyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(methyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,62 g, 0,68 mmol, 0,05 đương lượng) tiếp đó là *N,N*-diisopropyletylamin (6,74 mL, 40,7 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào bình gắn kín chứa sản phẩm từ Bước B (4,24 g, 13,6 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (2,44 g, 16,3 mmol, 1,2 đương lượng) và Xantphos (0,78 g, 1,36 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (250 mL) dưới khí quyển nitơ và bình này được gắn kín và gia nhiệt ở 150 °C trong 24 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (3,05 g, 7,14 mmol, 53%).

LC/MS (C₁₉H₁₈N₆O₂S₂) 427 [M+H]⁺; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (q, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,33 (t, 3H).

Bước D: *ethyl 2-[methyl(5-methyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimethylsilyl)etoxy}methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước C (3,05 g, 7,15 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL), được làm lạnh xuống 0 °C, được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (2,37 mL, 14,3 mmol, 2 đương lượng). Sau 10 phút, 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua (1,51 mL, 8,58 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào tiếp đó là 4-(dimethylamino)pyridin (43,7 mg, 0,36 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, tiếp đó là nước muối sau đó làm khô (magie sulphat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (1,38 g, 2,47 mmol, 35%).

LC/MS (C₂₅H₃₂N₆O₃Si₂) 557 [M+H]⁺; RT 1,65 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,25 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,99 – 0,879 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước E: *etyl 5-iodo-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

N-Iodosuxinimit (0,05 mL, 2,25 g/mL, 0,54 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước D (200 mg, 0,36 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Phản ứng được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô (magie sulphat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (180 mg, 0,26 mmol, 73%).

LC/MS ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{IN}_6\text{O}_3\text{Si}_2$) 683 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,73 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 11f: *Etyl 5-bromo-2-[(6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Bước A: *etyl 2-[(6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4b (1 g, 2,54 mmol, 1 đương lượng) và etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (500 mg, 2,9 mmol, 1,14 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (116,5 mg, 0,13 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (147,2 mg, 0,25 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ. *N,N*-diisopropyletylamin (1,5 mL, 7,63 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 18 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (50 g silic oxit) tách rửa với 50% etyl axetat trong heptan tạo ra chất rắn màu vàng

đậm. Nghiền với heptan (20 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan (2 x 10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (995 mg, 1,88 mmol, 74%) [hỗn hợp gồm các chất đồng phân].

LC/MS (C₂₃H₂₈N₆O₃Si₂) 529 [M+H]⁺; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 10,83 (s, 1H), 7,90 – 7,29 (m, 6H), 7,26 – 7,13 (m, 1H), 5,95 – 5,68 (m, 2H), 4,53 – 4,19 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 1,39 – 1,19 (m, 3H), 1,06 – 0,77 (m, 2H), 0,21 – -0,31 (m, 9H).

Bước B: etyl 5-bromo-2-[(6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosuccinimit (45,2 mg, 0,25 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (100 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 80% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (64,1 mg, 0,11 mmol, 56%) [hỗn hợp gồm các chất đồng phân].

LC/MS (C₂₃H₂₇BrN₆O₃Si₂) 609 [M+H]⁺; RT 1,47(LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,84 – 7,71 (m, 1H), 7,69 – 7,48 (m, 5H), 7,46 – 7,32 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,41 (qd, J = 7,1, 2,4 Hz, 4H), 3,87 – 3,74 (m, 4H), 1,43 (td, J = 7,1, 1,1 Hz, 6H), 1,03 (s, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 2H), 0,26 – -0,36 (m, 18H).

Ví dụ điều chế 12: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3,5-dimetyl-7-[[5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]metyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Bước A: axit 3-bromo-5,7-dimetyladamantan-1-carboxylic

Sau khi khuấy sắt (6,7 g, 120 mmol) trong Brom (30,7 mL, 600 mmol, 5 đương lượng) ở 0°C trong 1 h, axit 3,5-dimetyladamantan-1-carboxylic (25 g, 1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 2 ngày. Sau khi bổ sung EtOAc, hỗn hợp phản ứng được xử lý từ từ bằng dung dịch bão hòa của natri-thiosulfat ở 0°C và khuấy trong 15 phút. Sau khi lọc qua đệm Xelit và rửa bằng EtOAc, pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng dung dịch bão hòa của natri-thiosulfat và nước muối, làm

khô, cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (34,28 g, 74,6%), mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,33 (br., 1H), 2,21 (s, 2H), 1,96/1,91 (d+d, 4H), 1,50/1,43 (d+d, 4H), 1,21/1,14 (dm+dm, 2H), 0,86 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 176,8, 66,8, 54,0, 48,7, 48,5, 45,7, 43,3, 35,5, 29,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M-H]⁻ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$: 285,0496; phát hiện 285,0498.

Bước B: 3-bromo-5,7-dimetyl-1-adamantyl-metanol

Sản phẩm từ Bước A (34,3 g, 119 mmol) trong THF (77,6 mL) được bổ sung từ từ dung dịch 1M của BH_3 -THF trong THF (358 mL, 3 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 h. Sau khi bổ sung metanol và khuấy trong 30 phút, tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn (16,19 g, 49,6%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,51 (t, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,19/1,09 (d+d, 2H), 1,19/1,05 (d+d, 4H), 0,85 (s, 6H) $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 70,4, 68,9, 54,9, 49,8, 49,3, 43,8, 41,4, 35,7, 29,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M-Br]⁻ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}$: 193,1598 phát hiện: 193,1589.

Bước C: 1-[3-bromo-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]pyrazol

Sản phẩm từ Bước B (16,19 g, 59,26 mmol) và 1H-pyrazol (4,841 g, 1,2 đương lượng) trong toluen (178 mL) được bổ sung (xyanometylen)tributylphosphoran (18,64 mL, 1,2 đương lượng) trong một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 h. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn (17,88 g, 93%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,92-1,02 (m, 12H), 0,83 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 131,8, 105,2, 67,7, 61,4, 54,4/48,8/44,6, 50,4, 35,7, 29,6; **HRMS-ESI** (m/z): [M]⁺ tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2$: 322,1045 phát hiện: 322,1014.

Bước D: 5-metyl-1-[[3-bromo-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]pyrazol

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (17,88 g, 55,3 mmol) trong THF (277 mL) được bổ sung butyllithi (2,5 M trong THF, 66 mL, 3 đương lượng) ở -78°C, sau đó sau 1 h, iodometan (17,2 mL, 5 đương lượng) được bổ sung vào. Sau khi 10 phút, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch bão hòa của NH_4Cl , được chiết bằng EtOAc

và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (18,7 g, 100%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,31 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,89/1,85 (d+d, 4H), 1,23/1,15 (d+d, 4H), 1,16/1,05 (d+d, 2H), 0,83 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,2, 138,0, 105,2, 67,8, 57,8, 54,4, 50,6, 48,8, 44,8, 41,5, 35,7, 29,6, 11,8; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrN}_2$: 337,1279 phát hiện: 337,1289.

Bước E: 2-[[3,5-dimetyl-7-[(5-metylpyrazol-1-yl)metyl]-1-adamantyl]oxy]etanol

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước D (18,7 g, 55,3 mmol), etylen glycol (123 mL, 40 đương lượng), và DIPEA (48,2 mL, 5 đương lượng) được khuấy ở 120°C trong 6 h. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ thu gom được làm khô và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (18,5 g, 105%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,29 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,27/1,21 (d+d, 4H), 1,13/1,07 (d+d, 4H), 1,04/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 137,8, 105,1, 74,0, 62,1, 61,5, 58,5, 50,1, 47,0, 46,1, 43,3, 39,7, 33,5, 30,2, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$: 319,2386 phát hiện: 319,2387.

Bước F: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3,5-dimetyl-7-[(5-metylpyrazol-1-yl)metyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước E (17,6 g, 55,3 mmol) và imidazol (5,65 g, 1,5 đương lượng) trong DCM (150 ml) được bổ sung vào *tert*-butyl-clo-diphenyl-silan (18,6 g, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 h. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn (27,0 g, 87,8%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,72-7,34 (m, 10H), 7,29 (d, 1H), 5,99 (br., 1H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (s, 2H), 1,26/1,18 (d+d, 4H), 1,12/1,06 (d+d, 4H), 1,03/0,96 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 137,8, 105,1, 74,2, 64,4, 61,7, 58,5, 50,0,

46,9, 46,0, 43,4, 39,6, 33,5, 30,1, 27,1, 19,3, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₅H₄₉N₂O₂Si: 557,3563 phát hiện: 557,3564.

Bước G: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3-[(4-iodo-5-methyl-pyrazol-1-yl)methyl]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (27,0 g, 48,56 mmol) trong DMF (243 mL) được bổ sung *N*-iodosuccinimit (13,6 g, 1,25 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 h. Sau khi pha loãng với nước, hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch bão hòa của natri-thiosulphat và nước muối, làm khô, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (30,1g, 90%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,68-7,37 (m, 10H), 7,45 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,26/1,17 (d+d, 4H), 1,12/1,05 (d+d, 4H), 1,00/0,96 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 142,5, 140,8, 133,7, 64,4, 61,7, 60,3, 59,9, 49,9, 46,8, 45,9, 43,2, 39,7, 33,5, 30,1, 27,1, 19,3, 12,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₅H₄₈IN₂O₂Si: 683,2530 phát hiện: 683,2533.

Bước H: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3,5-dimethyl-7-[[5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]methyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Sản phẩm từ Bước G (17,5 g, 25,6 mmol) trong THF (128 mL) được bổ sung clo(isopropyl)magie-LiCl (1,3 M trong THF, 24 mL, 1,2 đương lượng) ở 0°C, khuấy trong 40 phút, được xử lý bằng 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (15,7 mL, 3 đương lượng), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Sau khi pha loãng với dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ thu gom được cô và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm dung môi rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn (15,2 g, 86,9%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,65 (dm, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (tm, 2H), 7,40 (tm, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35-0,94 (m, 12H), 1,24 (s, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,83 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 146,9, 144,3, 135,6, 130,2, 128,2, 104,7, 83,0, 74,2, 64,4, 61,7, 58,4, 30,1, 27,1, 25,2, 19,3, 12,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₆₀BN₂O₄Si: 683,4415 phát hiện: 683,4423.

Ví dụ điều chế 13: metyl 3-bromo-6-(metylamino)pyridin-2-carboxylat

Bước A: methyl 6-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-bromo-pyridin-2-carboxylat

Methyl 6-amino-3-bromo-pyridin-2-carboxylat (25,0 g, 108,2 mmol) và DMAP (1,3 g, 0,1 đương lượng) trong DCM (541 mL) được bổ sung Boc₂O (59,0 g, 2,5 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 h. Sau khi bổ sung dung dịch bão hòa của NaHCO₃ và chiết bằng DCM, các pha hữu cơ thu gom được làm khô và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (45,0 g, 72,3%).

LC/MS (C₁₇H₂₃BrN₂O₆Na) 453 [M+H]⁺.

Bước B: methyl 3-bromo-6-(tert-butoxycarbonylamino)pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (42,7 g, 74,34 mmol) trong DCM (370 mL) được bổ sung TFA (17,1 mL, 3 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 h. Sau khi rửa bằng dung dịch bão hòa của NaHCO₃ và nước muối, các pha hữu cơ thu gom được làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn (28,3 g, 115,2%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165,6, 153,1, 151,8/148,3, 143,5, 116,3, 109,2, 53,2, 28,4, LC/MS (C₁₂H₁₅BrN₂O₄Na) 353 [M+H]⁺.

Bước C: methyl 3-bromo-6-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (2,96 g, 8,93 mmol) trong axeton (45 mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (8,7 g, 3 đương lượng) và iodometan (0,67 mL, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 h. Sau khi pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,5 g, 112%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 165,5, 153,6, 153,6, 147,5, 142,8, 122,5, 111,3, 82,0, 53,3, 34,3, 28,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₃H₁₈BrN₂O₄: 345,0450 phát hiện: 345,0429.

Bước D: methyl 3-bromo-6-(methylamino)pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước C (3,0 g, 8,9 mmol) trong 1,1,1,3,3,3-hexafluoisopropanol (90 mL) được khuấy ở 100°C trong 18 h. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,1 g, 96%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,04 (q, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73 (d, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 166,6, 158,2, 148,2, 141,3, 112,1, 101,3, 52,9, 28,3; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$: 243,9847 phát hiện: 243,9843.

Ví dụ điều chế 14: metyl 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pyridin-2-carboxylat

Bước A: metyl 3-[1-[[3-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-(metylamino)pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 13 (2,07 g, 8,45 mmol), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 12 (6,9 g, 1,2 đương lượng), Cs_2CO_3 (8,26 g, 3 đương lượng), và $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$ (374 mg, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (51 mL) và nước (8,5 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 h. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn (4,5 g, 74%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,66 (dm, 4H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (q, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 2,77 (d, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,27/1,20 (d+d, 4H), 1,14/1,09 (d+d, 4H), 1,05/0,97 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 140,1, 137,4, 135,6, 130,2/128,3, 109,8, 74,2, 64,4, 61,7, 58,9, 52,2, 50,0, 46,9, 46,0, 43,4, 39,8, 33,5, 30,1, 28,4, 27,1, 10,8; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$: 721,4149 phát hiện: 721,4148.

Bước B: metyl 3-[1-[[3-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pyridin-2-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A ở hồi lưu trong 18 h, 4,7 g (86%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,78 (dm, 1H), 7,69-7,36 (m, 10H), 7,63 (q, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 3H),

3,46 (t, 2H), 2,36 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,40-0,94 (m, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 6H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₆₁H₇₉N₈O₅SSi₂: 1091,5433 phát hiện: 1091,5426.

Bước C: *metyl 3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pyridin-2-carboxylat*

Sản phẩm từ Bước B (1,0 g, 0,916 mmol) trong THF (9 mL) được bổ sung dung dịch 1M của TBAF trong THF (1,0 mL, 1,1 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 h. Sau khi làm dừng bằng dung dịch bão hòa của NH₄Cl và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ thu gom được làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và MeOH làm dung môi rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn (752 mg, 96%).

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,79 (dm, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,46 (t, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,42-0,96 (m, 12H), 0,92 (m, 2H), 0,86 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₅H₆₁N₈O₅SSi: 853,4255 phát hiện: 853,4256.

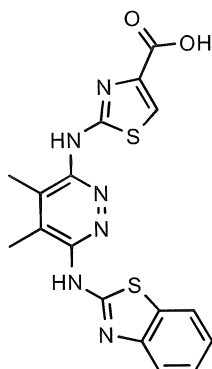
Bước D: *metyl 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pyridin-2-carboxylat*

Sản phẩm từ Bước C (752 mg, 0,88 mmol) và trietylamin (0,5 mL, 4 đương lượng) trong DCM (4,4 mL) được bổ sung *p*-tolylsulfonyl-4-metylbenzensulfonat (575,4 mg, 1,76 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 h. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn (722 mg, 81%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,79 (dm, 1H), 7,76 (dm, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,46 (dm, 2H), 7,43 (td, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,31-0,94 (m, 12H), 0,92 (t, 2H), 0,83 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 141,2, 137,5,

130,6, 128,1, 127,2, 123,4, 123,4, 123,1, 114,7, 112,0, 72,9, 71,5, 66,7, 58,8, 58,4, 52,6,
36,6, 30,1, 21,6, 17,8, 17,4, 10,8, -0,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với
 $C_{52}H_{67}N_8O_7S_2Si$: 1007,4343 phát hiện: 1007,4344.

Ví dụ 1: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung etyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (71 mg, 0,41 mmol, 1,2 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (100 mg, 0,34 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (19,9 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (15,8 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng) và xesi cacbonat (134,5 mg, 0,41 mmol, 1,2 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (6 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1,5 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa etyl axetat (100 mL) và nước muối (50 mL), và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn (63 mg, 0,15 mmol, 43%).

LC/MS (C₁₉H₁₈N₆O₂S₂) 427 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,37 (t, J = 7,59 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,10 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,11 Hz, 3H).

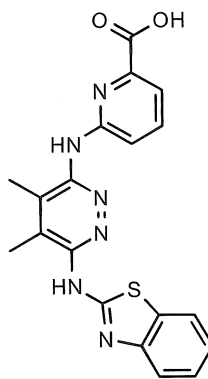
Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (38 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (90 µL, 0,18 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút, sau đó gia

nhiệt ở 40 °C trong 1 h, và cuối cùng ở 80 °C trong 1 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL) điều chỉnh đến pH 6. Pha chứa nước được cô trong chân không và cạn được nghiền với nước và được thu gom bằng cách lọc. Rửa bằng nước, dietyl ete, sau đó diclometan, và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (14 mg, 0,04 mmol, 39%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₇H₁₅N₆O₂S₂: 399,0692, phát hiện 399,0729.

Ví dụ 2: axit 6-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)pyridin-2-carboxylic



Bước A: etyl 6-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)pyridin-2-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung etyl 6-aminopyridin-2-carboxylat (171 mg, 1,03 mmol, 1,5 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (200 mg, 0,69 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (39,8 mg, 0,07 mmol, 0,1 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (31,5 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng) và xesi cacbonat (336 mg, 1,03 mmol, 1,5 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 3 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và nước và lọc qua đệm silic oxit nhỏ. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong hexan tạo ra hợp chất mong muốn là chất rắn dạng thủy tinh màu vàng (55 mg, 0,13 mmol, 19%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₂S) 421 [M+H]⁺; RT 1,17 (LCMS-V-B1)

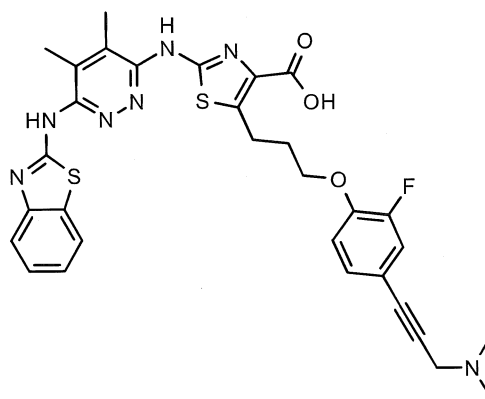
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,32, 8,47$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,47$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,73$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,32 (q, $J = 7,13$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,10$ Hz, 3H).

Bước B: axit 6-({6-[1,3-benzothiazol-2-yl]amino}-4,5-dimethylpyridazin-3-yl)amino)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (50 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,12 mL, 0,24 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 1 h. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, dung môi làm bay hơi trong chân không và cặn được nghiền với nước và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (9 mg, 0,02 mmol, 19%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{19}H_{17}N_6O_2S$: 393,1128, phát hiện 393,1163.

Ví dụ 3: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (376 mg, 1,29 mmol, 1,5 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3u (350 mg, 0,86 mmol, 1 đương lượng), xesi cacbonat (394 mg, 1,21 mmol, 1,4 đương lượng), Xantphos (49,9 mg, 0,09 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (39,5 mg, 0,04 mmol, 0,05 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nito

(x3), và sau đó triflotoluen (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 43g RediSep) tách rửa với 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng sáng (266 mg, 0,4 mmol, 47%).

LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_3S_2$) 660 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

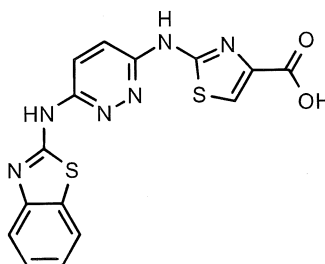
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 11,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,14 (q, $J = 7,2, 6,5$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (266 mg, 0,4 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,4 mL, 0,81 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 3 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, phản ứng được cô trong chân không và nghiền với nước (10 mL). Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (209 mg, 0,33 mmol, 82%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$: 632,1908, phát hiện 632,1914.

Ví dụ 4: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9b (500 mg, 1,9 mmol, 1 đương lượng), ethyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (393 mg, 2,28 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (930 mg, 2,85 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (110 mg, 0,19 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (87,1 mg, 0,1 mmol, 0,05 đương lượng). Bình được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3) và sau đó toluen (20 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp sau đó được phun nitơ (15 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1,5 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa diclometan (200 mL) và nước (200 mL) và pha hữu cơ được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được nghiền với diclometan và lọc, rửa bằng diclometan và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (417 mg, 1,05 mmol, 55%).

LC/MS (C₁₇H₁₄N₆O₂S₂) 397 [M+H]⁺; RT 1,20 (LCMS-V-B1)

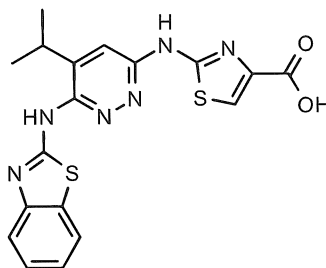
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (417 mg, 1,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (1,05 mL, 2,09 mmol, 2 đương lượng) và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được nghiền với axeton, tiếp đó là hỗn hợp 1:1 của *iso*-propanol / nước. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (161 mg, 0,43 mmol, 42%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₁₁N₆O₂S₂: 371,0379, phát hiện 371,0404.

Ví dụ 5: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-((6-((1,3-benzothiazol-2-yl)amino)-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9cb (367 mg, 1,2 mmol, 1 đương lượng), ethyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (249 mg, 1,44 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (589 mg, 1,81 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (69,7 mg, 0,12 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (55,1 mg, 0,06 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3) và sau đó toluen (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (15 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa ethyl axetat và nước, và pha chứa nước được chiết bằng ethyl axetat. Các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (303 mg, 0,69 mmol, 57%).

LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₂S₂) 441 [M+H]⁺; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (d, J = 233,3 Hz, 1H), 11,72 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 – 7,09 (m, 5H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

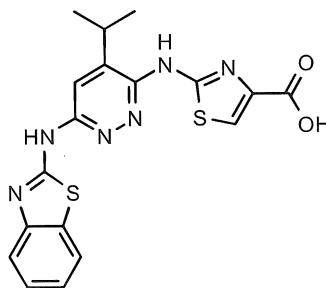
Bước B: axit 2-((6-((1,3-benzothiazol-2-yl)amino)-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (300 mg, 0,68 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,68 mL, 1,36 mmol, 2 đương lượng) và phản ứng gia nhiệt ở 60°C trong 18 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được pha loãng với nước và axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 2M. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách

lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không để tạo ra chất rắn màu nâu (130 mg, 0,32 mmol, 46%) [ở dạng muối của axit clohydric].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₇N₆O₂S₂: 413,0849, phát hiện 413,0885.

Ví dụ 6: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ca (500 mg, 1,64 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (339 mg, 1,97 mmol, 1,2 đương lượng), Xantphos (94,9 mg, 0,16 mmol, 0,1 đương lượng), xesi cacbonat (802 mg, 2,46 mmol, 1,5 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (75,1 mg, 0,08 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3) và sau đó toluen (20 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 200°C trong 1,5 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Xantphos nữa (94,9 mg, 0,16 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (75,1 mg, 0,08 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào, hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 3 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat, và các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 55% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (147 mg, 0,33 mmol, 20%).

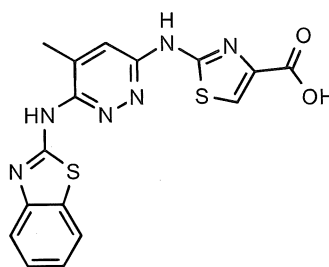
LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₂S₂) 441 [M+H]⁺; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (147 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,33 mL, 0,67 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào trong nước và axit hóa đến pH 6. Pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat, và các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 4,3g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (7 mg, 0,02 mmol, 5%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₇N₆O₂S₂: 413,0849, phát hiện 413,0886.

Ví dụ 7: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9db (400 mg, 1,45 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (373 mg, 2,17 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (706 mg, 2,17 mmol, 1,5 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (66,2 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (83,6 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 150°C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat nữa (375 mg, 2,17 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (83,6 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (66,2 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ

sung vào, hỗn hợp được phun rửa bằng nito (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 4,3g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn (169 mg, 0,41 mmol, 28%).

LC/MS (C₁₈H₁₆N₆O₂S₂) 413 [M+H]⁺; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

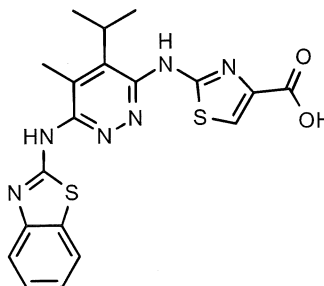
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 11,04 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Huyền phù được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (169 mg, 0,41 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,49 mL, 0,49 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4,5 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong hỗn hợp 2:1 của isopropanol / nước và khuấy trong 30 phút. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (17 mg, 0,04 mmol, 11%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₆H₁₃N₆O₂S₂: 385,0536, phát hiện 385,0567.

Ví dụ 8: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ea (300 mg, 0,94 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (243

mg, 1,41 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (460 mg, 1,41 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (218 mg, 0,38 mmol, 0,4 đương lượng), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (172,4 mg, 0,18 mmol, 0,2 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (15 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và cặn được hấp phụ trên isolute. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 4,3g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn (22 mg, 0,05 mmol, 5%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1,42 (LCMS-V-B1)

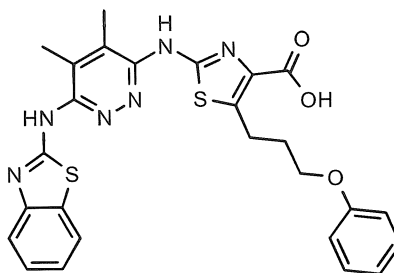
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,66 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,35 (d, 6H), 1,32 (t, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-4-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (22 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (0,5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (50 μ L, 0,1 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 75°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Chất rắn thu được được đưa trở lại vào trong nước (2 mL) và pH được điều chỉnh đến 6. Các chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat (20 mL), làm khô (magie sulfat), cô trong chân không và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam nhạt (19 mg, 0,04 mmol, 92%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427,1005, phát hiện 427,1043.

Ví dụ 9: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-((6-((1,3-benzothiazol-2-yl)amino)-4,5-dimethylpyridazin-3-yl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (45,7 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3v (48,2 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (9,1 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (7,2 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) và xesi cacbonat (61,5 mg, 0,19 mmol, 1,2 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3) và sau đó toluen (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, sau đó rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu nâu (19,2 mg, 0,03 mmol, 22%).

LC/MS (C₂₈H₂₈N₆O₃S₂) 561 [M+H]⁺; RT 1,51 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (br s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (q, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

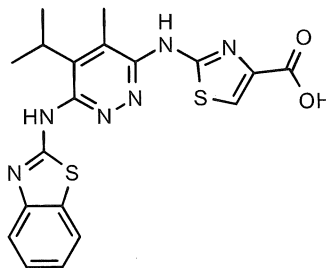
Bước B: axit 2-((6-((1,3-benzothiazol-2-yl)amino)-4,5-dimethylpyridazin-3-yl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (19 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (14,2mg, 0,34 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 10 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được nghiền với nước và sản phẩm thô được thu gom bằng cách lọc. Tinh chế bằng HPLC điều chế pha

đảo (phương pháp HPLC-V-A2) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (3,5 mg, 6,6 μmol , 19%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 533,1424, phát hiện 533,1460.

Ví dụ 10: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9eb (114 mg, 0,36 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (92,4 mg, 0,54 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (175 mg, 0,54 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (41,4 mg, 0,07 mmol, 0,2 đương lượng), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (32,7 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (15 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 4,3g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 70% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (20 mg, 0,04 mmol, 12%).

LC/MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$) 455 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B1).

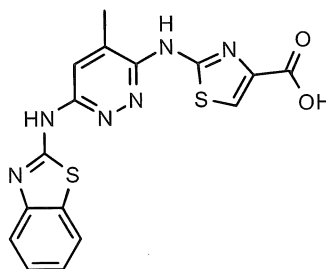
Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (20 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (0,5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,69 mg, 0,09 mmol, 2 đương lượng) và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Sản phẩm được cho vào trong nước (3 mL), axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit clohydric

1M và được chiết bằng 19:1 diclometan / isopropanol. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn giòn có màu vàng (13,5 mg, 0,03 mmol, 72%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₉N₆O₂S₂: 427,1005, phát hiện 427,1043.

Ví dụ 11: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9da (240 mg, 0,87 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (224 mg, 1,3 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (424 mg, 1,3 mmol, 1,5 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (39,7 mg, 0,04 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (50,2 mg, 0,09 mmol, 0,1 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 3 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 26g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (44 mg, 0,11 mmol, 12%).

LC/MS (C₁₈H₁₆N₆O₂S₂) 413 [M+H]⁺; RT 1,24 (LCMS-V-B1)

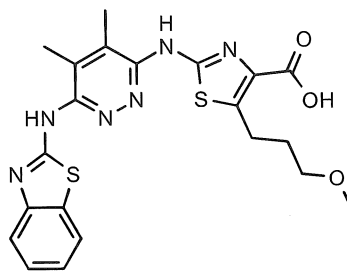
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (44 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,21 mL, 0,21 mmol, 2 đương lượng) và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Chất rắn được nghiền với 4:1 isopropanol / nước (4 mL) và khuấy trong 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol lạnh nữa (3 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (33 mg, 0,09 mmol, 80%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₆H₁₃N₆O₂S₂: 385,0536, phát hiện 385,0572.

Ví dụ 12: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (260 mg, 0,89 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3w (219 mg, 0,89 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (51,8 mg, 0,09 mmol, 0,1 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (41 mg, 0,04 mmol, 0,05 đương lượng) và xesi cacbonat (350 mg, 1,07 mmol, 1,2 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (72,5 mg, 0,15 mmol, 16%).

LC/MS (C₂₃H₂₆N₆O₃S₂) 499 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

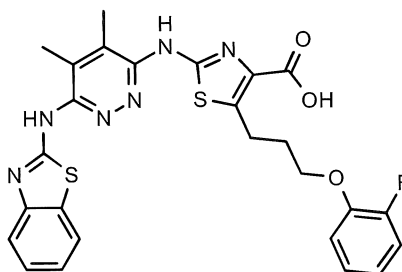
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,37 (td, $J = 8,1, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-metoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (72,5 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (12,2 mg, 0,29 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 10 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn thu được được nghiền với nước sau đó được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (40,9 mg, 0,09 mmol, 60%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 471,1268, phát hiện 471,1306.

Ví dụ 13: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (162 mg, 0,56 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3x (181 mg, 0,56 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (36,0 mg, 0,06 mmol, 0,11 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (25,6 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng) và xesi cacbonat (243 mg, 0,75 mmol, 1,34 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (4 mL) và dimetylformamit (1 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa

lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu nâu (76,1 mg, 0,13 mmol, 24%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

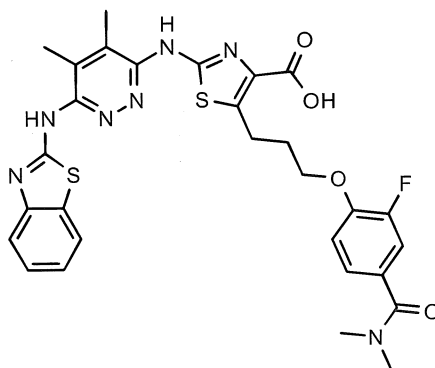
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,08 (m, 4H), 7,00 - 6,86 (m, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (76 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (11,02 mg, 0,26 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 8h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra nguyên liệu mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC-V-A2) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (7,2 mg, 0,01 mmol, 10%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$: 551,1330, phát hiện 551,1368.

Ví dụ 14: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-{3-[4-(dimethylcarbamoyl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-{3-[4-(dimethylcarbamoyl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (143 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3y (199 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (28,5 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (22,5 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng) và xesi cacbonat (192 mg, 0,59 mmol, 1,2 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (4 mL) và dimetylformamit (1 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu nâu (60 mg, 0,09 mmol, 19%).

LC/MS (C₃₁H₃₂FN₇O₄S₂) 650 [M+H]⁺; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

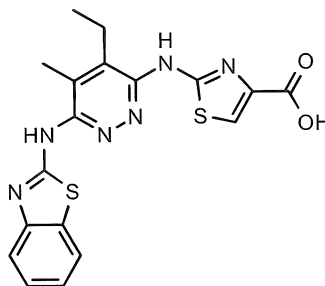
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 4H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (q, J = 7,3, 6,9 Hz, 2H), 1,29 (t, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-{3-[4-(dimethylcarbamoyl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (60 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (19,4 mg, 0,46 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 14 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền với nước, tiếp đó là etanol, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp HPLC-V-A2) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (11,6 mg, 0,02 mmol, 20%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₂₉FN₇O₄S₂: 622,1701, phát hiện 622,1740.

Ví dụ 15: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-etyl-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-etyl-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9fa (400 mg, 1,31 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (316 mg, 1,84 mmol, 1,4 đương lượng), xesi cacbonat (599 mg, 1,84 mmol, 1,4 đương lượng), Xantphos (75,9 mg, 0,13 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (60,1 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitor (x3), và sau đó toluen (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitor (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 200°C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn (70 mg, 0,16 mmol, 12%).

LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₂S₂) 441 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

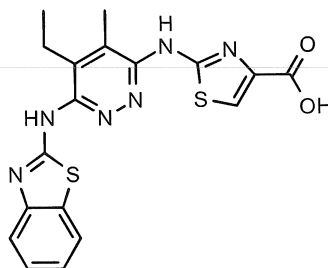
Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-etyl-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (70 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (0,32 mL, 0,32 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn sau đó được tạo huyền phù trong nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 sau đó cô lại. Chất rắn được nghiền với isopropanol cộng với vài giọt nước, sau đó được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng

isopropanol, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (38,8 mg, 0,09 mmol, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0703, phát hiện 411,0707.

Ví dụ 16: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-etyl-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-etyl-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9fb (300 mg, 0,98 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (220 mg, 1,28 mmol, 1,3 đương lượng), xesi cacbonat (449 mg, 1,38 mmol, 1,4 đương lượng), Xantphos (57 mg, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (45,1 mg, 0,05 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 200°C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với 5 – 95% axetonitril trong nước để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (54 mg, 0,12 mmol, 12%).

LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₂S₂) 441 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 7,5, 7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

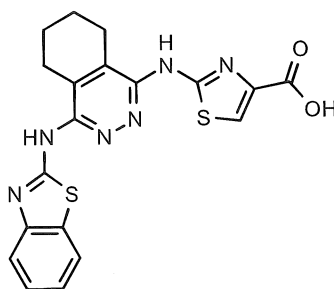
Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-etyl-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (54 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,12 mL, 0,25 mmol,

2 đương lượng) và phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp được cô trong chân không và sau đó được tạo huyền phù trong nước và độ pH được điều chỉnh đến 5-6 trước khi cô lại trong chân không. Chất rắn thô được nghiền với nước, khuấy trong 30 phút, sau đó được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước lạnh và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (28,9 mg, 0,07 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0849, phát hiện 413,0848.

Ví dụ 17: axit 2-[[4-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: 4-bromo-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-amin

Hỗn hợp gồm 4,0 g 1,4-dibromo-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin (13,7 mmol) trong 50 mL dung dịch 25% của NH_3 trong nước được giữ ở $100^\circ C$ trong 18 h. Sau khi cô, cặn được cho vào trong metanol, được xử lý bằng than, khuấy, lọc, cô, cho vào EtOAc, rửa bằng dung dịch 10% NaOH, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra 1,28 g (41%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_8H_{11}BrN_3$: 228, 230, phát hiện: 228, 230.

Bước B: N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Hỗn hợp gồm 1,05 g sản phẩm từ *Bước A* (4,6 mmol, 1 đương lượng), 1,8 g 2-bromo-1,3-benzothiazol (8,4 mmol, 1,8 đương lượng), 736 mg natri hydrua (huyền phù 60%, 18,4 mmol, 3,6 đương lượng) trong 80 mL 1,4-dioxan được giữ ở hồi lưu trong 0,5 h. Sau khi làm nguội và làm dừng bằng metanol, hỗn hợp được cô, được xử lý bằng nước, lọc ra và làm khô. Chất rắn được nghiền trong EtOAc, lọc ra và làm khô để tạo ra 1,56 g (94%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,51 (br., 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (brd., 1H), 7,38 (td, 1H), 7,22 (td, 1H), 2,75/2,62 (m+m, 4H), 1,79 (m, 4H); ^{13}C NMR (125

MHz, dms_o-d₆) δ ppm 126,6, 122,9, 122,2, 28,8/24, 21,4/21,1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₅H₁₄BrN₄S: 361,0117, phát hiện: 361,0107.

Bước C: etyl 2-[[4-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 120 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,33 mmol, 1 đương lượng), 57 mg etyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (0,33 mmol, 1 đương lượng), 12 mg Pd₂(dba)₃ (0,013 mmol, 0,04 đương lượng), 19 mg Xantphos (0,033 mmol, 0,1 đương lượng), và 217 mg Cs₂CO₃ (0,66 mmol, 2 đương lượng) trong 10 mL triflometylbenzen được giữ ở 200°C trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 31 mg (21%) sản phẩm mong muốn.

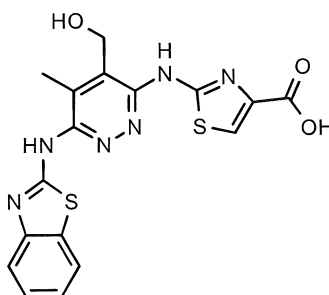
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,86 (br., 1H), 7,55 (br., 1H), 7,36 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,31 (q, 2H), 2,75 (br., 4H), 1,81 (br., 4H), 1,33 (t, 3H); ¹³C NMR (125 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm 126,3, 122,5, 121,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₁N₆O₂S₂: 453,1162, phát hiện: 453,1151.

Bước D: axit 2-[[4-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl]amino]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm 31 mg sản phẩm từ *Bước C* (0,069 mmol, 1 đương lượng), 5,8 mg LiOH×H₂O (2 đương lượng), và 8 giọt nước trong 10 mL 1,4-dioxan được giữ ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 24 mg (83%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0849, phát hiện: 425,0854.

Ví dụ 18: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-(hydroxymetyl)-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-[(benzyloxy)metyl]-5-methylpyridin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ga (176 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (115 mg, 0,67 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (202 mg, 0,62 mmol, 1,4 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (40,6 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) và Xantphos (12,8 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó toluen (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 24g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước để tạo ra sản phẩm mong muốn (82 mg, 0,15 mmol, 35%).

LC/MS (C₂₆H₂₄N₆O₃S₂) 533 [M+H]⁺; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,91 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 6H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(hydroxymetyl)-5-metylpinyin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (72 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch bo tricolorua 1M (0,68 mL, 0,68 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung metanol và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với diclometan, lọc, rửa bằng diclometan và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (54 mg, 0,12 mmol, 90%).

LC/MS (C₁₉H₁₈N₆O₃S₂) 443 [M+H]⁺; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

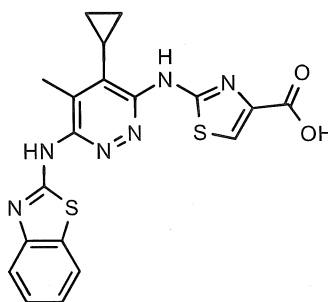
Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(hydroxymetyl)-5-metylpinyin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (50 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,56 mL, 0,56 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp được làm

lạnh xuống nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Chất rắn được cho vào trong nước (5 mL) và trung hòa đến pH 6 bằng 1M HCl và sau đó cô trong chân không. Chất rắn sau đó được nghiền với 4:1 isopropanol / nước và khuấy trong 30 phút. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (30 mg, 0,07 mmol, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₇H₁₅N₆O₃S₂: 415,0642, phát hiện 415,0638.

Ví dụ 19: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ha (300 mg, 0,95 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (245 mg, 1,42 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (463 mg, 1,42 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (54,8 mg, 0,09 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (43,4 mg, 0,05 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 180°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 26g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (với 0,08% chất cải biến axit formic) trong nước (với 0,08% chất cải biến axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (67 mg, 0,15 mmol, 16%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₂S₂) 453 [M+H]⁺; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,30

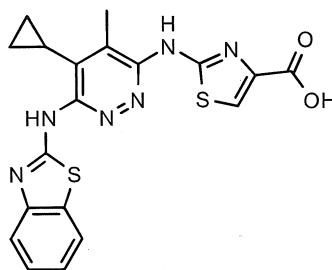
(q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,90 (q, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 0,59 (dt, $J = 5,9, 3,1$ Hz, 2H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (67 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,15 mL, 0,3 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được cô trong chân không, sau đó cho vào nước và pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1N, trước khi cô lại trong chân không. Nghiền với 5:1 isopropanol / nước (5 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (28 mg, 0,07 mmol, 45%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425,0849, phát hiện 425,0857.

Ví dụ 20: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropyl-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropyl-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9hb (219 mg, 0,69 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (179 mg, 1,04 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (338 mg, 1,04 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (40 mg, 0,07 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (31,7 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (15 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 170°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký

nhánh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 24g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (chứa 0,08% axit formic) trong nước (chứa 0,08% axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn (54 mg, 0,12 mmol, 17%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₂S₂) 453 [M+H]⁺; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

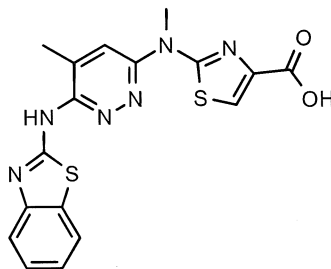
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,91 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,33 (t, 3H), 1,27 - 1,21 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 5,9, 3,1 Hz, 2H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropyl-4-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (54 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,24 mL, 0,24 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào trong nước và trung hòa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và sau đó cô trong chân không. Chất rắn được nghiền trong 4:1 isopropanol / nước và khuấy trong 30 phút. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng cold isopropanol và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (30 mg, 0,07 mmol, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0849, phát hiện 425,0853.

Ví dụ 21: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%, 240 mg, 6 mmol, 1,18 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3,6-diclo-4-metylpyridazin (850 mg, 5,21 mmol, 1,02 đương

lượng) và etyl 2-(metylamin)-1,3-thiazol-4-carboxylat (950 mg, 5,1 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (25 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C và trong 18 h ở nhiệt độ môi trường để tạo ra huyền phù màu nâu sẫm. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (75 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (250 mL). Các chất chiết được rửa bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL). Dung dịch được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 1% metanol trong diclometan tạo ra chất rắn mà được nghiền với dietyl ete (15 mL), lọc, rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (960 mg, 3,07 mmol, 60%).

LC/MS (C₁₂H₁₃N₄O₂S) 313 [M+H]⁺; RT 1,17 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

2-Aminobenzothiazol (245 mg, 1,63 mmol, 1,16 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (440 mg, 1,41 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (64,4 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (81,4 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy. *N,N*-diisopropyletylamin (0,75 mL, 4,22 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silica), tách rửa với etyl axetat tạo ra chất rắn màu vàng mà được nghiền với metanol (10 mL), lọc, rửa bằng metanol (15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (315 mg, 0,74 mmol, 53%).

LC/MS (C₁₉H₁₈N₆O₂S₂) 427 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,39 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

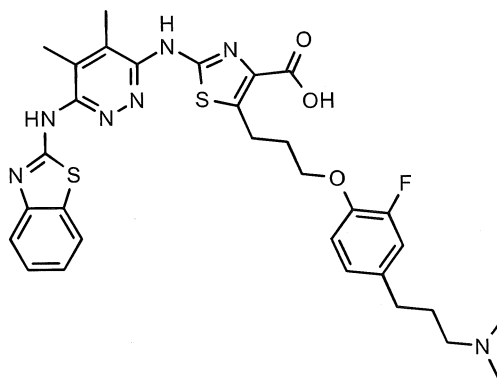
Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (200 mg, 0,47 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (98,4 mg, 2,34 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Nước (10 mL) được bổ sung vào và dung dịch lọc qua xelit, các chất rắn được rửa bằng nước (5 mL) và nước lọc thu gom được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (150 mg, 0,34 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 399 $[M+H]^+$; RT 1,1 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (br s, 2H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Ví dụ 22: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(3-{4-[(1E)-3-(dimethylamino)prop-1-en-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-axetamido-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (1,61 g, 40,3 mmol, 2,34 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6b (4,65 g, 24,1 mmol, 1,4 đương lượng) trong dimetylformamit (70 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó được làm lạnh trong bể nước đá và dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3u, Bước C (6,57 g, 17,2 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (30 mL) được bổ sung vào từ từ. Sau khi 40 phút phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 5 h. Hỗn hợp được làm lạnh,

axit hóa bằng dung dịch nước HCl 2N và các chất hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, sau đó 3:1 diclometan / isopropanol. Các chất hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu (2,26 g, 5,69 mmol, 33%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Mẫu chứa nguyên liệu được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (phương pháp HPLC-V-A1) để tạo ra số liệu phân tích.

LC/MS (C₂₂H₂₈FN₃O₄S) 450 [M+H]⁺; RT 0,75 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dt, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (dt, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 4,23 (qd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: *etyl 2-amino-5-(3-{4-[(1E)-3-(dimethylamino)prop-1-en-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (2,25 g, 4,99 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (40 mL) được bổ sung axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 12,5 mL, 49,9 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được hòa tan trong metanol và được nạp lên hộp SCX-2 được làm ướt bằng metanol (10 g). Tách rửa với metanol tiếp đó là 3,5N amoniac metanolic, sau đó làm bay hơi tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (2,07 g, 5,07 mmol, 100%).

LC/MS (C₂₀H₂₆FN₃O₃S) 408 [M+H]⁺; RT 0,71 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (br s, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 3H), 6,74 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,80 (dt, J = 12,5, 6,5 Hz, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,03 (dd, 2H), 3,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,02 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,24 (t, 3H).

Bước C: *etyl 2-amino-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (0,84 g, 2,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (40 mL) được bổ sung vào bình chứa platin(IV) oxit hydrat,

(đầu que trộn) dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3), sau đó hút chân không, được đặt dưới khí quyển hydro, và lắc ở nhiệt độ môi trường trong 72 h. Hỗn hợp được lọc qua Xelit (10g hộp được nhồi trước), tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% metanol (chứa 20% amoniac) trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (519 mg, 1,27 mmol, 53%).

LC/MS (C₂₀H₂₈FN₃O₃S) 410 [M+H]⁺; RT 0,70 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 – 7,03 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 (dt, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,79 (p, J = 7,9 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: *ethyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9a (118 mg, 0,41 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Bước C (200 mg, 0,49 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (265 mg, 0,81 mmol, 2 đương lượng), Xantphos (23,6 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (18,6 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng). Lọ này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (5 phút) sau đó gia nhiệt ở 170°C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (36 mg, 0,05 mmol, 13%).

LC/MS (C₃₃H₃₈FN₇O₃S₂) 664 [M+H]⁺; RT 1,01 (LCMS-V-B1)

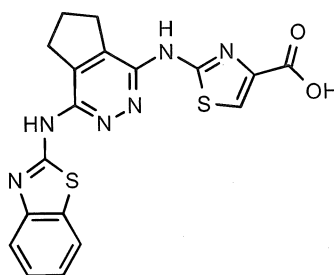
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (br s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 4H), 2,04 (s, 6H), 1,57 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước E: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (57,1 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (14,4 mg, 0,34 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5,5 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền trong nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Các chất rắn được nghiền thêm với dietyl ete, sau đó được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (19,1 mg, 0,03 mmol, 35%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₁H₃₅FN₇O₃S₂: 636,2221, phát hiện 636,2224.

Ví dụ 23: axit 2-[[1-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyridazin-4-yl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: 1,4-dibromo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyridazin

Hỗn hợp gồm 1,86 g 2,3,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[d]pyridazin-1,4(5H)-dione (12,3 mmol, 1 đương lượng) và 10,55 g (36,8 mmol, 3 đương lượng) POBr₃ trong 50 mL 1,2-dicloetan được giữ ở hồi lưu trong 3 h. Sau khi làm nguội đến rt và cô, cặn được xử lý bằng 100 g nước đá, pH được đặt đến 7 bằng cách bổ sung NaHCO₃ đặc, và kết tủa rắn được lọc ra để tạo ra 1,88 g (55%) sản phẩm mong muốn.

Bước B: 4-bromo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyridazin-1-amin

Hỗn hợp gồm 1,88 g sản phẩm từ *Bước A* (6,8 mmol) trong 25 mL dung dịch 30% của NH₃ trong nước được giữ ở 130°C trong 18 h. Sau khi cô, cặn được cho vào trong EtOAc, rửa bằng dung dịch 10% NaOH, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 1,28 g (88%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₇H₉BrN₃: 214, 216, phát hiện: 214,

216.

Bước C: N-(4-bromo-6,7-dihydro-5H-xylopenta[d]pyridazin-1-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin

Hỗn hợp gồm 214 mg sản phẩm từ *Bước B* (1 mmol, 1 đương lượng), 321 mg 2-bromo-1,3-benzothiazol (1,50 mmol, 1,5 đương lượng), 160 mg natri hydrua (huyền phù 60%) (4 mmol, 4 đương lượng) trong 25 mL 1,4-dioxan được giữ ở hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm nguội và làm dừng bằng metanol, hỗn hợp được cô, được xử lý bằng nước, lọc ra và làm khô. Chất rắn được nghiền với EtOAc và làm khô để tạo ra 275 mg (79%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{14}H_{12}BrN_4S$: 347, 349, phát hiện: 347, 349.

Bước D: etyl 2-[[1-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-6,7-dihydro-5H-xylopenta[d]pyridazin-4-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 270 mg sản phẩm từ *Bước C* (0,778 mmol, 1 đương lượng), 134 mg etyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (0,78 mmol, 1 đương lượng), 29 mg $Pd_2(dba)_3$ (0,032 mmol, 0,04 đương lượng), 45 mg Xantphos (0,078 mmol, 0,1 đương lượng), và 507 mg Cs_2CO_3 (1,56 mmol, 2 đương lượng) trong 10 mL triflometylbenzen được giữ ở 200°C trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 97 mg (28%) sản phẩm mong muốn.

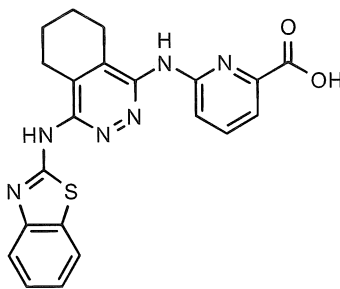
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{20}H_{19}N_6O_2S_2$: 439,5, phát hiện: 439.

Bước E: axit 2-[[1-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-6,7-dihydro-5H-xylopenta[d]pyridazin-4-yl]amino]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm 90 mg sản phẩm từ *Bước D* (0,22 mmol, 1 đương lượng), 18 mg $LiOH \times H_2O$ (0,43 mmol, 2 đương lượng), và 13 giọt nước trong 5 mL 1,4-dioxan được giữ ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 54 mg (64%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0697, phát hiện: 411,0685.

Ví dụ 24: axit 6-[[4-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl]amino]pyridin-2-carboxylic



Bước A: etyl 6-[[4-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl]amino]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm 245 mg **Ví dụ 17**, *Bước B* (0,68 mmol, 1 đương lượng), 113 mg etyl 6-aminopyridin-2-carboxylat (0,68 mmol, 1 đương lượng), 25 mg Pd₂(dba)₃ (0,027 mmol, 0,04 đương lượng), 40 mg Xantphos (0,069 mmol, 0,1 đương lượng), và 443 mg Cs₂CO₃ (1,36 mmol, 2 đương lượng) trong 10 mL triflometylbenzen được giữ ở 200°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 45 mg (15%) sản phẩm mong muốn.

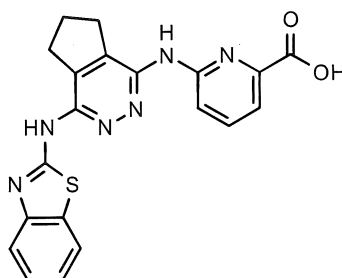
LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₃N₆O₂S: 447, phát hiện: 447.

Bước B: axit 6-[[4-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5,6,7,8-tetrahydrophthalazin-1-yl]amino]pyridin-2-carboxylic

Hỗn hợp gồm 45 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,11 mmol, 1 đương lượng), 8,5 mg LiOH×H₂O (0,20 mmol, 2 đương lượng), và 10 giọt nước trong 10 mL 1,4-dioxan được giữ ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 21 mg (50%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₁₉N₆O₂S: 419,1290, phát hiện: 419,1294.

Ví dụ 25: axit 6-[[4-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyridazin-1-yl]amino]pyridin-2-carboxylic



Bước A: 6-[[4-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyridazin-1-yl]amino]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm 290 mg **Ví dụ 23**, *Bước C* (0,84 mmol, 1 đương lượng), 139 mg etyl 6-aminopyridin-2-carboxylat (0,84 mmol, 1 đương lượng), 31 mg Pd₂(dba)₃ (0,034 mmol, 0,04 đương lượng), 48 mg (0,083 mmol, 0,1 đương lượng) Xantphos, và 545 mg Cs₂CO₃ (1,67 mmol, 2 đương lượng) trong 10 mL triflometylbenzen được giữ ở 200°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 70 mg (19,4%) sản phẩm mong muốn.

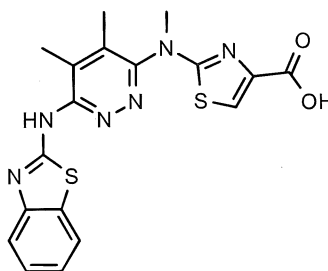
LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₁N₆O₂S: 433,5, phát hiện: 433 và 431 [M-H]⁻.

Bước B: axit 6-[[4-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyridazin-1-yl]amino]pyridin-2-carboxylic

Hỗn hợp gồm 70 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,16 mmol, 1 đương lượng), 14 mg LiOH×H₂O (0,33 mmol, 2 đương lượng), và 10 giọt nước trong 10 mL 1,4-dioxan được giữ ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 24 mg (31%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₀H₁₇N₆O₂S: 405,1134, phát hiện: 405,1123.

Ví dụ 26: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(6-clo-4,5-dimethylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%, 250 mg, 6,25 mmol, 1,16 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3,6-diclo-4,5-dimethylpyridazin (950 mg, 5,37 mmol, 1 đương lượng) và etyl 2-(metylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1,2 g, 6,44 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được

khuấy trong 1 h ở nhiệt độ môi trường, sau đó ở 60 °C trong 2 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (75 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (150 mL). Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 75 mL), nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (100 g silic oxit) tách rửa với etyl axetat tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (715 mg, 2,19 mmol, 41%).

LC/MS (C₁₃H₁₅ClN₄O₂S) 327 [M+H]⁺; RT 1,09 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

2-Aminobenzothiazol (250 mg, 1,66 mmol, 1,21 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (500 mg, 1,38 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (63,1 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (79,7 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy. *N,N*-diisopropyletylamin (0,75 mL, 4,13 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 1% metanol trong diclometan tạo ra gồm màu vàng đậm mà được nghiền với dietyl ete (15 mL), lọc, rửa bằng dietyl ete (15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (365 mg, 0,83 mmol, 60%).

LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₂S₂) 441 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

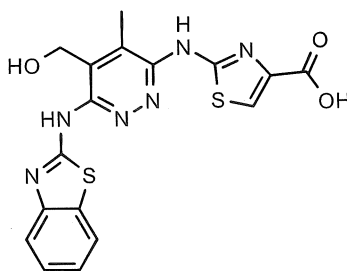
Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (200 mg, 0,45 mmol, 1 đương lượng) trong 1:3 nước / 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (95,3 mg, 2,27 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Nước (10 mL) được bổ sung vào và dung dịch được lọc qua xelit, các chất rắn được rửa bằng

nước (5 mL) và nước lọc thu gom được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (150 mg, 0,36 mmol, 80%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- tính toán đối với C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0703, phát hiện 411,0689.

Ví dụ 27: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-(hydroxymetyl)-4-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-(metoxymetyl)-4-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9jb (169 mg, 0,53 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (109 mg, 0,63 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (240 mg, 0,74 mmol, 1,4 đương lượng), Xantphos (30,5 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (24,1 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nito (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nito (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn (138 mg, 0,30 mmol, 57%).

LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₃S₂) 457 [M+H]⁺; RT 1,17 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,25 (br s, 1H), 11,07 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-(hydroxymetyl)-4-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

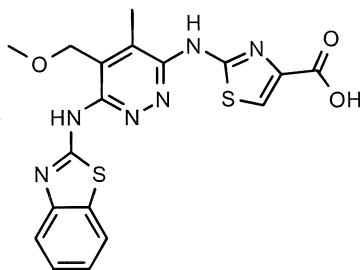
Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (55 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (2 mL) được bổ sung vào bo tribromua (0,6 mL, 1 M, 0,6 mmol, 5 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 h. Phản ứng được làm dừng bằng metanol và cô trong chân không. Chất rắn được cho vào metanol và được hồi lưu trong 30 phút sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 4,3g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril tạo ra sản phẩm thô (53 mg) mà được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-(hydroxymetyl)-4-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (53,3 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,24 mL, 0,24 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào trong nước tối thiểu, axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và được khuấy trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được nghiền với 5:1 isopropanol / nước. Huyền phù được khuấy trong 30 phút sau đó chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (16 mg, 0,04 mmol, 32%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₁₇H₁₃N₆O₃S₂: 413,0496, phát hiện 413,0499.

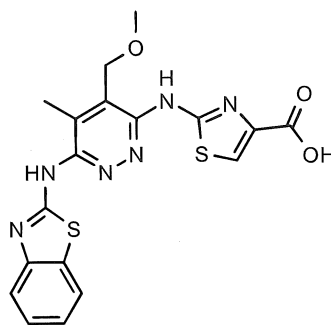
Ví dụ 28: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-(metoxymetyl)-4-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 27, Bước A (59 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,26 mL, 0,26 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào trong nước tối thiểu, axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và được khuấy trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được nghiền với 5:1 isopropanol / nước. Huyền phù được khuấy trong 30 phút sau đó các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (18,5 mg, 0,04 mmol, 33%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán, đối với C₁₈H₁₅N₆O₃S₂: 427,0653, phát hiện 427,0650.

Ví dụ 29: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-(metoxymetyl)-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(metoxymetyl)-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ja (85 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (59,3 mg, 0,34 mmol, 1,3 đương lượng), xesi cacbonat (121 mg, 0,37 mmol, 1,4 đương lượng), Xantphos (7,67 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (24,3 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit)

tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn dạng thủy tinh màu cam (82,5 mg, 0,18 mmol, 68%) .

LC/MS (C₁₉H₁₈N₆O₃S₂) 443 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

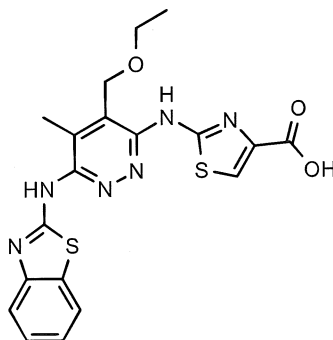
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(metoxymetyl)-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (82,5 mg, 0,18 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,18 mL, 0,36 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào trong nước tối thiểu, axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và được khuấy trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được nghiền với 5:1 isopropanol / nước. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol (2 x 4 mL) và làm khô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC pha đảo (phương pháp HPLC-V-A2) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (22 mg, 0,05 mmol, 28%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₇N₆O₃S₂: 429,0798, phát hiện 429,0800.

Ví dụ 30: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-(etoxymetyl)-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(etoxymetyl)-5-methylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ka (113 mg, 0,34 mmol, 1 đương lượng), etyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (69,7 mg, 0,4 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (154 mg, 0,47 mmol, 1,4 đương lượng),

Xantphos (19,5 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (15,5 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nito (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflotoluen (7 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nito (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan để tạo ra sản phẩm mong muốn (47 mg, 0,1 mmol, 30%).

LC/MS (C₂₁H₂₂N₆O₃S₂) 471 [M+H]⁺; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

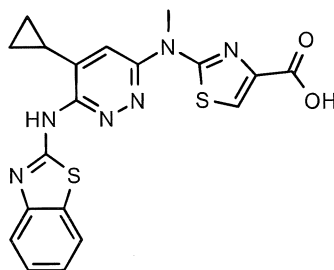
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 35,3 Hz, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(etoxymetyl)-5-metylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (49 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,1 mL, 0,21 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho vào trong nước tối thiểu, axit hóa đến pH 6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và được khuấy trong 10 phút. Mẫu được nghiền với 5:1 isopropanol / nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (23,9 mg, 0,05 mmol, 52%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₁₉H₁₇N₆O₃S₂: 441,0809, phát hiện 441,0803.

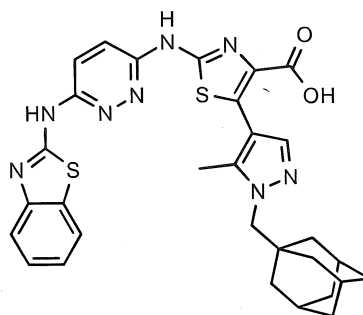
Ví dụ 31: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11d, Bước B (249 mg, 0,55 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,55 mL, 1,1 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 43g RediSep column) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (33 mg, 0,08 mmol, 14%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0849, phát hiện 425,0851.

Ví dụ 32: axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-[(6-[(2*Z*)-3-{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11f (64 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng), Ví dụ điều chế 10a (45,0 mg, 0,13 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (43,7 mg, 0,32 mmol, 3 đương lượng) trong 3:1 hỗn hợp gồm tetrahydrofuran / nước (4 mL) được bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (7,71 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl

axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (39,2 mg, 0,05 mmol, 49%).

LC/MS (C₃₈H₄₈N₈O₃Si₂) 757 [M+H]⁺; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

Bước B: *etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (39 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (2 mL) được làm lạnh xuống 0 °C sau đó axit trifloaxetic (0,3 mL, 4,03 mmol, 78,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 7% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (10,5 mg, 0,02 mmol, 33%).

LC/MS (C₃₂H₃₄N₈O₂S₂) 627 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

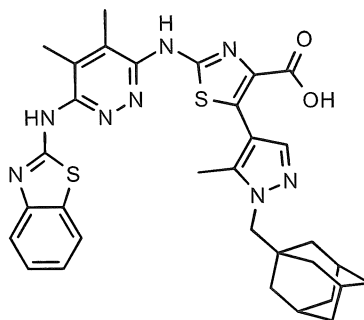
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (br s, 1H), 11,67 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 27,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,72 – 1,56 (m, 12H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: *axit 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (10,5 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,51 mg, 0,08 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền với nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (7,2 mg, 0,01 mmol, 71%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₀H₃₁N₈O₂S₂: 599,2006, phát hiện 599,2037.

Ví dụ 33: *axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic*



Bước A: etyl 5-{1-[adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-[(4,5-dimetyl-6-[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11a (99 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10a (66,6 mg, 0,19 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (64,6 mg, 0 mol, 3 đương lượng) trong 3:1 tetrahydrofuran / nước (4 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (11,4 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (65,5 mg, 0,08 mmol, 54%).

LC/MS (C₄₀H₅₂N₈O₃Si₂) 785 [M+H]⁺; RT 1,82 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,21 (dt, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,71 – 1,55 (m, 12H), 1,17 (t, 3H), 0,91 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{1-[adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetylpyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (65,5 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó axit trifloaxetic (0,4 mL, 5,37 mmol, 64 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để âm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt bằng dung

dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (34,2 mg, 0,05 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₄H₃₈N₈O₂S₂) 655 [M+H]⁺; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

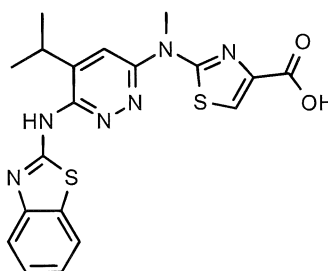
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,38 (s + s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 12H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (34,2 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (22 mg, 0,52 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền với nước, và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (28 mg, 0,04 mmol, 86%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₅N₈O₂S₂: 627,2319, phát hiện 627,2357.

Ví dụ 34: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{{6-clo-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}(metyl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7c (300 mg, 1,57 mmol, 1 đương lượng) và etyl 2-(metylamo)-1,3-thiazol-4-carboxylat (292 mg, 1,57 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (25 mL) ở 0°C được bổ sung từ từ natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 75,4 mg, 1,88 mmol, 1,2 đương lượng) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1 h, sau đó ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (75 mL). Các chất chiết hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL), sau đó làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn kết tinh màu trắng (340 mg, 1 mmol, 64%).

LC/MS (C₁₄H₁₇N₄O₂S) 341 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,32 (dt, J = 7,1, 3,7 Hz, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (340 mg, 1 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (180 mg, 1,2 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4 dioxan (15 mL) được bổ sung Xantphos (115 mg, 0,2 mmol, 0,2 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (91,4 mg, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. *N,N*-Diisopropyletylamin (0,52 mL, 2,99 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150°C trong 18 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 3% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (110 mg, 0,24 mmol, 24%).

LC/MS (C₂₁H₂₂N₆O₂S₂) 455 [M+H]⁺; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

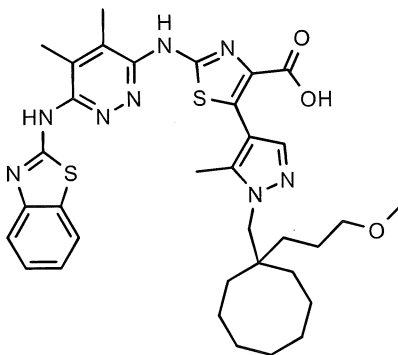
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (br s + t, 2H), 7,19 (br s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 9H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-(propan-2-yl)pyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (111 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,24 mL, 0,49 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được nghiền với dietyl ete (10 mL) và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô dưới chân không. Nguyên liệu thu được được hòa tan trong nước và axit hóa đến pH 5-6 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M sau đó cô trong chân không. Các chất rắn được nghiền với 4:1 isopropanol / nước (5 mL), được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (66,7 mg, 0,16 mmol, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₉N₆O₂S₂: 427,1005, phát hiện 427,1042.

Ví dụ 35: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(1-{{1-(3-metoxypropyl)xyclooctyl}metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(4,5-dimetyl-6-{{(2*Z*)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxyl}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-{{1-(3-metoxypropyl)xylooctyl}metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11a (99 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10b (75,6 mg, 0,19 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (64,6 mg, 0 mol, 3 đương lượng) trong 3:1 tetrahydrofuran / nước (4 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (11,4 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat)

và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu cam (43,4 mg, 0,05 mmol, 33%).

LC/MS (C₄₂H₆₀N₈O₄SiS₂) 834 [M+H]⁺; RT 1,88 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (br s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,67 (q, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 6H), 1,49 – 1,36 (m, 6H), 1,34 – 1,22 (m, 8H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (s, 2H), 0,91 (t, 3H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xylooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (43,4 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó axit trifloaxetic (0,4 mL, 5,37 mmol, 103 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong đó hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (21,3 mg, 0,03 mmol, 58%).

LC/MS (C₃₆H₄₆N₈O₃S₂) 703 [M+H]⁺; RT 1,33 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,38 (s + s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,70 – 1,51 (m, 9H), 1,50 – 1,35 (m, 6H), 1,34 – 1,23 (m, 9S), 1,18 (t, 3H).

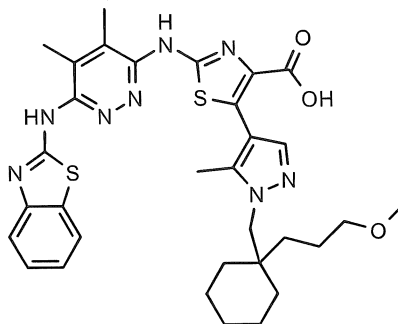
Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xylooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (21,3 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (12,7 mg, 0,3 mmol, 10

đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền với nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (13,9 mg, 0,02 mmol, 68%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₄₃N₈O₃S₂: 675,2894, phát hiện 675,2933.

Ví dụ 36: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyloctyl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(4,5-dimetyl-6-[(2*Z*)-3-[[3-(trimetylsilyl)propoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xylohexyl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11a (110 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10c (81 mg, 0,22 mmol, 1,25 đương lượng) và kali cacbonat (71,4 mg, 0,52 mmol, 3 đương lượng) trong 3:1 tetrahydrofuran / nước (4 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (12,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu cam (81,2 mg, 0,1 mmol, 59%).

LC/MS (C₄₀H₅₆N₈O₄Si₂) 805 [M+H]⁺; RT 1,85 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 5H), 1,42 – 1,31 (m, 8H), 1,24 – 1,14 (m, 6H), 0,91 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclohexyl]metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (81,2 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được làm lạnh trong bể nước đá và axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 67 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (49,6 mg, 0,07 mmol, 73%).

LC/MS ($\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$) 675 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

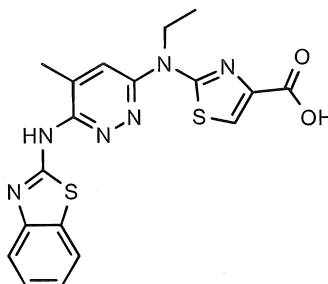
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,37 (s + s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 6H), 1,44 – 1,34 (m, 8H), 1,28 – 1,22 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl}amino)-5-(1-[[1-(3-metoxypropyl)cyclohexyl]metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (49,6 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (14,7 mg, 0,37 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền với nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit clohydric 2M, sau đó diclometan, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (10,8 mg, 0,02 mmol, 23%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₉N₈O₃S₂: 647,2581, phát hiện 647,2620.

Ví dụ 37: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(etyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(etyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 150 mg, 3,75 mmol, 1,25 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,6-diclo-4-metylpyridazin (530 mg, 3,25 mmol, 1,09 đương lượng) và etyl 2-(etylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat (600 mg, 3 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C và trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Etyl axetat (150 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (75 mL), nước (2 x 75 mL), và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với diclometan tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Nghiền với dietyl ete (10 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (2 x 5 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (475 mg, 1,45 mmol, 49%).

LC/MS (C₁₃H₁₅ClN₄O₂S) 327 [M+H]⁺; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,46 (q, 2H), 4,30 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 6H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(etyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

2-Aminobenzothiazol (250 mg, 1,66 mmol, 1,2 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (450 mg, 1,38 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (63,1 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (79,7 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ. *N,N*-Diisopropyletylamin (0,75 mL, 4,13 mmol, 3 đương lượng) được bổ

sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 7 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với etyl axetat tạo ra chất rắn màu vàng. Nghiền với metanol (10 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng metanol (2 x 5 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (265 mg, 0,6 mmol, 44%).

LC/MS (C₂₀H₂₀N₆O₂S₂) 441 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

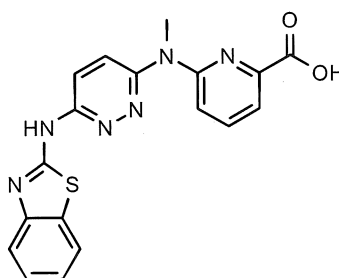
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,31 (t + t, 6H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl} (etyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (210 mg, 0,48 mmol, 1 đương lượng) trong 1:3 nước / 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (80,0 mg, 1,91 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Nước (5 mL) được bổ sung vào, hỗn hợp được lọc qua xelit, và các chất rắn được rửa bằng nước (10 mL). Nước lọc thu gom được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra huyền phù màu vàng và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (30 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (170 mg, 0,41 mmol, 86%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₈H₁₇N₆O₂S₂: 413,0849, phát hiện 413,0882.

Ví dụ 38: axit 6-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl} (metyl)amino)pyridin-2-carboxylic



Bước A: tert-butyl N-[(tert-butoxy)carbonyl]-N-(6-clopyridazin-3-yl)carbamate

4-dimethylaminopyridin (122 mg, 1 mmol, 0,02 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa 3-amino-6-clopyridazin (6,5 g, 50,2 mmol, 1 đương lượng) và di-*tert*-butyl dicacbonat (25,2 g, 115 mmol, 2,3 đương lượng) trong dimethylformamit (45 mL) dưới khí quyển nitơ. Huyền phù được gia nhiệt ở 50 °C trong 3 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và nước (350 mL) được bổ sung vào. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (250 mL) sau đó được hòa tan trong diclometan (250 mL) và dung dịch lọc qua silic oxit (25 g), tách rửa với diclometan. Nước lọc được cô trong chân không và nghiền với heptan (50 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan (50 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (9,85 g, 29,9 mmol, 60%).

LC/MS (C₁₄H₂₀N₃O₄) 174 [M-Boc-*t*Bu+3H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (d, 2H), 1,46 (s, 18H).

Bước B: methyl 6-[(6-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}pyridazin-3-yl)amino]pyridin-2-carboxylat

Methyl 6-aminopyridin-2-carboxylat (1,65 g, 10,8 mmol, 1,1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (3,25 g, 9,86 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (451 mg, 0,49 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (570 mg, 0,99 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (60 mL) dưới khí quyển nitơ. *N,N*-Diisopropyletylamin (5,2 mL, 29,6 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 3 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho phân bố giữa diclometan (300 mL) và nước (200 mL) và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (200 mL) và nước muối (150 mL), sau đó làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 2:3 etyl axetat / heptan tạo ra chất rắn màu vàng. Nghiền với dietyl ete (20 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (3,35 g, 7,52 mmol, 76%).

LC/MS (C₂₁H₂₇N₅O₆) 446 [M+H]⁺; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41(s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Bước C: methyl 6-[(6-{bis[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridazin-3-yl)(methyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Kali *tert*-butoxit (750 mg, 6,68 mmol, 1,32 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa sản phẩm từ Bước B (2,25 g, 5,05 mmol, 1 đương lượng) trong dimethylsulfoxit (25 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Metyl iodua (0,5 mL, 8,03 mmol, 1,59 đương lượng) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy trong 3 h. Hỗn hợp được cho phân bố giữa etyl axetat (250 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL), rửa bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 2:3 etyl axetat / heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,4 g, 2,59 mmol, 51%) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₂₂H₂₉N₅O₆) 460 [M+H]⁺; RT 1,29 (LCMS-V-B1).

Bước D: methyl 6-[(6-aminopyridazin-3-yl)(methyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Axit trifloaxetic (5 mL, 64,7 mmol, 25 đương lượng) được bổ sung vào sản phẩm từ Bước C (1,4 g, 2,59 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (35 mL) ở 0 °C và dung dịch được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó 18 h ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch được cô trong chân không và nước (25 mL) được bổ sung vào để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt mà được trung hòa bằng natri bicacbonat cacbonat và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (75 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (650 mg, 2,51 mmol, 97%) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm hoặc xác định đặc tính.

Bước E: methyl 6-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl)(methyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước D (650 mg, 2,51 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-1,3-benzothiazol (600 mg, 2,8 mmol, 1,12 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (115 mg, 0,13 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (145 mg, 0,25 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ. *N,N*-Diisopropyletylamin (1,4 mL, 7,52 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 24 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nước (20 mL) được bổ sung vào để tạo ra huyền phù màu nâu và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (40 mL)

và làm khô dưới chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 39:1 diclometan / metanol tạo ra chất rắn mà được nghiền với metanol (10 mL), lọc, rửa bằng metanol (10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (225 mg, 0,57 mmol, 23%).

LC/MS ($C_{19}H_{16}N_6O_2S$) 393 $[M+H]^+$; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

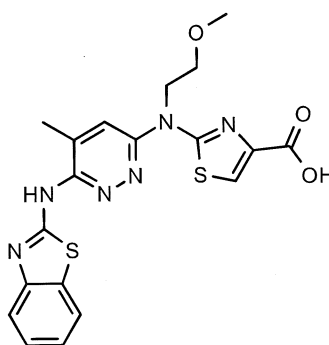
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (br s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

Bước F: axit 6-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl}(metyl)amino)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (200 mg, 0,51 mmol, 1 đương lượng) trong 1:3 nước / 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (85,5 mg, 2,04 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Nước (5 mL) được bổ sung vào, dung dịch được lọc qua xelit, và các chất rắn rửa bằng nước (10 mL). Nước lọc thu gom được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra chất rắn, mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (160 mg, 0,42 mmol, 83%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{18}H_{15}N_6O_2S$: 379,0972, phát hiện 379,0993.

Ví dụ 39: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(2-metoxetyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(2-metoxetyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 650 mg, 16,3 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3z (3,15 g, 13,7 mmol, 1 đương lượng)

và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (2,5 g, 15,3 mmol, 1,12 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó gia nhiệt ở 60 °C trong 24 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL), và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Nghiền với dietyl ete (25 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu hồng nhạt (2,55 g, 7,15 mmol, 52%).

LC/MS (C₁₄H₁₇ClN₄O₃S) 357 [M+H]⁺; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,39 (q, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(2-metoxetyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

2-aminobenzothiazol (1,15 g, 7,66 mmol, 1,09 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (2,5 g, 7,01 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (321 mg, 0,35 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (405 mg, 0,7 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (45 mL) dưới khí quyển nitơ. *N,N*-Diisopropyletylamin (3,8 mL, 21,0 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình kín ở 150 °C trong 18 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường, lọc qua xelit, và các chất rắn được rửa bằng diclometan. Nước lọc thu gom được cô trong chân không và nghiền với metanol (25 mL) để tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng metanol (3 x 15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (2,55 g, 5,42 mmol, 77%).

LC/MS (C₂₁H₂₂N₆O₃S₂) 471 [M+H]⁺; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

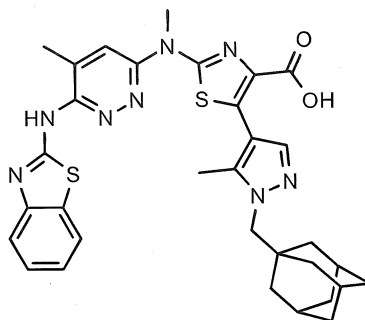
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 4,64 – 4,48 (m, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(2-metoxetyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (250 mg, 0,53 mmol, 1 đương lượng) trong 1:3 nước / 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (89,2 mg, 2,13 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Nước (10 mL) được bổ sung vào và huyền phù axit hóa bằng axit axetic. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (3 x 25 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (175 mg, 0,4 mmol, 74%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₉N₆O₃S₂: 443,0955, phát hiện 443,0983.

Ví dụ 40: axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (54,7 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng), Ví dụ điều chế 10a (36,8 mg, 0,1 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (35,7 mg, 0,26 mmol, 3 đương lượng) trong 3:1 tetrahydrofuran / nước (4 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (6,3 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu nâu (46,7 mg, 0,06 mmol, 69%).

LC/MS (C₄₀H₅₂N₈O₃Si₂) 785 [M+H]⁺; RT 1,91 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,23 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,72 – 1,54 (m, 12H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,92 (t, 3H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (46,7 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó axit trifloaxetic (0,3 mL, 4,03 mmol, 67,7 đương lượng) được bổ sung vào sau đó hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó làm khô (magie sulfat) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (24,2 mg, 0,04 mmol, 62%).

LC/MS ($\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$) 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-B2)

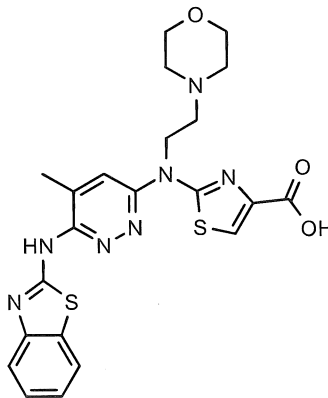
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,72 – 1,55 (m, 12H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (24,2 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (7,8 mg, 0,18 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền với nước, lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (16,3 mg, 0,03 mmol, 70%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₅N₈O₂S₂: 627,2319, phát hiện 627,2358.

Ví dụ 41: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(2,2-dimetoxyetyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Amoniac (2M trong isopropanol; 25 mL, 50 mmol, 2,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,1-dimetoxy-2-isothioxyanatoetan (3,5 g, 20 mmol, 1 đương lượng) trong isopropanol (15 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó 18 h ở nhiệt độ môi trường. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong etanol (60 mL) và được làm lạnh xuống 0 °C. Hỗn hợp này được bổ sung etyl bromopyruvat (3,6 mL, 25,8 mmol, 1,09 đương lượng) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1,5 h. Trietylamin (5,6 mL, 39,9 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 2 h sau đó cô trong chân không. Cặn được cho phân bố giữa etyl axetat (250 mL) và nước (150 mL) và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (150 mL) và nước muối (150 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 2:3 etyl axetat / heptan tạo ra chất rắn màu vàng nhạt mà được nghiền với heptan (40 mL), lọc, rửa bằng heptan (40 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (2,95 g, 11,33 mmol, 48%).

LC/MS (C₁₀H₁₆N₂O₄S) 261 [M+H]⁺; RT 0,92 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 5,59 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (dd + s, 8H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(2,2-dimetoxyetyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 500 mg, 12,5 mmol, 1,25 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (2,6 g, 9,99 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (1,85 g, 11,4 mmol, 1,14 đương lượng) trong 1,4-dioxan (40 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó trong 5 h ở 60 °C. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL). Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (150 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 99:1 diclometan / metanol tạo ra gôm màu cam mà được nghiền với dietyl ete (15 mL) để tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu hồng nhạt (1,95 g, 5,04 mmol, 50%).

LC/MS (C₁₅H₁₉ClN₄O₄S) 387 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,42 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(2,2-dimetoxyetyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (1,6 g, 4,14 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (700 mg, 4,66 mmol, 1,13 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (189 mg, 0,21 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (239 mg, 0,41 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp khuấy. *N,N*-Diisopropyletylamin (2,2 mL, 12,4 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 18 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Nghiền với dietyl ete (20 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng/ xanh lá cây (1,9 g, 3,42 mmol, 83%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₂₂H₂₄N₆O₄S₂) 501 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,78 (t, *J*

= 5,2 Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,35 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: *ethyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit formic (10 mL, 0,27 mol, 177 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa sản phẩm từ Bước C (750 mg, 1,5 mmol, 1 đương lượng) trong nước (5 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 3 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Diclometan (20 mL) được bổ sung vào tiếp đó là morpholin (0,5 mL, 5,78 mmol, 3,86 đương lượng) và natri triaxetoxylborohydrat (1,59 g, 7,49 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan (125 mL) và dung dịch kali cacbonat 10% (75 mL) và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic oxit) tách rửa với 19:1 diclometan / metanol tạo ra chất rắn màu vàng mà được nghiền với diethyl ete (15 mL), lọc, rửa bằng diethyl ete (15 mL), và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (375 mg, 0,71 mmol, 48%).

LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_3S_2$) 526 $[M+H]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1)

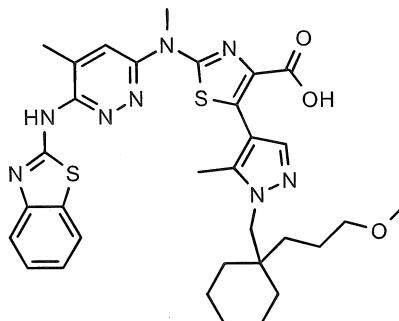
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (275 mg, 0,52 mmol, 1 đương lượng) trong 2:3 nước / 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (87,8 mg, 2,09 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Nước (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được axit hóa bằng axit axetic. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (215 mg, 0,43 mmol, 83%).

HRMS-ESI (m/z) $[M-H]^-$ tính toán đối với $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$: 496,1231, phát hiện 496,1232.

Ví dụ 42: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (110 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10c (78,2 mg, 0,21 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (71,8 mg, 0,52 mmol, 3 đương lượng) trong 10:1 tetrahydrofuran (4 mL) / nước (0,4 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (12,7 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (56,1 mg, 0,07 mmol, 40%).

LC/MS (C₄₀H₅₆N₈O₄Si₂) 805 [M+H]⁺; RT 1,74 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 – 1,58 (m, 5H), 1,52 – 1,44 (m, 7H), 1,38 – 1,32 (s, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (56,1 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được làm lạnh trong bể nước đá và axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 96 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong đó được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (34,2 mg, 0,05 mmol, 73%).

LC/MS ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B2)

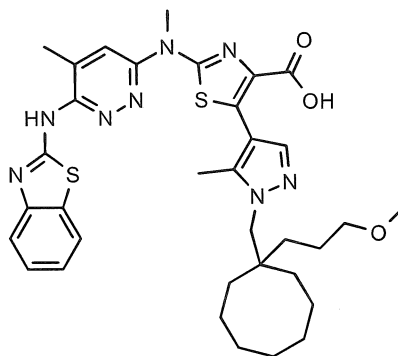
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 8H), 1,29 – 1,21 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (34 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (10,6 mg, 0,25 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được pha loãng với nước, axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 2N, và được chiết bằng 3:1 diclometan / isopropanol. Các chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat), cô trong chân không, và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (16,7 mg, 0,03 mmol, 51%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$: 647,2581, phát hiện 647,2591.

Ví dụ 43: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-([1-(3-metoxypropyl)xylooctyl]metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-((2Z)-3-([2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino)pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (106 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10b (80,9 mg, 0,2 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (69,1 mg, 0,5 mmol, 3 đương lượng) trong 3:1 tetrahydrofuran / nước (4 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (12,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (81,3 mg, 0,1 mmol, 59%).

LC/MS (C₄₂H₆₀N₈O₄Si₂) 833 [M+H]⁺; RT 1,81 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76 – 1,64 (m, 9H), 1,60 – 1,45 (m, 5H), 1,46 – 1,33 (m, 6H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, 3H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-([6-([1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino)-5-(1-([1-(3-metoxypropyl)xylooctyl]metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (81,3 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó axit trifloaxetic (0,3 mL, 4,03 mmol, 41 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường

trong 18 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (81,5 mg, 0,12 mmol, > 100%).

LC/MS ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B2)

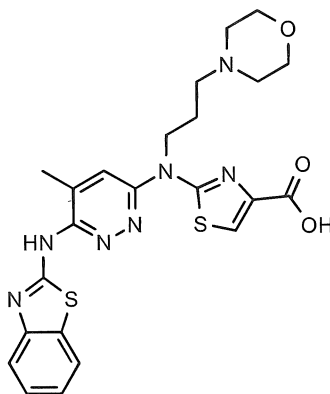
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7,88 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (br s, 1 H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,33 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,66 - 1,54 (m, 9H), 1,49 – 1,36 (m, 4H), 1,33 – 1,22 (m, 5H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xycclooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (81,5 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (24,3 mg, 0,58 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được pha loãng với nước, axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 2N, và được chiết bằng 3:1 diclometan / isopropanol. Các chất chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (53,6 mg, 0,08 mmol, 69%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$: 675,2894, phát hiện 675,2890.

Ví dụ 44: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Etyl bromopyruvat (2,5 mL, 17,9 mmol, 1,18 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa 3-(morpholin-4-yl)propylthioure (3,1 g, 15,3 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (50 mL) ở 0°C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ môi trường. Triethylamin (4,5 mL, 30,5 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 4 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Dung dịch kali cacbonat 10% (150 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (5 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (100 mL), sau đó làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 19:1 diclometan / metanol (19:1) tạo ra chất rắn mà được nghiền với heptan (50 mL), lọc, rửa bằng heptan (50 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (4 g, 13,4 mmol, 88%).

LC/MS (C₁₃H₂₁N₃O₃S) 300 [M+H]⁺; RT 0,58 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 6,48 (t, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,42 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,54 – 2,43 (m, 6H), 1,83 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)]3-(morpholin-4-yl)propyl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 350 mg, 8,75 mmol, 1,31 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (2 g, 6,68 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (1,25 g, 7,67 mmol, 1,15 đương lượng) trong 1,4-dioxan (30 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó trong 3 h ở 60 °C. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (100 mL). Pha hữu

cơ được rửa lần lượt bằng nước (150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với etyl axetat tạo ra dầu màu nâu. Nghiền với heptan (15 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (1,5 g, 3,52 mmol, 53%).

LC/MS ($C_{18}H_{24}ClN_5O_3S$) 426 $[M+H]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,51 (t, 2H), 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,52 – 2,42 (m, 9H), 2,06 (p, 2H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (900 mg, 2,11 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (350 mg, 2,33 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (96,8 mg, 0,11 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (122 mg, 0,21 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy. *N,N*-Diisopropyletylamin (1,1 mL, 6,34 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 10:1 diclometan / metanol tạo ra gôm màu đỏ/màu nâu. Nghiền với dietyl ete (20 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (875 mg, 1,62 mmol, 77%).

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_3S_2$) 540 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 6H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

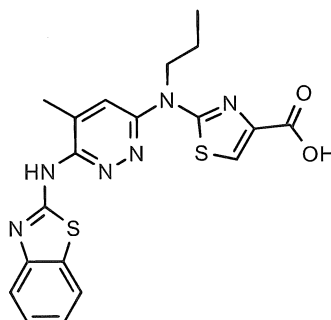
Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (300 mg, 0,56 mmol, 1 đương lượng) trong 3:1 1,4-dioxan / nước (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (93,3 mg, 2,22 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Nước

(5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc qua Xelit và được rửa bằng nước nữa (10 mL). Nước lọc được axit hóa bằng axit axetic và khuấy trong 15 phút, sau đó các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (180 mg, 0,35 mmol, 63%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₃H₂₄N₇O₃S₂: 510,1388, phát hiện 510,1406.

Ví dụ 45: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(propyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-(propylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Etyl bromopyruvat (4 mL, 28,7 mmol, 1,13 đương lượng) được bổ sung dung dịch chứa propylthioure (3 g, 25,4 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (50 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ môi trường. Trietylamin (7 mL, 50,8 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và nước (150 mL) và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu nhạt mà hóa rắn khi để yên (3,4 g, 15,9 mmol, 63%).

LC/MS (C₉H₁₄N₂O₂S) 215 [M+H]⁺; RT 1,04 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,24 (q, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(propyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 500 mg, 12,5 mmol, 1,25 đương lượng) được bổ sung dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (2,15 g, 10,0 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-

diclo-4-metylpyridazin (1,75 g, 10,7 mmol, 1,07 đương lượng) trong 1,4-dioxan (30 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL) và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với diclometan tạo ra chất rắn mà được nghiền với heptan (30 mL), lọc, rửa bằng heptan (15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (1,3 g, 3,81 mmol, 38%).

LC/MS (C₁₄H₁₇N₄O₂S) 341 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(propyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (850 mg, 2,49 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (425 mg, 2,83 mmol, 1,13 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (114 mg, 0,12 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (144 mg, 0,25 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy. *N,N*-Diisopropyletylamin (1,3 mL, 7,48 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 39:1 diclometan / metanol tạo ra chất rắn màu vàng đậm mà được nghiền với metanol (15 mL), lọc, rửa bằng metanol (15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (915 mg, 2,01 mmol, 81%).

LC/MS (C₂₁H₂₂N₆O₂S₂) 455 [M+H]⁺; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

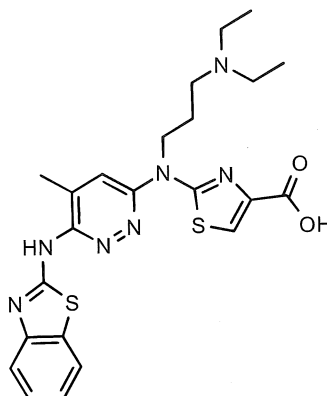
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,74 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(propyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (250 mg, 0,55 mmol, 1 đương lượng) trong 3:1 1,4-dioxan / nước (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (92,3 mg, 2,2 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Nước (5 mL) được bổ sung vào và dung dịch được lọc qua Xelit và được rửa bằng nước (10 mL). Nước lọc được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra huyền phù, mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (185 mg, 0,43 mmol, 79%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0860, phát hiện 425,0867.

Ví dụ 46: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[3-(diethylamino)propyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{{3-(diethylamino)propyl}amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Amoniac (2M trong isopropanol; 60 mL, 0,12 mol, 3,45 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(diethylamino)propyl isothioxyanat (6 g, 34,8 mmol, 1 đương lượng) trong isopropanol (15 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C và sau đó 18 h ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được cô trong chân không sau đó nghiền với heptan (50 mL), lọc, và rửa bằng heptan (2 x 25 mL). Etanol (150 mL) và etyl bromopyruvat (5 mL, 39,8 mmol, 1,14 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển nitơ trong 1 h. Triethylamin (10 mL, 69,7 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85 °C trong 4 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 19:1 diclometan / metanol tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu sẫm (3,95 g, 13,8 mmol, 40%).

LC/MS (C₁₃H₂₃N₃O₂S) 286 [M+H]⁺; RT 0,78 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (td, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 6H), 1,84 – 1,76 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Bước B: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)]3-(dietylamino)propyl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 700 mg, 17,5 mmol, 1,26 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (3,95 g, 13,8 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (2,5 g, 15,3 mmol, 1,11 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) ở 0 °C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C sau đó trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat (300 mL) và nước (150 mL) và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với 19:1 diclometan / metanol tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (2,3 g, 5,58 mmol, 40%).

LC/MS (C₁₈H₂₆ClN₅O₂S) 412 [M+H]⁺; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 6H), 2,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,98 (q, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Bước C: etyl 2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)]3-(dietylamino)propyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (2,1 g, 5,1 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (850 mg, 5,66 mmol, 1,11 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (233 mg, 0,25 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (295 mg, 0,51 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy. *N,N*-Diisopropyletylamin (2,7 mL, 15,3 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 5 – 10% metanol trong diclometan tạo ra gồm màu vàng đậm mà được nghiền với dietyl ete (10 mL), lọc, rửa bằng dietyl ete (10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (240 mg, 0,46 mmol, 9%).

LC/MS ($C_{25}H_{31}N_7O_2S_2$) 526 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

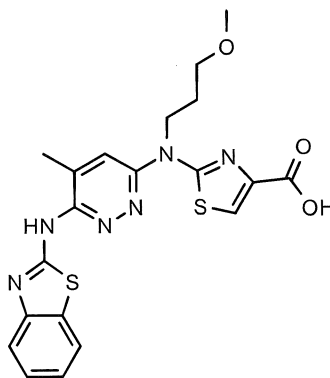
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,78 (br s, 1H), 7,88 – 7,67 (m, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 4H), 2,52 – 2,39 (m, 5H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 9H).

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[3-(diethylamino)propyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (200 mg, 0,38 mmol, 1 đương lượng) trong 3:1 1,4-dioxan / nước (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (63,9 mg, 1,52 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Nước (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa qua bằng nước (10 mL). Nước lọc được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (105 mg, 0,21 mmol, 55%).

HRMS-ESI (m/z) $[M-H]^-$ tính toán đối với $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$: 496,1595, phát hiện 496,1614.

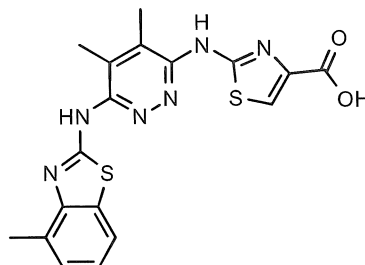
Ví dụ 47: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypropyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c, Bước C (300 mg, 0,62 mmol, 1 đương lượng) trong 3:1 1,4-dioxan / nước (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (104 mg, 2,48 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Nước (15 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (25 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (245 mg, 0,54 mmol, 87%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₀H₂₁N₆O₃S₂: 457,1111, phát hiện 457,1119.

Ví dụ 48: axit 2-[[4,5-Dimetyl-6-[(4-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: *N*-(6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl)-4-metyl-1,3-benzothiazol-2-amin

611 mg 6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-amin (3,9 mmol, 1 đương lượng) và 884 mg 2-bromo-4-metyl-1,3-benzothiazol (3,9 mmol, 1 đương lượng) trong 13 mL 1,4-dioxan được bổ sung 1,5 g natri hydrua (60% khối lượng, 37,5 mmol, 9,6 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm lạnh, phản ứng được rót trên nước đá-nước và axit hóa bằng 2 N HCl. Kết tủa được lọc ra và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ và làm khô để tạo ra 810 mg (67%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₄H₁₄ClN₄S: 305, phát hiện 305.

Bước B: etyl 2-[[4,5-dimetyl-6-[(4-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 600 mg sản phẩm từ *Bước A* (1,96 mmol, 1 đương lượng), 730 mg etyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (4,24 mmol, 2,1 đương lượng), 78 mg Pd₂(dba)₃ (0,085 mmol, 0,04 đương lượng), 124 mg 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (0,21 mmol, 0,1 đương lượng) và 2,8 mL DIPEA (8 đương lượng) trong 16 mL 1,4-dioxan được khuấy ở 185°C trong bình phản ứng vi sóng trong 1,5 h. Sau khi làm lạnh, các chất dễ bay hơi được loại bỏ và hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 328 mg (38%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,00/10,81 (s+brs, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (brs, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,57 (brs, 3H), 2,39/2,36 (s+s, 6H), 1,31 (t, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 126,9, 122,4, 121,7, 119,4,

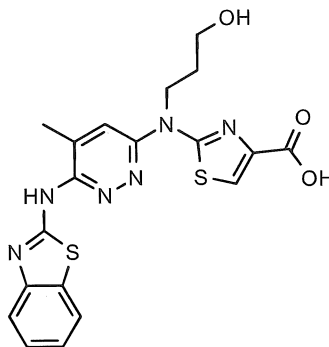
60,8, 18,4, 14,7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$: 441,1167, phát hiện: 441,1165,

Bước C: axit 2-[[4,5-dimetyl-6-[(4-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ *Bước B*, $LiOH \times H_2O$, nước và 1,4-dioxan được khuấy ở hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm nguội và cô, 1 N HCl được bổ sung vào và kết tủa được lọc ra, tinh chế thêm bằng sắc ký điều chế pha đảo để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0854, phát hiện: 413,0855.

Ví dụ 49: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-hydroxypropyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(3-hydroxypropyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Boron tribromua (1M trong diclometan; 16 mL, 16,2 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c, *Bước B* (3 g, 8,09 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL) ở $-78^\circ C$ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở $-78^\circ C$ sau đó gia nhiệt ở $50^\circ C$ trong 1 h. Huyền phù được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa diclometan (250 mL) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (150 mL). Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 150 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 39:1 diclometan / metanol tạo ra chất rắn mà được nghiền với dietyl ete (15 mL), lọc, rửa bằng dietyl ete (20 mL) và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (900 mg, 2,52 mmol, 31%).

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 18,1, 1,1$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 5,4, 1,1$ Hz, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,50 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,43 (dd, $J = 2,6, 0,9$ Hz, 3H), 1,89 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-hydroxypropyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (500 mg, 1,4 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (240 mg, 1,6 mmol, 1,14 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (64,2 mg, 0,07 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (81,1 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp khuấy. *N,N*-Diisopropyletylamin (0,75 mL, 4,2 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 150 °C trong 24 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 19:1 diclometan / metanol tạo ra gôm màu đỏ/màu cam mà được nghiền với dietyl ete (15 mL), lọc, rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (490 mg, 0,94 mmol, 67%).

LC/MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$) 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

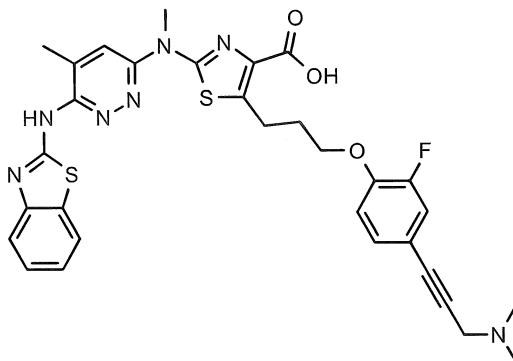
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,74 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,90 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-hydroxypropyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (275 mg, 0,53 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp 3:1 của 1,4-dioxan / nước (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (88,3 mg, 2,1 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 h. Nước (15 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc qua xelit. Nước lọc được axit hóa bằng axit axetic để tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (30 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (190 mg, 0,43 mmol, 82%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 443,0955, phát hiện 443,0996.

Ví dụ 50: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5g và Ví dụ điều chế 6b làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

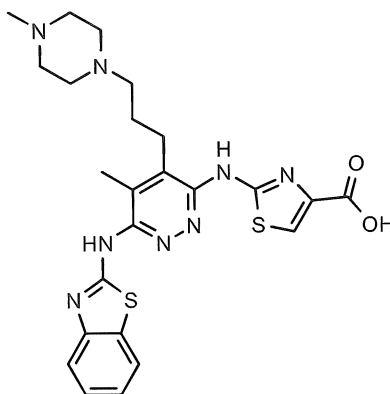
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,49 (brs, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,13 (qn, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,7, 115,5, 111,9, 72,8, 68,5, 66,7, 60,7, 48,2, 44,0, 35,3, 31,1, 23,2, 17,9, 17,8, 14,6, -0,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 790,3035, phát hiện 790,3023.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 632,1908, phát hiện 632,1913.

Ví dụ 51: axit 2-((6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyridazin-3-yl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-((6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-[3-(benzyloxy)propyl]-5-methylpyridazin-3-yl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9ma (500 mg, 1,18 mmol, 1 đương lượng), ethyl 2-amino-1,3-thiazol-4-carboxylat (284 mg, 1,65 mmol, 1,4 đương lượng), xesi cacbonat (575 mg, 1,76 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (68,1 mg, 0,12 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (53,9 mg, 0,06 mmol, 0,05 đương lượng). Bình này được hút chân không và xối rửa bằng nitor (x3), và sau đó *alpha, alpha, alpha*-triflitoluen (20 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được phun rửa bằng nitor (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 180 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 70% ethyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (336 mg, 0,6 mmol, 51%).

LC/MS (C₂₈H₂₈N₆O₃S₂) 561 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 6H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,76 (p, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: ethyl 2-((6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-(3-hydroxypropyl)-5-methylpyridazin-3-yl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước A (330 mg, 0,59 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan khan (15 mL) được bổ sung bo tricolorua (1M trong diclometan; 1,18 mL, 1,18 mmol, 2 đương lượng) từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 3 h. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan và các lớp

được phân tách. Pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (301 mg, 0,64 mmol, > 100%) là hỗn hợp với metyl este tương ứng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1,295 (LCMS-V-B1).

Bước C: *ethyl 2-{{[4-(3-hydroxypropyl)-5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước B (300 mg, 0,64 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (15 mL) được bổ sung 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,12 mL, 0,7 mmol, 1,1 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,22 mL, 1,28 mmol, 2 đương lượng) và DMAP (3,89 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ môi trường sau đó được làm lạnh xuống 0°C và làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat. Các lớp được tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 70% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (105 mg, 0,17 mmol, 27%) mà được phát hiện là hỗn hợp với metyl este tương ứng. Hỗn hợp được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{27}H_{36}N_6O_4Si_2$) 601 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

Bước D: *ethyl 2-{{[5-metyl-4-(3-oxopropyl)-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung dimetyl sulfoxit (29,6 μ L, 0,42 mmol, 2,5 đương lượng) trong diclometan (5 mL) và dung dịch được khuấy được làm lạnh xuống -78°C. Dung dịch oxalyl clorua (2M; 91,5 μ L, 0,18 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (100 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 1 h. Trietylamin (0,14 mL, 1 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến 0°C trong 1 h. Phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL), pha loãng với natri

bicacbonat (10 mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu cam (68 mg, 0,11 mmol, 68%) mà được phát hiện là hỗn hợp với metyl este tương ứng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₂₇H₃₄N₆O₄Si₂) 599 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B1).

Bước E: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (68 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong 3:1 metanol / axit axetic (8 mL) được bổ sung 1-metylpiperazin (25,2 μL, 0,23 mmol, 2 đương lượng) tiếp đó là natri xyanoborohydrua (14,3 mg, 0,23 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 40 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 1M dung dịch nước natri hydroxit và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước tiếp đó là nước muối (50 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong diclometan (5 mL), axit trifloaxetic (1 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan (20 mL) và rửa bằng 1M dung dịch nước natri hydroxit (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% 7N amoniac metanolic trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu cam (40 mg, 0,07 mmol, 64%) mà được phát hiện là hỗn hợp với metyl este tương ứng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₂₆H₃₂N₈O₂S₂) 553 [M+H]⁺; RT 1,17 (LCMS-V-B1).

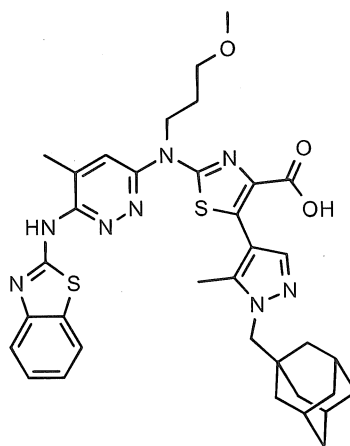
Bước F: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metyl-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyridazin-3-yl}amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước E (40 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 2M (0,14 mL, 0,14 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được cô trong chân không sau đó axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan) được bổ sung vào và hỗn

hợp được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp được cô trong chân không và nghiền với dietyl ete, lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng đậm (14,4 mg, 0,03 mmol, 38%) [là muối của bis-axit clohydric].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₄H₂₉N₈O₂S₂: 525,1849, phát hiện 525,1888.

Ví dụ 52: axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[(2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c (100 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10a (61,6 mg, 0,17 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (59,8 mg, 0,43 mmol, 3 đương lượng) trong 4:1 tetrahydrofuran / nước (5 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (10,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (89,2 mg, 0,11 mmol, 73%).

LC/MS (C₄₃H₅₈N₈O₄SiS₂) 843 [M+H]⁺; RT 1,88 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H),

5,87 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,72 – 1,54 (m, 12H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (t, 2H), -0,13 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (89 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được làm lạnh trong bể nước đá và axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 64 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng với pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (63,2 mg, 0,09 mmol, 84%).

LC/MS (C₃₇H₄₄N₈O₃S₂) 713 [M+H]⁺; RT 1,48 (LCMS-V-B1)

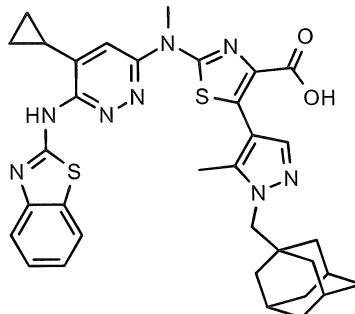
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,71 (br s + s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 5H), 1,72 - 1,56 (m, 12H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (63 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (18,5 mg, 0,44 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Cặn được nghiền với nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (11,5 mg, 0,02 mmol, 19%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₅H₄₁N₈O₃S₂: 685,2738, phát hiện 685,2753.

Ví dụ 53: axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-[(5-xyclopropyl-6-{{(2*Z*)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11d (149 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10a (96,3 mg, 0,27 mmol, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (93,4 mg, 0,68 mmol, 3 đương lượng) trong 5:2 tetrahydrofuran / nước (7 mL) được bổ sung vào [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (16,5 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng (130 mg, 0,16 mmol, 71%).

LC/MS (C₄₂H₅₄N₈O₃Si₂) 811 [M+H]⁺; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 – 1,92 (m, 3H), 1,71 – 1,54 (m, 12H), 1,21 – 1,13 (m, 5H), 1,12 – 1,07 (m, 2H), 0,90 (t, 3H), -0,13 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 78,9 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (138 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (104 mg, 0,15 mmol, 90%).

LC/MS ($C_{36}H_{40}N_8O_2S_2$) 681 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

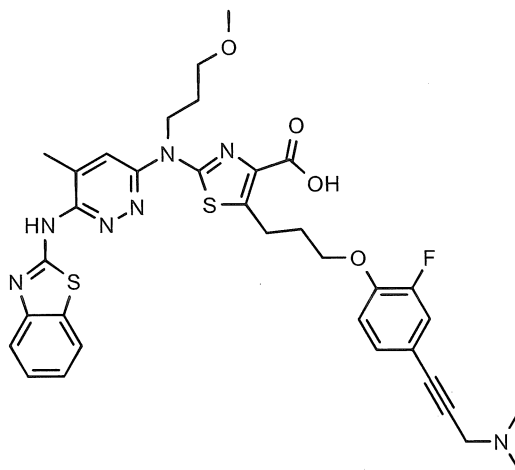
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 7,76 (br s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 3H), 1,72 – 1,53 (m, 12H), 1,20 – 1,12 (m, 5H), 1,07 – 1,00 (m, 2H).

Bước C: axit 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (104 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (32 mg, 0,76 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (83,5 mg, 0,13 mmol, 84%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{37}N_8O_2S_2$: 653,2475, phát hiện 653,2475.

Ví dụ 54: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



***Bước A: etyl 5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-
 {[2Z]-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-
 yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (140,6 mg, 0,12 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c (844 mg, 1,22 mmol, 1 đương lượng), rượu propargyl (0,28 mL, 4,86 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (1,02 mL, 7,3 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (46,4 mg, 0,24 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (671 mg, 1 mmol, 83%).

LC/MS (C₃₁H₄₀N₆O₅Si₂) 669 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

***Bước B: etyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-
 {[2Z]-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-
 yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (671 mg, 1 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (30 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (0,02 g, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được hút chân không và nạp

đầy nitơ (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro. Hỗn hợp được lắc trong 3,5 h sau đó lọc qua Xelit (10g) và được rửa bằng metanol. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (431 mg, 0,64 mmol, 64%).

LC/MS (C₃₁H₄₄N₆O₅Si₂) 673 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,96 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,80 (p, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước C: etyl 5-(3-iodopropyl)-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (431 mg, 0,64 mmol, 1 đương lượng) trong 4:1 dietyl ete / axetonitril (25 mL) được bổ sung imidazol (65,4 mg, 0,96 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (252 mg, 0,96 mmol, 1,5 đương lượng), và iot (244 mg, 0,96 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng 10% dung dịch nước natri thiosulfat, nước, và nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (378 mg, 0,48 mmol, 75%).

LC/MS (C₃₁H₄₃IN₆O₄Si₂) 783 [M+H]⁺; RT 1,78 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước D: etyl 5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 38,6 mg, 0,96 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6b (103 mg, 0,53 mmol, 1,1 đương lượng) trong dimetylformamit (8 mL). Sau 10 phút, phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C và dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (378 mg, 0,48 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (8 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 5 h. Phản ứng được làm dừng bằng nước, axit hóa bằng 2N dung dịch nước axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu (115 mg, 0,14 mmol, 28%).

LC/MS (C₄₂H₅₄FN₇O₅SiS₂) 848 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 9H), 2,13 (p, 2H), 1,97 (p, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước E: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}{3-metoxypopyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 99 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước D (115 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (32,2 mg, 0,04 mmol, 33%).

LC/MS (C₃₆H₄₀FN₇O₄S₂) 718 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40

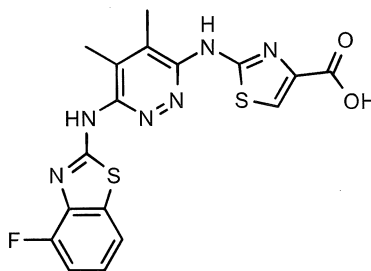
(s, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,17 – 2,10 (m, 2H), 1,97 (p, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước F: axit 2-([6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl]-(3-metoxypropyl)amino)-5-(3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy]propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (32,2 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (9,41 mg, 0,22 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền với nước sau đó ly tâm và dung môi được gạn. Toluene được bổ sung vào chất rắn còn lại và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm, ly tâm, và dung môi được gạn. Làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (29,6 mg, 0,04 mmol, 96%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₃₇FN₇O₄S₂: 690,2327, phát hiện 690,2318.

Ví dụ 55: axit 2-[[6-[(4-Flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimethylpyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: N-(6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl)-4-flo-1,3-benzothiazol-2-amin

158 mg 6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-amin (1 mmol, 1 đương lượng) và 232 mg 2-bromo-4-flo-1,3-benzothiazol (1 mmol, 1 đương lượng) trong 8 mL 1,4-dioxan được bổ sung 160 mg natri hydrua (60% khối lượng, 4 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm lạnh, phản ứng được làm dừng bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom và được làm khô được cô để tạo ra 311 mg (101%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₃H₁₁ClFN₄S: 309, phát hiện 309.

Bước B: etyl 2-[[6-[(4-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetyl-pyridazin-

3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

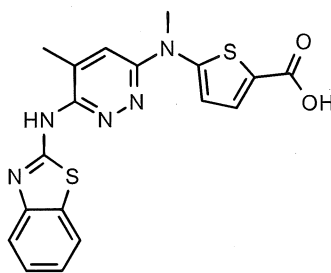
Hỗn hợp gồm 300 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,97 mmol, 1 đương lượng), 167 mg *ethyl 2-aminothiazol-4-carboxylat* (0,97 mmol, 1 đương lượng), 33 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036 mmol, 0,04 đương lượng), 53 mg *4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten* (0,092 mmol, 0,1 đương lượng) và 0,23 mL DIPEA (2 đương lượng) trong 8 mL 1,4-dioxan được khuấy ở 160°C trong bình phản ứng vi sóng trong 0,75 h. Sau khi làm lạnh, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo để tạo ra 110 mg (26%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,17 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,39/2,37 (s+s, 6H), 1,31 (t, 3H).

Bước C: axit 2-[[6-[(4-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetylpyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ *Bước B*, $\text{LiOH}\times\text{H}_2\text{O}$, nước và 1,4-dioxan được khuấy ở hồi lưu trong 9 h. Sau khi làm nguội và cô, 1 N HCl được bổ sung vào và kết tủa được lọc ra để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 417,0604, phát hiện: 417,0595.

Ví dụ 56: axit 5-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)thiophen-2-carboxylic***Bước A: tert-butyl N-[(tert-butoxy)carbonyl]-N-(6-clo-4-metylpyridazin-3-yl)carbammat***

Dung dịch chứa di-*tert*-butyl dicacbonat (5,7 g, 26,1 mmol, 3 đương lượng) trong diclometan (40 mL) được bổ sung 6-clo-4-metylpyridazin-3-amin (1,25 g, 8,71 mmol, 1 đương lượng) tiếp đó là 4-dimetylaminopyridin (53,2 mg, 0,44 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với 2:3 *ethyl axetat* / heptan

tạo ra chất rắn màu vàng. Nghiền với heptan (15 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng heptan (2 x 15 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (1,85 g, 5,38 mmol, 62%).

LC/MS ($C_{15}H_{22}ClN_3O_4$) 188 $[M-Boc-tBu+3H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, 1H), 2,27 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

Bước B: methyl 5-[(6-{bis[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-5-methylpyridazin-3-yl)amino]thiophen-2-carboxylat

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (107 mg, 0,12 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (800 mg, 2,33 mmol, 1 đương lượng), methyl 5-aminothiophen-2-carboxylat (439 mg, 2,79 mmol, 1,2 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (1,16 mL, 6,98 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (135 mg, 0,23 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra nguyên liệu mà được nghiền trong dietyl ete và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (442 mg, 0,95 mmol, 41%).

LC/MS ($C_{21}H_{28}N_4O_6S$) 465 $[M+H]^+$; RT 1,10 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,22 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,39 (s, 18H).

Bước C: methyl 5-[(6-{bis[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-5-methylpyridazin-3-yl)(methyl)amino]thiophen-2-carboxylat

Natri hydrua (phân tán 60%; 60,9 mg, 1,52 mmol, 1,6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (442 mg, 0,95 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL). Sau khi 15 phút, iodometan (0,12 mL, 1,9 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 h. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa bằng nước (x2) tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (295 mg, 0,62 mmol, 65%).

LC/MS (C₂₂H₃₀N₄O₆S) 479 [M+H]⁺; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,40 (s, 18H).

Bước D: metyl 5-[(6-amino-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]thiophen-2-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (343 mg, 0,72 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (8 mL) được làm lạnh trong bể nước đá sau đó axit trifloaxetic (2 mL, 26,8 mmol, 37 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không sau đó cặn được hòa tan trong metanol và được nạp lên hộp SCX-2 được điều hòa bằng metanol (5 g). Hộp này được rửa bằng metanol, sau đó tách rửa với 3,5N amoniac metanolic. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn thu được nghiền với dietyl ete và lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (142 mg, 0,51 mmol, 71%).

LC/MS (C₁₂H₁₄N₄O₂S) 279 [M+H]⁺; RT 0,67 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Bước E: metyl 5-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]thiophen-2-carboxylat

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (23,4 mg, 0,03 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước D (142 mg, 0,51 mmol, 1 đương lượng), 2-bromo-1,3-benzothiazol (131 mg, 0,61 mmol, 1,2 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,25 mL, 1,53 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (29,5 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (158 mg, 0,38 mmol, 75%).

LC/MS (C₁₉H₁₇N₅O₂S₂) 412 [M+H]⁺; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

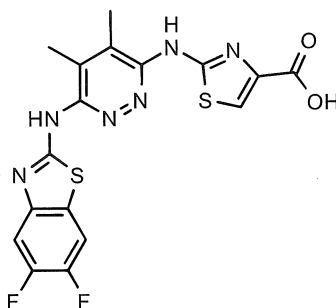
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 3H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 6,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Bước F: axit 5-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)thiophen-2-carboxylic

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước E (158 mg, 0,38 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (161 mg, 3,84 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và huyền phù thu được được ly tâm, được gạn, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (90,5 mg, 0,23 mmol, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₁₈H₁₄N₅O₂S₂: 396,0594, phát hiện 396,0576.

Ví dụ 57: axit 2-[[6-[(5,6-Diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetylpyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: N-(6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl)-5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-amin

158 mg 6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-amin (1 mmol, 1 đương lượng) và 250 mg 2-bromo-5,6-diflo-1,3-benzothiazol (1 mmol, 1 đương lượng) trong 8 mL 1,4-dioxan được bổ sung 160 mg natri hydrua (60% khối lượng, 4 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm lạnh, phản ứng được làm dừng bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom và được làm khô được cô để tạo ra 300 mg (92%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₃H₁₀ClF₂N₄S: 327, phát hiện 327.

Bước B: etyl 2-[[6-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetylpyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 300 mg sản phẩm từ Bước A (0,9 mmol, 1 đương lượng), 155 mg

ethyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (0,9 mmol, 1 đương lượng), 33 mg Pd₂(dba)₃ (0,036 mmol, 0,04 đương lượng), 53 mg 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (0,092 mmol, 0,1 đương lượng) và 0,23 mL DIPEA (2 đương lượng) trong 8 mL 1,4-dioxan được khuấy ở 200°C trong bình phản ứng vi sóng trong 1 h. Sau khi làm lạnh, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo để tạo ra 110 mg (26%) sản phẩm mong muốn.

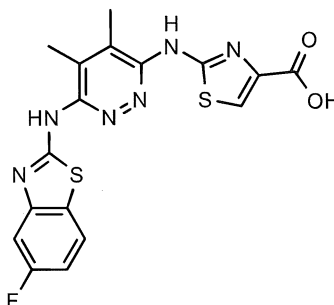
LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₉H₁₇F₂N₆O₂S₂: 463, phát hiện 463.

Bước C: axit 2-[[6-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ *Bước B*, LiOH×H₂O, nước và 1,4-dioxan được khuấy ở hồi lưu trong 9 h. Sau khi làm lạnh, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₇H₁₃F₂N₆O₂S₂: 435,0509, phát hiện: 435,0506.

Ví dụ 58: axit 2-[[6-[(5-Flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: N-(6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl)-5-flo-1,3-benzothiazol-2-amin

158 mg 6-clo-4,5-dimetyl-pyridazin-3-amin (1 mmol, 1 đương lượng) và 348 mg 2-bromo-5-flo-1,3-benzothiazol (1,5 mmol, 1,5 đương lượng) trong 20 mL 1,4-dioxan được bổ sung 160 mg natri hydrua (60% khối lượng, 4 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm lạnh, phản ứng được làm dừng bằng 2 mL EtOH, cô, và được xử lý bằng 20 mL nước. Chất rắn kết tủa được lọc ra để tạo ra 300 mg (97%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (dd, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,00 (td, 1

H), 2,34 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (125 MHz DMSO- d_6) δ ppm 162,2, 161,9, 154,1, 152,0, 145,5, 137,4, 131,1, 125,8, 123,3, 110,6, 103,5, 15,7, 13,3; LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClFN}_4\text{S}$: 309,8, phát hiện: 309 và 307 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Bước B: etyl 2-[[6-[(5-flu-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 300 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,97 mmol, 1 đương lượng), 167 mg etyl 2-aminothiazol-4-carboxylat (0,97 mmol, 1 đương lượng), 36 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,039 mmol, 0,04 đương lượng), 56 mg 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanten (0,097 mmol, 0,1 đương lượng) và 0,34 mL DIPEA (2 đương lượng) trong 10 mL 1,4-dioxan được khuấy ở 200°C trong bình phản ứng vi sóng trong 1 h. Sau khi làm lạnh, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo để tạo ra 150 mg (35%) sản phẩm mong muốn.

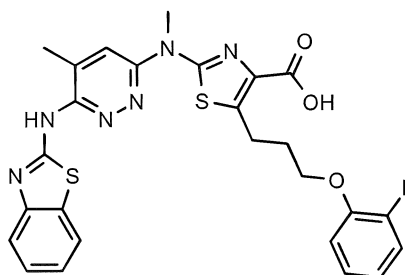
LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 445,5, phát hiện: 445 và 443 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Bước C: axit 2-[[6-[(5-flu-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4,5-dimetyl-pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm 150 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,338 mmol, 1 đương lượng), 28 mg $\text{LiOH}\times\text{H}_2\text{O}$ (0,67 mmol, 2 đương lượng), và 10 giọt nước trong 10 mL 1,4-dioxan được khuấy ở hồi lưu trong 3 h. Sau khi làm nguội và cô, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo để tạo ra 112 mg (79%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 417,0604, phát hiện: 417,0598.

Ví dụ 59: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 19,5 mg, 0,49 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-flophenol (0,03 mL, 0,29 mmol, 1,2 đương lượng) trong dimetylformamit (4 mL). Sau khi 15 phút phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C và dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5g (177 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (3 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 18 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước, axit hóa bằng 2N dung dịch nước axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu be (144 mg, 0,2 mmol, 83%).

LC/MS (C₃₄H₄₁FN₆O₄Si₂) 709 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,08 (m, 4H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-{{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}}(metyl)amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 66 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (144 mg, 0,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (71 mg, 0,12 mmol, 61%).

LC/MS (C₂₈H₂₇FN₆O₃S₂) 579 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

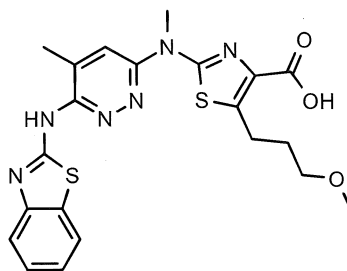
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 – 7,08 (m, 4H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (71 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (25,7 mg, 0,61 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền trong nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được nghiền thêm trong dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (49 mg, 0,09 mmol, 73%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 551,1330, phát hiện 551,1335.

Ví dụ 60: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(3-metoxypopyl-1-yn-1-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (36,4 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), metyl propargyl ete (0,06 mL, 0,76 mmol, 2,4 đương lượng), trietylamin (0,26 mL, 1,88 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (12 mg, 0,06 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (5 mL) dưới khí quyển nito

và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (78 mg, 0,12 mmol, 40%).

LC/MS (C₂₉H₃₆N₆O₄Si₂) 625 [M+H]⁺; RT 1,56 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 10,7, 5,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(3-metoxypropyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (78 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (8 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (2,83 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua Xelit (2,5g), tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng (56,1 mg, 0,09 mmol, 71%).

LC/MS (C₂₉H₄₀N₆O₄Si₂) 629 [M+H]⁺; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,189 – 3,09 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,86 (p, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: etyl 2-{{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}}(metyl)amino)-5-(3-metoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 150 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (56 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng

được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (40 mg, 0,08 mmol, 90%).

LC/MS ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

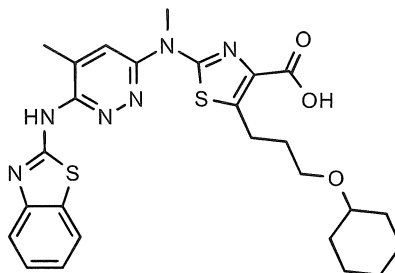
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (40 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (16,8 mg, 0,4 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, cô trong chân không, nghiền với nước và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (4 mL) sau đó axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 0,5 mL) được bổ sung vào. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h sau đó ly tâm và dung môi được loại bỏ bằng cách gạn. Chất rắn được rửa bằng 1,4-dioxan (2 x 2 mL) sau đó ly tâm lần nữa và dung môi được loại bỏ bằng cách gạn. Cuối cùng, chất rắn được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (28,4 mg, 0,06 mmol, 75%) [ở dạng muối của axit clohydric].

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471,1268, phát hiện 471,1271.

Ví dụ 61: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-(xyclohexyloxy)prop-1-yn-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)}-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (36,4 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), (prop-2-yn-1-yloxy)xyclohexan (120 mg, 0,86 mmol, 2,76 đương lượng), trietylamin (0,26 mL, 1,88 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (12 mg, 0,06 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (6 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước (x2) tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 70% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (50 mg, 0,07 mmol, 23%).

LC/MS (C₃₄H₄₄N₆O₄Si₂) 693 [M+H]⁺; RT 1,66 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,57 – 3,49 (m, 1H), 2,48 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 4H), 0,92 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)}-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (50 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (6 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (21,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3), sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc

trong 18 h. Phản ứng được lọc qua Xelit (2,5 g), tách rửa với etyl axetat và metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh không màu (42,2 mg, 0,06 mmol, 84%).

LC/MS (C₃₄H₄₈N₆O₄Si₂) 697 [M+H]⁺; RT 1,71 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,45 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,90 – 1,79 (m, 4H), 1,72 – 1,62 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 5H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit trifloaxetic (0,6 mL, 8,06 mmol, 134 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (42 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (19,6 mg, 0,03 mmol, 57%).

LC/MS (C₂₈H₃₄N₆O₃S₂) 567 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,085 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 4H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,29 - 1,15 (m, 4H).

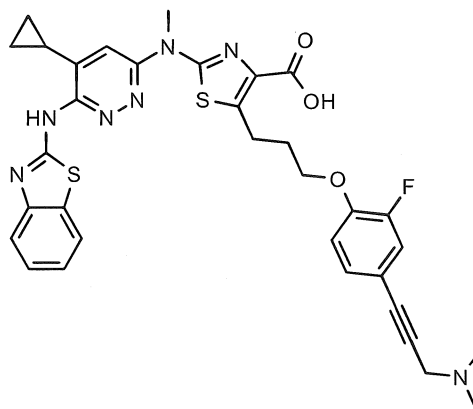
Bước D: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (19,6 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (7,26 mg, 0,17 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 6,5 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới

chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (11 mg, 0,02 mmol, 59%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₆H₃₁N₆O₃S₂: 539,1894, phát hiện 539,1895.

Ví dụ 62: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(5-xyclopropyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (422 mg, 0,36 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11d (2,42 g, 3,65 mmol, 1 đương lượng), rượu propargyl (0,86 mL, 14,6 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (3,04 mL, 21,9 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (139 mg, 0,72 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (50 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (0,91 g, 1,43 mmol, 39%).

LC/MS (C₃₀H₃₆N₆O₄Si₂) 637 [M+H]⁺; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (td, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,00 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,43 (t, 1H), 4,39 (d, J = 5,9, 0,8 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H),

2,72 - 2,62 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 - 1,12 (m, 2H), 1,12 - 1,06 (m, 2H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: *ethyl 2-[(5-xyclopropyl-6-[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (913 mg, 1,43 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (40 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (32,6 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc trong 3,5 h. Phản ứng được lọc qua Xelit (10 g), tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 70% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (762 mg, 1,19 mmol, 83%).

LC/MS (C₃₀H₄₀N₆O₄SiS₂) 641 [M+H]⁺; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,56 (t, J = 5,1, 3,1 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 1,79 (p, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: *ethyl 2-[(5-xyclopropyl-6-[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(3-iodopropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (762 mg, 1,19 mmol, 1 đương lượng) trong 10:3 dietyl ete / axetonitril (26 mL) được bổ sung imidazol (122 mg, 1,78 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (468 mg, 1,78 mmol, 1,5 đương lượng) và iot (453 mg, 1,78 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng 10% dung dịch nước natri thiosulfat tiếp đó là nước sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (613 mg, 0,82 mmol, 69%).

LC/MS (C₃₀H₃₉IN₆O₃SiS₂) 751 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,38 – 3,29 (m, 2H), 3,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,14 (p, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 1,10 – 1,04 (m, 2H), 0,95 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước D: etyl 2-[(5-xyclopropyl-6-[(2Z)-3-{2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydroxua (60% trong dầu khoáng; 65,3 mg, 1,63 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6b (189 mg, 0,98 mmol, 1,2 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL). Sau 10 phút, phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C và dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (613 mg, 0,82 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 3,5 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước, axit hóa bằng 2N dung dịch nước axit clohydric và được chiết bằng diclometan (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (phương pháp HPLC-V-A1) để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (283 mg, 0,35 mmol, 43%).

LC/MS (C₄₁H₅₀FN₇O₄Si₂) 816 [M+H]⁺; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,11 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,10 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 – 1,11 (m, 2H), 1,10 – 1,02 (m, 2H), 0,89 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước E: etyl 2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (4 mL, 53,7 mmol, 155 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước D (283 mg, 0,35 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng

được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (56,5 mg, 0,08 mmol, 24%).

LC/MS ($C_{35}H_{36}FN_7O_3S_2$) 686 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

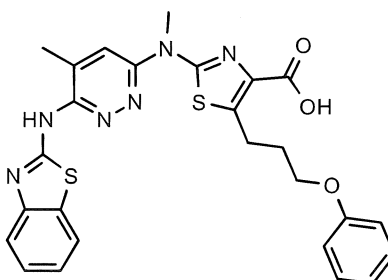
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,27 – 7,10 (m, 4H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,13 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,20 – 1,10 (m, 2H), 1,06 – 0,99 (m, 2H).

Bước F: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (56,5 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (17,3 mg, 0,41 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 6,5 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (46,5 mg, 0,07 mmol, 86%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658,2065, phát hiện 658,2070.

Ví dụ 63: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (85,2 mg, 0,08 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (469 mg, 0,74 mmol, 1 đương lượng), phenyl propargyl ete (0,38 mL, 2,96 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (0,62 mL, 4,42 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (28,1 mg, 0,14 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (12 mL) dưới khí quyển nito và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu (296 mg, 0,43 mmol, 58%).

LC/MS (C₃₄H₃₈N₆O₄Si₂) 687 [M+H]⁺; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 9,2, 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 7,00 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (296 mg, 0,43 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (10 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (9,78 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nito. Bình này được hút chân không và nạp đầy nito (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc qua đêm. Phản ứng được lọc qua Xelit (2,5 g), tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (148 mg, 0,21 mmol, 50%).

LC/MS (C₃₄H₄₂N₆O₄Si₂) 691 [M+H]⁺; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,05 – 6,88 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,26

(q, 2H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, H), 3,73 (t, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,11 (p, 1H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 3 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (148 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (46,7 mg, 0,08 mmol, 39%).

LC/MS (C₂₈H₂₈N₆O₃S₂) 561 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

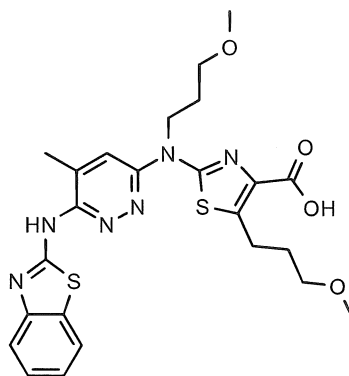
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (br s, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 3H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 – 1,99 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (46,7 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (17,5 mg, 0,42 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 6 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền trong nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (28,7 mg, 0,05 mmol, 65%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₆H₂₃N₆O₃S₂: 531,1279, phát hiện 531,1285.

Ví dụ 64: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(3-metoxypopyl)amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



***Bước A: etyl 5-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-
 {[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-
 yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (83,3 mg, 0,08 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c (500 mg, 0,72 mmol, 1 đương lượng), metyl propargyl ete (0,24 mL, 2,88 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (0,6 mL, 4,32 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (27,5 mg, 0,14 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) dưới khí quyển nito và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 80% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (337 mg, 0,49 mmol, 68%).

LC/MS (C₃₂H₄₂N₆O₅Si₂) 683 [M+H]⁺; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,26 (dt, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,51 – 4,44 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,48 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,99 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

***Bước B: etyl 5-(3-metoxypropyl)-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-
 {[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-
 yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (337 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (10 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (11,2 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nito. Bình này được hút chân không và

nạp đầy nitơ (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc qua đêm. Phản ứng được lọc qua Xelit (2,5 g), tách rửa với etyl axetat sau đó metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 3% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (286 mg, 0,42 mmol, 84%).

LC/MS (C₃₂H₄₆N₆O₅Si₂) 687 [M+H]⁺; RT 1,58 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,16 – 3,09 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 5 mL, 20 mmol, 48 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (286 mg, 0,42 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (162 mg, 0,29 mmol, 70%).

LC/MS (C₂₆H₃₂N₆O₄S₂) 557 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

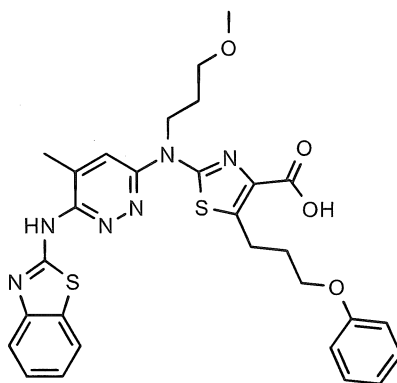
Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-(3-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (162 mg, 0,29 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (60,9 mg, 1,45 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 7 h. Phản ứng được để nguội

đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không sau đó được hòa tan trong nước, axit hóa bằng 2N dung dịch nước axit clohydric và làm bay hơi lại. Cặn được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (87,8 mg, 0,17 mmol, 57%) [ở dạng muối của axit clohydric].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₄H₂₉N₆O₄S₂: 529,1686, phát hiện 529,1685.

Ví dụ 65: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[(2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (83,3 mg, 0,08 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c (500 mg, 0,72 mmol, 1 đương lượng), phenyl propargyl ete (0,36 mL, 2,88 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (0,6 mL, 4,32 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (27,5 mg, 0,14 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu (356 mg, 0,48 mmol, 66%).

LC/MS (C₃₇H₄₄N₆O₅Si₂) 745 [M+H]⁺; RT 1,67 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 7,00 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (q, J =

7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (p, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (356 mg, 0,48 mmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (5 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (10,8 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nito. Bình này được hút chân không và nạp đầy nito (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắ qua đêm. Phản ứng được lọc qua Xelit (2,5 g), tách rửa với etyl axetat và metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (286 mg, 0,38 mmol, 80%).

LC/MS (C₃₇H₄₈N₆O₅Si₂) 749 [M+H]⁺; RT 1,66 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,98 – 6,88 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1, 5,2 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: *etyl 2-([6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](3-metoxypropyl)amino)-5-(3-phenoxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit clohydric (4 M trong 1,4-dioxan; 5 mL, 20 mmol, 52 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (286 mg, 0,38 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (145 mg, 0,23 mmol, 62%).

LC/MS (C₃₁H₃₄N₆O₄S₂) 619 [M+H]⁺; RT 1,40 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,68 (br s + s, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,89 (m,

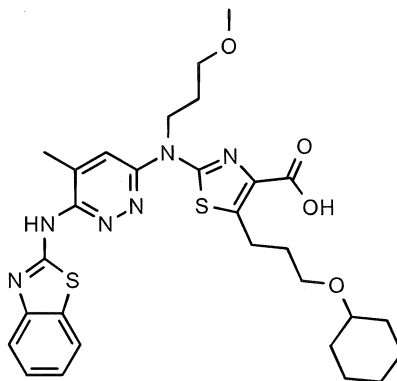
3H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 – 3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-(3-phenoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (145 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (49,3 mg, 1,17 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 7 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không, nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (90,6 mg, 0,15 mmol, 65%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₃₁N₆O₄S₂: 591,1843, phát hiện 591,1843.

Ví dụ 66: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-(xyclohexyloxy)prop-1-yn-1-yl]-2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (83,3 mg, 0,08 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c (500 mg, 0,72 mmol, 1 đương lượng), (prop-2-yn-1-yloxy)xyclohexan (400 mg, 2,88 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (0,60 mL, 4,32 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodua (27,5 mg, 0,14 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động

(CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 70% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (330 mg, 0,44 mmol, 61%).

LC/MS (C₃₇H₅₀N₆O₅Si₂) 751 [M+H]⁺; RT 1,81 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,98 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 7H), 0,92 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: *etyl 5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-2-[(3-metoxypropyl)(5-metyl-6-
{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-
yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (330 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (10 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (9,98 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc qua đêm. Phản ứng được lọc qua Xelit (2,5 g), tách rửa với etyl axetat và metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (272 mg, 0,36 mmol, 82%).

LC/MS (C₃₇H₅₄N₆O₅Si₂) 755 [M+H]⁺; RT 1,79 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,27 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,23 – 3,19 (m, 1H), 3,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,97 (p, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 5H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 – 1,14 (m, 4H), 0,92 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(3-metoxypropyl)amino)-5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit clohydric (4 M trong 1,4-dioxan; 4 mL, 16 mmol, 45 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (272 mg, 0,36 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm.

Phản ứng được cho phân bố giữa ethyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (120 mg, 0,19 mmol, 53%).

LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_4S_2$) 625 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

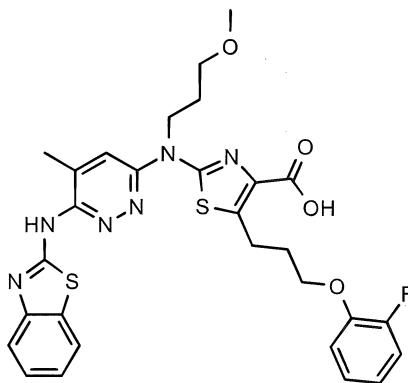
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,45 (dt, $J = 9,9, 6,1$ Hz, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 3,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,97 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 4H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,29 – 1,16 (m, 4H).

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-[3-(xyclohexyloxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (120 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (40,3 mg, 0,96 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không, nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (98 mg, 0,16 mmol, 86%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{29}H_{37}N_6O_4S_2$: 597,2312, phát hiện 597,2314.

Ví dụ 67: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



***Bước A: etyl 5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-
 {[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-
 yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (83,3 mg, 0,08 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11c (500 mg, 0,72 mmol, 1 đương lượng), rượu propargyl (0,16 mL, 2,88 mmol, 4 đương lượng), trietylamin (0,60 mL, 4,32 mmol, 6 đương lượng) và đồng(I) iodia (27,5 mg, 0,14 mmol, 0,2 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (362 mg, 0,54 mmol, 75%).

LC/MS (C₃₁H₄₀N₆O₅Si₂) 669 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,99 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

***Bước B: etyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-
 {[(2Z)-3-[[2-
 (trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-
 yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước A (362 mg, 0,54 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 etyl axetat / metanol (10 mL) được bổ sung vào bình chứa platin (IV) oxit (12,3 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ. Bình này được hút chân không và nạp đầy nitơ (x3) sau đó được hút chân không và được đặt dưới khí quyển hydro và lắc qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua Xelit (2,5 g), tách rửa với metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 80% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (230 mg, 0,34 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₁H₄₄N₆O₅Si₂) 673 [M+H]⁺; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (dd, $J = 8,5, 7,5$ Hz, 2H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,96 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,92 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước C: *etyl 5-(3-iodopropyl)-2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (230 mg, 0,34 mmol, 1 đương lượng) trong 3:1 dietyl ete / axetonitril (16 mL) được bổ sung imidazol (34,9 mg, 0,51 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (135 mg, 0,51 mmol, 1,5 đương lượng) và iot (130 mg, 0,51 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng 10% dung dịch nước natri thiosulfat tiếp đó là nước sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (129 mg, 0,16 mmol, 48%).

LC/MS ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{IN}_6\text{O}_4\text{SiS}_2$) 783 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,63 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,26 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,40 – 3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,02 – 1,95 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,92 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước D: *etyl 5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-2-[(3-metoxypopyl)(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 13,2 mg, 0,33 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-flophenol (0,02 mL, 0,2 mmol, 1,2 đương lượng) trong dimetylformamit (3 mL). Sau khi 15 phút hỗn hợp được làm lạnh xuống 0 °C và dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (129 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong

dimethylformamit (3 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước, axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 2N, và được chiết bằng etyl axetat (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu kem (75,6 mg, 0,1 mmol, 60%).

LC/MS (C₃₇H₄₇FN₆O₅Si₂) 767 [M+H]⁺; RT 1,61 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,07 (m, 4H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,97 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước E: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 1 mL, 4 mmol, 40,6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước D (75,6 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (36,2 mg, 0,06 mmol, 58%).

LC/MS (C₃₁H₃₃FN₆O₄S₂) 637 [M+H]⁺; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

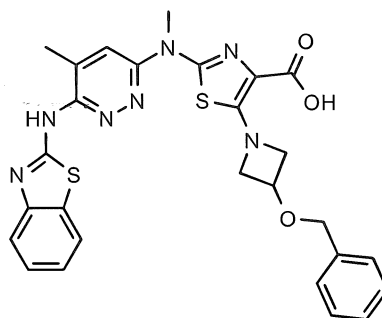
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7,92 (br s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 – 7,08 (m, 4H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 4,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,22 – 2,06 (m, 2H), 1,97 (p, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước F: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-metoxypopyl)amino)-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (36,2 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (11,9 mg, 0,28 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (19,5 mg, 0,03 mmol, 56%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₃₀FN₆O₄S₂: 609,1749, phát hiện 609,1753.

Ví dụ 68: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[3-(benzyloxy)azetidín-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-(benzyloxy)azetidín-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (500 mg, 0,79 mmol, 1 đương lượng), 3-(benzyloxy)azetidín hydroclorua (314 mg, 1,57 mmol, 2 đương lượng), xesi cacbonat (769 mg, 2,36 mmol, 3 đương lượng), và 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp được phun rửa bằng nito (10 phút) trước khi bổ sung Xantphos Pd G3 (74,7 mg, 0,08 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 140 °C trong 2 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (380 mg, 0,53 mmol, 67%).

LC/MS (C₃₅H₄₃N₇O₄Si₂) 718 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 4,32 (ddd, $J = 8,9, 6,3, 1,2$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(benzyloxy)azetidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 96,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (100 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (48 mg, 0,08 mmol, 59%).

LC/MS ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$) 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

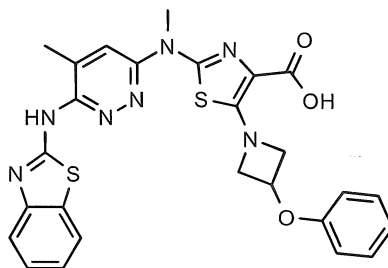
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,44 – 7,28 (m, 6H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 2H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(benzyloxy)azetidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (48 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (17,1 mg, 0,41 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền trong nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (33,2 mg, 0,06 mmol, 73%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 560,1533, phát hiện 560,1531.

Ví dụ 69: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng), 3-phenoxy-azetidin hydroclorua (58,4 mg, 0,31 mmol, 2 đương lượng), xesi cacbonat (154 mg, 0,47 mmol, 3 đương lượng), và 1,4-dioxan (4 mL). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) và rac-BINAP Pd G3 (15,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 24 h. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (55,7 mg, 0,08 mmol, 50%).

LC/MS (C₃₄H₄₁N₇O₄Si₂) 704 [M+H]⁺; RT 1,60 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 7,00 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 5,85 (s, 2H), 5,16 (tt, J = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-phenoxyazetidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 170 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (55,7 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng

được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (20,4 mg, 0,04 mmol, 45%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_3S_2$) 574 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

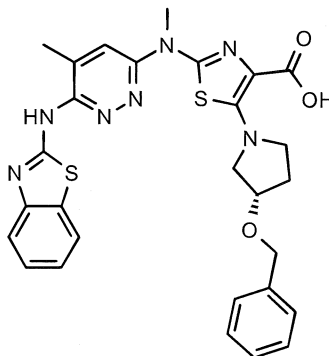
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (br s, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (tt, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,91 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 2H), 5,16 (tt, $J = 6,5, 3,7$ Hz, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 2H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-phenoxyazetidín-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (20 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (7,31 mg, 0,17 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, cô trong chân không, nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (11,2 mg, 0,02 mmol, 59%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{26}H_{24}N_7O_3S_2$: 546,1377, phát hiện 546,1381.

Ví dụ 70: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3S)-3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[(3S)-3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino)pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ được làm khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), (*S*)-3-benzyloxy-pyrrolidin hydroclorua (135 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng), xesi cacbonat (308 mg, 0,94 mmol, 3 đương lượng), và 1,4-dioxan (8 mL). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung rac-BINAP Pd G3 (15,6 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 24 h. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (113 mg, 0,15 mmol, 49%).

LC/MS (C₃₆H₄₅N₇O₄Si₂) 732 [M+H]⁺; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 4,30 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 – 3,52 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3*S*)-3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 4 mL, 16 mmol, 104 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (113 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 40 °C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (83 mg, 0,14 mmol, 89%).

LC/MS (C₃₀H₃₁N₇O₃S₂) 602 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

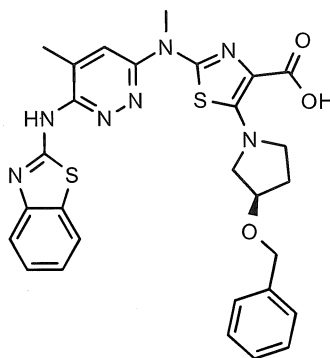
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 7,21 (s, 2H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 11,4, 4,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 – 2,05 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3S)-3-(benzyloxy)pyrolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (83 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (28,9 mg, 0,69 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không, nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (65,6 mg, 0,11 mmol, 83%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₈H₂₈N₇O₃S₂: 574,1690, phát hiện 574,1687.

Ví dụ 71: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3R)-3-(benzyloxy)pyrolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[(3R)-3-(benzyloxy)pyrolidin-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimethylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), (R)-3-benzyloxy-pyrolidin hydroclorua (135 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng), xesi cacbonat (308 mg, 0,94 mmol, 3 đương lượng), và 1,4-dioxan (8 mL). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung rac-BINAP Pd G3 (31,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 24 h. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (101 mg, 0,14 mmol, 44%).

LC/MS (C₃₆H₄₅N₇O₄Si₂) 732 [M+H]⁺; RT 1,55 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,60 – 4,47 (m, 2H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,22 – 2,09 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[(3R)-3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 4 mL, 16 mmol, 117 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (101 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 40 °C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (80 mg, 0,13 mmol, 97%).

LC/MS (C₃₀H₃₁N₇O₃S₂) 602 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

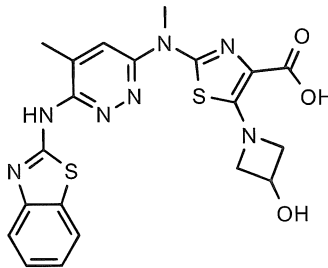
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,42 – 7,11 (m, 7H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,42 (td, J = 9,3, 8,7, 3,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[(3R)-3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (80 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (28 mg, 0,67 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không, nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (50,1 mg, 0,09 mmol, 65%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₈H₂₈N₇O₃S₂: 574,1690, phát hiện 574,1723.

Ví dụ 72: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-hydroxyazetidín-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-hydroxyazetidín-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ 68, Bước B (94,2 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được làm lạnh xuống $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ và bo triclorea (1M trong diclometan; 0,48 mL, 0,48 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp được giữ ở $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 1 h, sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó được chiết bằng diclometan (x2) tiếp đó là 3:1 diclometan / isopropanol, và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (13,4 mg, 0,03 mmol, 17%).

LC/MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

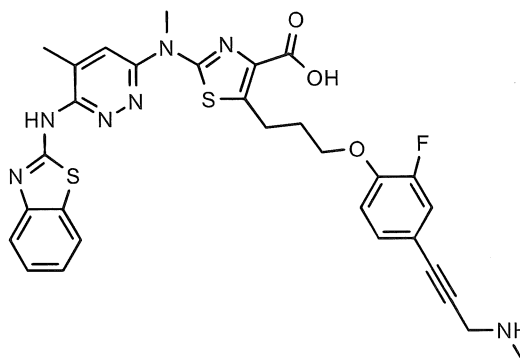
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,55 (h, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-hydroxyazetidín-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (13,4 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (5,65 mg, 0,13 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (8,1 mg, 0,02 mmol, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₀H₂₀N₇O₃S₂: 470,1064, phát hiện 470,1072.

Ví dụ 73: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{2-flu-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{2-flu-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (20 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5j, Bước A (1,5 g, 1,71 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (60 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm lạnh xuống 0 °C sau đó được bazơ hóa bằng cách bổ sung 2N dung dịch nước natri hydroxit, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (361 mg, 0,56 mmol, 33%).

LC/MS (C₃₂H₃₂FN₇O₃S₂) 646 [M+H]⁺; RT 1,98 (LCMS-V-C)

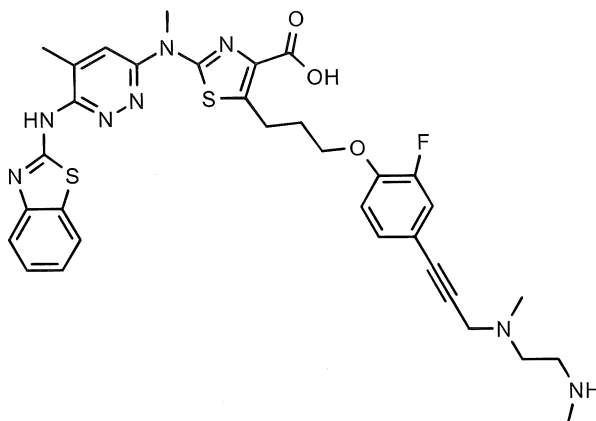
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,11 (m, 4H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,27 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (361 mg, 0,56 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (352 mg, 8,39 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được nghiền với nước, lọc, rửa bằng nước sau đó dietyl ete, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (286 mg, 0,46 mmol, 83%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₀H₂₉FN₇O₃S₂: 618,1752, phát hiện 618,1767.

Ví dụ 74: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-{metyl[2-(metylamino)etyl]amino}prop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-(4-{3-[(2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino)etyl](metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5j (523 mg, 0,67 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (30 mL) được bổ sung N-Boc-(metylamino)axetaldehyt (234 mg, 1,35 mmol, 2 đương lượng), natri triaxetoxyborohydrua (343 mg, 1,62 mmol, 2,4 đương lượng) và axit axetic băng (50 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường

trong 6 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (705 mg, 0,76 mmol, > 100%).

LC/MS (C₄₆H₆₁N₈O₆FSiS₂) 933 [M+H]⁺; RT 1,39 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,12 (m, 4H), 5,87 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-{metyl[2-(metylamino)etyl]amino}prop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit trifloaxetic (5 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (705 mg, 0,76 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 12 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm lạnh xuống 0 °C và được bazơ hóa bằng cách bổ sung 2N dung dịch nước natri hydroxit, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien diclometan trên 20% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (123 mg, 0,17 mmol, 22%).

LC/MS (C₃₅H₃₉FN₈O₃S₂) 703 [M+H]⁺; RT 2,07 (LCMS-V-C)

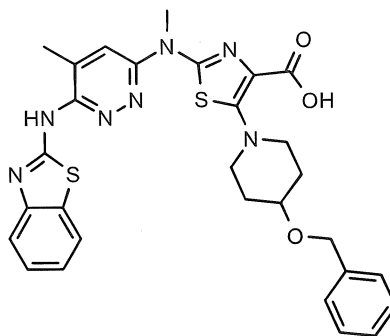
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (dd, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 6,7, 5,2 Hz, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-{metyl[2-(metylamino)etyl]amino}prop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (123 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (110 mg, 2,62 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 9; amoni format) trong nước (pH 9; amoni format) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (75,8 mg, 0,11 mmol, 64%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₃₆FN₈O₃S₂: 675,2330, phát hiện 675,2331.

Ví dụ 75: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 27,2 mg, 0,68 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3za (213 mg, 0,57 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (92,5 mg, 0,57 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat / *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (101 mg, 0,2 mmol, 35%).

LC/MS (C₂₄H₂₈ClN₅O₃S) 502 [M+H]⁺; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 – 3,56 (m,

1H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,02 (td, J = 10,1, 8,7, 3,0 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (101 mg, 0,2 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (36,2 mg, 0,24 mmol, 1,2 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,6 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (11,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9,19 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình kín ở 150 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (31,2 mg, 0,05 mmol, 25%).

LC/MS (C₃₁H₃₃N₇O₃S₂) 616 [M+H]⁺; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

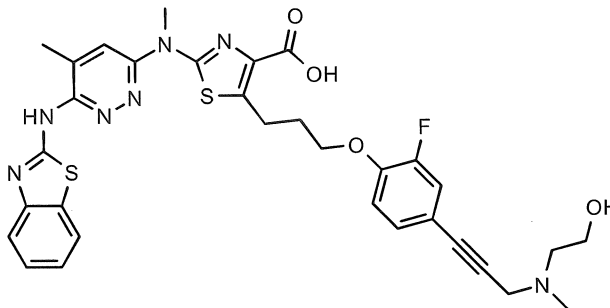
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (br s + s, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (31,2 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (10,6 mg, 0,25 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (12,2 mg, 0,02 mmol, 41%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₃₀N₇O₃S₂: 588,1846, phát hiện 588,1854.

Ví dụ 76: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flo-4-{3-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(3-{4-[3-({2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}(metyl)amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2*Z*)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5j (747 mg, 0,96 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (50 mL) được bổ sung vào (*tert*-butyldimetylsilyloxy)axetaldehyt (367 μ L, 1,93 mmol, 2 đương lượng), tiếp đó là natri triaxetoxylborohydrat (612 mg, 2,89 mmol, 3 đương lượng) và axit axetic băng (50 μ L) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu trong (907 mg, 0,96 mmol, 100%).

LC/MS (C₄₆H₆₄FN₇O₅Si₂S₂) 934 [M+H]⁺; RT 1,47 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,62 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,04 (s, 9H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flo-4-{3-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (13 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (907 mg, 0,97 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (40 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 9 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm lạnh xuống 0 °C và được bazơ hóa bằng cách bổ sung 2N dung dịch nước natri hydroxit, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (95 mg, 0,14 mmol, 14%).

LC/MS (C₃₄H₃₆FN₇O₄S₂) 690 [M+H]⁺; RT 1,98 (LCMS-V-C)

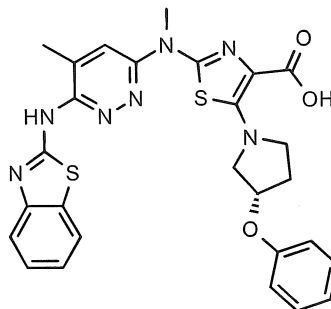
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,29 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,47 – 3,43 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flo-4-{3-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (95 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (57,8 mg, 1,38 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 6 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 9; amoni axetat) trong nước (pH 9; amoni axetat) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (61,8 mg, 0,09 mmol, 67%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₃FN₇O₄S₂: 662,2014, phát hiện 662,2035.

Ví dụ 77: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3S)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-[(methyl(5-methyl-6-((2Z)-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-ylidene)amino)pyridazin-3-yl)amino]-5-[(3S)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), (3S)-3-phenoxyprolidin hydroclorua (0,09 mL, 0,63 mmol, 2 đương lượng), xesi cacbonat (308 mg, 0,94 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (8 mL). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó rac-BINAP Pd G3 (31,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 6 h. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (184 mg, 0,26 mmol, 81%).

LC/MS (C₃₅H₄₃N₇O₄Si₂) 718 [M+H]⁺; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 4H), 7,01 - 6,91 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 5,18 – 5,13 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,49 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,25 – 2,15 (m 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước B: ethyl 2-((6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl)(methylamino)-5-[(3S)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 3 mL, 12 mmol, 47 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (184 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (7 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa sau

đó là nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với 5 – 95% axetonitril (pH4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (55,8 mg, 0,09 mmol, 37%).

LC/MS (C₂₉H₂₉N₇O₃S₂) 588 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

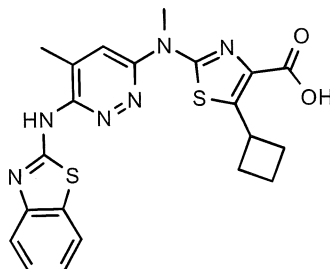
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (br s, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 3H), 5,18 – 5,13 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 3,48 (td, J = 9,2, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3S)-3-phenoxyprolin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (55,8 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (19,9 mg, 0,47 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, cô trong chân không, và cặn được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (38,5 mg, 0,07 mmol, 72%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₇H₂₆N₇O₃S₂: 560,1533, phát hiện 560,1541.

Ví dụ 78: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-cyclobutyl-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-cyclobutyl-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimethylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino)}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (500 mg, 0,79 mmol, 1 đương lượng) và đồng(I) iodua (300 mg, 1,57 mmol, 2 đương lượng) và bình được hút chân không và xối rửa bằng nitơ (x3) và sau đó dimethylacetamid (15 mL) được bổ sung vào. Xyclobutyl kẽm bromua (0,5M trong tetrahydrofuran; 9,44 mL, 4,72 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần và phản ứng khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan, sau đó làm dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa tạo ra kết tủa. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 5 phút, sau đó lọc qua đệm Xelit được làm ướt bằng diclometan, và tách rửa bằng diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Các lớp được tách và pha chứa nước được chiết bằng diclometan (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột/thủy tinh màu vàng nhạt (313 mg, 0,51 mmol, 65%).

LC/MS (C₂₉H₃₈N₆O₃SiS₂) 611 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B2)

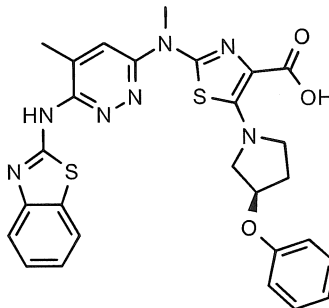
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dt, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,21 (ddd, J = 7,6, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,51 – 4,28 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 – 3,67 (m, 2H), 2,62 – 2,47 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 2,15 – 1,83 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 – 0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-xyclobutyl-1,3-thiazol-4-carboxylic

Axit trifloaxetic (5,04 mL, 65,8 mmol, 130 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (309 mg, 0,51 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cô trong chân không. 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung vào kết hợp với khuấy để tạo ra huyền phù đặc màu trắng nhò, mà được bổ sung vào 1N dung dịch nước natri hydroxit (5 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 20 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó lọc qua đệm xelit, tách rửa bằng nước sau đó dioxan và cô trong chân không. Cặn được cho phân bố giữa cloroform và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Chất rắn nguyên liệu được nghiền trong dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (98,5 mg, 0,22 mmol, 43%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₁N₆O₂S₂: 453,1162, phát hiện 453,1172.

Ví dụ 79: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3R)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-[(3R)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (300 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng), (R)-3-phenoxy-pyrolidin (0,13 mL, 0,88 mmol, 2 đương lượng), xesi cacbonat (430 mg, 1,32 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (12 mL). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) và rac-BINAP Pd G3 (43,6 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (253 mg, 0,35 mmol, 80%).

LC/MS (C₃₅H₄₃N₇O₄Si₂) 718 [M+H]⁺; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 3H), 7,01 – 6,80 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 5,22 – 5,10 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,4 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 3H), 3,49 (td, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,36 – 3,28 (m, 1H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,83 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3R)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 4 mL, 16 mmol, 45 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (253 mg, 0,35 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (189 mg, 0,32 mmol, 91%).

LC/MS (C₂₉H₂₉N₇O₃S₂) 588 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

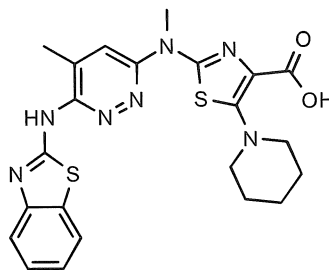
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (s, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 3H), 5,20 – 5,13 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,74 – 3,60 (m, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,38 – 3,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(3R)-3-phenoxyprolidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (189 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (67,4 mg, 1,61 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không, nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (118 mg, 0,21 mmol, 65%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₇H₂₆N₇O₃S₂: 560,1533, phát hiện 560,1535.

Ví dụ 80: *axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic*



Bước A: etyl 5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 5-bromothiazol-4-carboxylat (500 mg, 2,12 mmol, 1 đương lượng), piperidin (0,25 mL, 2,54 mmol, 1,2 đương lượng) và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (0,64 mL, 4,24 mmol, 2 đương lượng) trong axetonitril (15 mL) được gia nhiệt ở 80 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (376 mg, 1,57 mmol, 74%).

LC/MS (C₁₁H₁₆N₂O₂S) 241 [M+H]⁺; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 4H), 1,67 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,58 – 1,49 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-bromo-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosuccinimit (453 mg, 2,55 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (510 mg, 2,12 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 7 h. Phản ứng được cho phân bố giữa 10% dung dịch nước natri thiosulfat và etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu không màu (482 mg, 1,51 mmol, 71%).

LC/MS (C₁₁H₁₅BrN₂O₂S) 273 [M – OEt]⁺; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 4H), 1,70 – 1,60 (m, 4H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (482 mg, 1,51 mmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl methylcarbamate (0,26 mL, 1,81 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (69,1 mg, 0,08 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (87,4 mg, 0,15 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nito. Xesi cacbonat (738 mg, 2,26 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 7,5 h. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 50 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (434 mg, 1,17 mmol, 78%).

LC/MS (C₁₇H₂₇N₃O₄S) 370 [M+H]⁺; RT 1,304 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 4H), 1,64 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,55 – 1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: etyl 2-(metylamino)-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1,32 mL, 17,6 mmol, 15 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (434 mg, 1,17 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (15 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và diclometan, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với dietyl ete, được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (197 mg, 0,73 mmol, 62%).

LC/MS (C₁₂H₁₉N₃O₂S) 270 [M+H]⁺; RT 0,91 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,91 – 2,84 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,61 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước E: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 35,2 mg, 0,88 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước D (197 mg,

0,73 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (119 mg, 0,73 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (8 mL) và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 3,5 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (131 mg, 0,33 mmol, 45%).

LC/MS (C₁₇H₂₂ClN₅O₂S) 396 [M+H]⁺; RT 1,20 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,16 – 3,08 (m, 4H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (q, J = 5,8 Hz, 4H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước F: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (131 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (74,7 mg, 0,5 mmol, 1,5 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,16 mL, 0,99 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (19,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (7 mL) được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (15,2 mg, 0,02 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình kín ở 150 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (64,8 mg, 0,13 mmol, 38%).

LC/MS (C₂₄H₂₇N₇O₂S₂) 510 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (br s, 1H), 7,63 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,18 – 3,08 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,72 – 1,61 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 2,7 Hz, 3H).

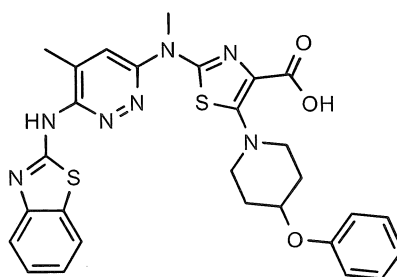
Bước G: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (64,8 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (26,7 mg, 0,64 mmol, 5

đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (23 mg, 0,05 mmol, 38%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₄N₇O₂S₂: 482,1427, phát hiện 482,1435.

Ví dụ 81: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl} (metyl)amino)-5-(4-phenoxy piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(4-phenoxy piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 5-bromothiazol-4-carboxylat (500 mg, 2,12 mmol, 1 đương lượng), 4-phenoxy piperidin (451 mg, 2,54 mmol, 1,2 đương lượng) và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (0,64 mL, 4,24 mmol, 2 đương lượng) trong axetonitril (15 mL) được gia nhiệt ở 80 °C qua đêm sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (424 mg, 1,27 mmol, 60%).

LC/MS (C₁₇H₂₀N₂O₃S) 333 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,94 (tt, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 4,61 (tt, J = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-bromo-5-(4-phenoxy piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

N-Bromosuccinimit (272 mg, 1,53 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (424 mg, 1,27 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5,5 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 10% dung dịch nước natri thiosulfat, sau

đó được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (404 mg, 0,98 mmol, 77%).

LC/MS (C₁₇H₁₉BrN₂O₃S) 413 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,04 - 6,89 (m, 3H), 4,62 (dt, J = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,24 – 3,13 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,28 (t, 3H).

Bước C: etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}-5-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (404 mg, 0,98 mmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl metylcarbammat (0,17 mL, 1,18 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (45 mg, 0,05 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (56,8 mg, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) dưới khí quyển nitơ. Xesi cacbonat (480 mg, 1,47 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Cặn được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (285 mg, 0,62 mmol, 63%).

LC/MS (C₂₃H₃₁N₃O₅S) 462 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 6,93 (tt, J = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 7,9, 4,1 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,37 – 3,33 (m, 2H), 3,09 (ddd, J = 11,8, 8,5, 3,2 Hz, 2H), 2,15 – 1,99 (m, 2H), 1,79 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,6 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: etyl 2-(metyl-amino)-5-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (0,46 mL, 6,17 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước C (285 mg, 0,62 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (8 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão

hòa, được chiết bằng diclometan, và chất chiết hữu cơ rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với dietyl ete / heptan, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (161 mg, 0,45 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$) 362 $[M+H]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 6,93 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 4,53 (dt, $J = 7,9, 4,1$ Hz, 1H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J = 11,6, 8,6, 3,2$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,77 (dtd, $J = 12,3, 8,2, 3,6$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: etyl 2-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Natri hydraua (60% trong dầu khoáng; 21,4 mg, 0,53 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước D (161 mg, 0,45 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-4-metylpyridazin (72,6 mg, 0,45 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, sau đó rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (63,3 mg, 0,13 mmol, 29%).

LC/MS ($C_{23}H_{26}ClN_5O_3S$) 488 $[M+H]^+$; RT 1,289 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 2H), 6,93 (tt, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 4,59 (dt, $J = 8,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,13 (ddd, $J = 11,5, 8,5, 3,2$ Hz, 2H), 2,41 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,81 (dtd, $J = 12,2, 8,3, 3,5$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(4-phenoxypiperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (63,3 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (29,2 mg, 0,19 mmol, 1,5 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,06 mL, 0,39 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (7,51 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (5,94 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình kín ở 150 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (23 mg, 0,04 mmol, 30%).

LC/MS (C₃₀H₃₁N₇O₃S₂) 602 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

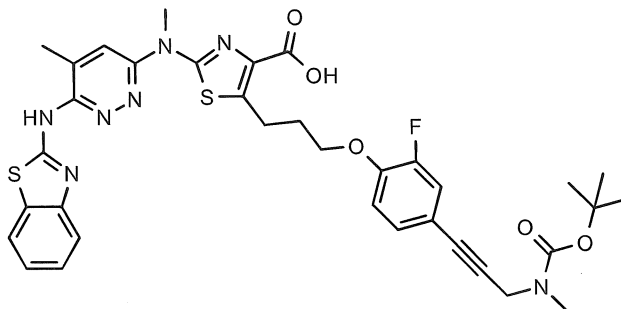
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (br s, 1H), 7,64 (br s + s, 2H), 7,36 (dd, J = 31,4, 7,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 4,61 (dt, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

Bước G: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(4-phenoxy piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (23 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (8,02 mg, 0,19 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (3,7 mg, 0,01 mmol, 17%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₈H₂₈N₇O₃S₂: 574,1690, phát hiện 574,1697.

Ví dụ 82: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-{3-[4-(3-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-iodopropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5g (176 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng 2N dung dịch nước natri hydroxit, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Cặn được nghiền với axetonitril, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (93 mg, 0,16 mmol, 64%).

LC/MS (C₂₂H₂₃IN₆O₂S₂) 595 [M+H]⁺; RT 2,63 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[4-(3-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (93 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (5 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (56,8 mg, 0,2 mmol, 1,3 đương lượng) và xesi cacbonat (153 mg, 0,47 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C qua đêm, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Cặn được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (45 mg, 0,06 mmol, 39%).

LC/MS (C₃₇H₄₀FN₇O₅S₂) 747 [M+H]⁺; RT 2,77 (LCMS-V-C)

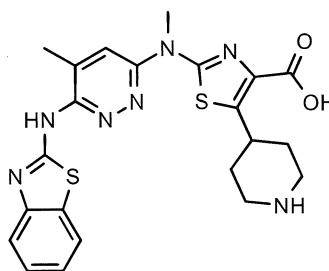
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J = 19,8$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[4-(3-{[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (45 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (25,3 mg, 0,6 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (5,1 mg, 0,01 mmol, 12%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 718,2276, phát hiện 718,2284.

Ví dụ 83: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 166 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k, Bước B (60 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được nạp lên hộp SCX-2 (5 g, được điều hòa trước bằng diclometan, sau đó metanol), sau đó rửa bằng diclometan tiếp đó là metanol. Tách rửa

với 3,5N amoniac metanolic và cô trong chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (40,9 mg, 0,08 mmol, 99%).

LC/MS (C₂₄H₂₇N₇O₂S₂) 510 [M+H]⁺; RT 0,857 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 – 3,67 (m, 4H), 3,18 – 3,09 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,63 (qd, J = 12,4, 3,9 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

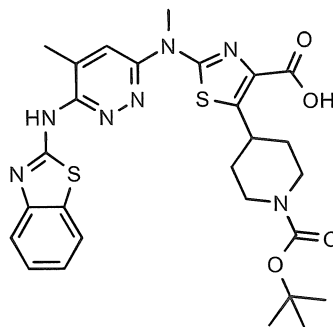
Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (40,9 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (16,8 mg, 0,4 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra chất rắn mà được nghiền với cloroform, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (27,4 mg, 0,06 mmol, 71%).

LC/MS (C₂₂H₂₃N₇O₂S₂) 482 [M+H]⁺; RT 0,772 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 4,21 (tt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,43 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,83 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 2H), 1,47 (qd, J = 12,1, 3,9 Hz, 2H)

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₃N₇O₂S₂: 482,1427, phát hiện 482,1430.

Ví dụ 84: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: tert-butyl 4-[2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(methylamino)-4-(etoxycarbonyl)-1,3-thiazol-5-yl]piperidin-1-carboxylat

Tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 0,48 mL, 0,48 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k, Bước B (60 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 55 °C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường, được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (37,7 mg, 0,06 mmol, 76%).

LC/MS (C₂₉H₃₅N₇O₄S₂) 610 [M+H]⁺; RT 1,356 (LCMS-V-B1)

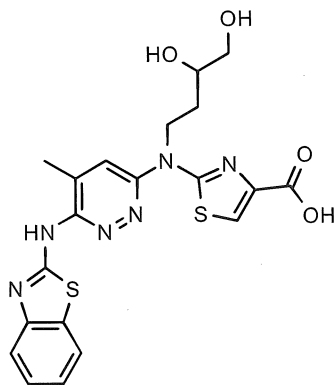
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (br s, 1H), 7,68 (br s + s, 2H), 7,52 - 7,351 (m, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 2,97 - 2,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (t, 3H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl})(methylamino)-5-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (47 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (16,2 mg, 0,39 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril (pH 4; axit formic) trong nước (pH 4; axit formic) tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (23 mg, 0,04 mmol, 51%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$: 582,1952, phát hiện 582,1956.

Ví dụ 85: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat và 2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etanol làm nguyên liệu ban đầu, 3,07 g (99%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,17/4,07 (m+m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,03/3,54 (dd+dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,88/1,84 (m+m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{17}H_{26}N_2O_6S$: 387,1589, phát hiện: 387,1585.

Bước B: methyl 2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm carbamat thích hợp, 1,21 g (60%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,82 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02/3,49 (dd+dd, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33/3,24 (m+m, 2H), 1,78/1,75 (m+m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{12}H_{18}N_2O_4S$: 287,1065, phát hiện: 287,1055.

Bước C: methyl 2-[(6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung thế ái nhân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B làm nguyên

liệu ban đầu, 178 mg (35%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,57/4,37 (m+m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,03/3,62 (dd+dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,43 (d, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,35/1,23 (s+s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 413,1045, phát hiện: 413,1048.

Bước D: methyl 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C* làm nguyên liệu ban đầu trong toluen ở 150°C trong 4 h, 184 mg (81%) sản phẩm mong muốn thu được.

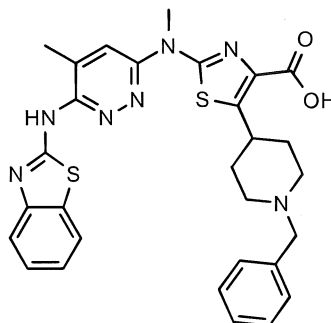
HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 527,1530, phát hiện 527,1512.

Bước E: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3,4-dihydroxybutyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ *Bước D* trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch 2M của NaOH và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 h. Sau khi axit hóa hỗn hợp bằng dung dịch 1N của HCl, phản ứng được khuấy ở 80°C trong 0,5 h, sau đó kết tủa được lọc ra và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 473,1066, phát hiện: 473,1055.

Ví dụ 86: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-[[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (65 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung benzaldehyt (0,02 mL, 0,2 mmol, 2 đương lượng), natri triaxetoxyborohydrua (64,6 mg, 0,3 mmol, 3 đương lượng), và axit axetic băng (5 μ L) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (44,7 mg, 0,06 mmol, 60%).

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_3SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, 1H), 7,66 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 3,63 (tt, $J = 12,3, 3,8$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,15 – 1,89 (m, 4H), 1,67 (qd, $J = 12,2, 3,6$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,92 (dd, $J = 8,6, 7,4$ Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 3 mL, 12 mmol, 196 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (44,7 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 60 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (22 mg, 0,04 mmol, 60%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_2S_2$) 600 $[M+H]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

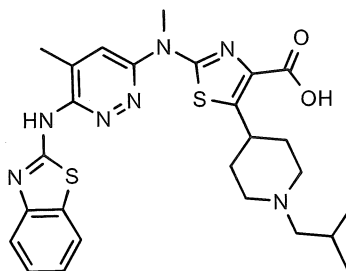
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,68 (br s + s, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (tt, $J = 12,0, 3,8$ Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (t, 2H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,67 (qd, $J = 12,2, 3,6$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-benzylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (22 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (7,7 mg, 0,18 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với nước sau đó diethyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (9,6 mg, 0,02 mmol, 46%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₃₀N₇O₂S₂: 572,1897, phát hiện 572,1903.

Ví dụ 87: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(2-metylpropyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}}pyridazin-3-yl)amino]-5-[1-(2-metylpropyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (134 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong 2:1 axetonitril / diclometan (6 mL) được bổ sung isobutyraldehyt (0,04 mL, 0,42 mmol, 2 đương lượng), natri triaxetoxyborohydrua (133 mg, 0,63 mmol, 3 đương lượng), và axit axetic băng (10 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (114 mg, 0,16 mmol, 79%).

LC/MS (C₃₄H₄₉N₇O₃Si₂) 696 [M+H]⁺; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,07 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 4H), 1,79 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 8H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(2-metylpropyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit trifloaxetic (1,2 mL, 16,1 mmol, 98 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (114 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (76,8 mg, 0,14 mmol, 83%).

LC/MS ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$) 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-B1)

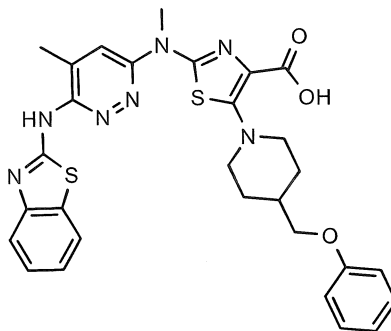
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 2,96 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,02 – 1,89 (m, 4H), 1,80 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,66 (td, $J = 14,3, 13,7, 10,3$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Bước C: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(2-metylpropyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (76,8 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (28,5 mg, 0,68 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (50 mg, 0,09 mmol, 69%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$: 538,2053, phát hiện 538,2060.

Ví dụ 88: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[4-(phenoxy)metyl]piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-[4-(phenoxy)metyl]piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), 4-(phenoxy)metyl piperidin hydroclorua (143 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng) và xesi cacbonat (308 mg, 0,94 mmol, 3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 mL) được bổ sung rac-BINAP-Pd-G3, (31,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (153 mg, 0,2 mmol, 65%).

LC/MS (C₃₇H₄₇N₇O₄Si₂) 746 [M+H]⁺; RT 1,60 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 3H), 6,99 – 6,90 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 5H), 3,55 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,88 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 3H), 1,54 (qd, J = 12,0, 3,9 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: axit clohydric 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[4-(phenoxy)metyl]piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit clohydric (4M trong 1,4-dioxan; 3 mL, 12 mmol, 58,7 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (153 mg, 0,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối,

làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (83,8 mg, 0,14 mmol, 67%).

LC/MS (C₃₁H₃₃N₇O₃S₂) 616 [M+H]⁺; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

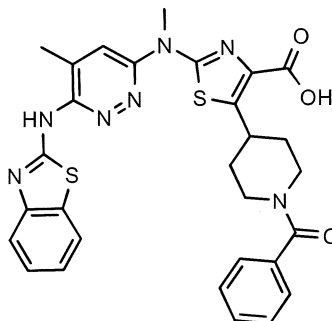
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (br s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,63 (br s + s, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 3H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 12,2, 9,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,02 – 1,81 (m, 3H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[4-(phenoxymetyl)piperidin-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (83,8 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (28,6 mg, 0,68 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (59,7 mg, 0,1 mmol, 75%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₃₀N₇O₃S₂: 588,1846, phát hiện 588,1853.

Ví dụ 89: axit 5-(1-Benzoylpiperidin-4-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (88 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (0,04 mL, 0,28 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào benzoyl clorua (0,02 mL, 0,17 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4,5 h, sau đó cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng nhờ (89,6 mg, 0,12 mmol, 88%).

LC/MS (C₃₇H₄₅N₇O₄Si₂) 744 [M+H]⁺; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 7H), 7,25 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,19 (br s, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,47 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,10 – 1,87 (m, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,88 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước B: *etyl 5-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Axit trifloaxetic (1,2 mL, 16,1 mmol, 134 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (89,6 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (55 mg, 0,09 mmol, 74%).

LC/MS (C₃₁H₃₁N₇O₃S₂) 614 [M+H]⁺; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,69 (br s + s, 2H), 7,64 – 7,43 (m, 5H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,66 (m, 4H), 3,30 – 2,74 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

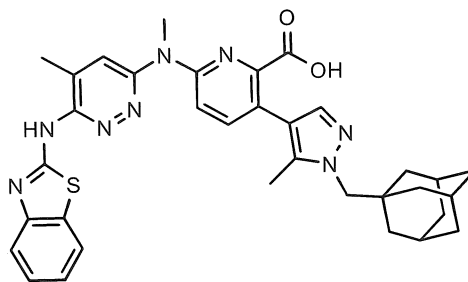
Bước C: *axit 5-(1-benzoylpiperidin-4-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (55 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (18,8 mg, 0,45 mmol, 5

đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (35,8 mg, 0,06 mmol, 68%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₉H₂₈N₇O₃S₂: 586,1690, phát hiện 586,1702.

Ví dụ 90: axit 3-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-6-((6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino)pyridin-2-carboxylic



Bước A: etyl 3-bromo-6-[[*(tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Xesi cacbonat (4,9 g, 15,1 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3,6-dibromopyridin-2-carboxylat (3,1 g, 10,03 mmol, 1 đương lượng), *tert*-butyl *N*-metylcarbamat (1,65 g, 12,6 mmol, 1,25 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (91,9 mg, 0,1 mmol, 0,01 đương lượng) và Xantphos (116 mg, 0,2 mmol, 0,02 đương lượng) trong 1,4-dioxan (40 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và etyl axetat (250 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được rửa bằng nước (2 x 100 mL), nước muối (100 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu xanh lá nhạt (1,78 g, 4,96 mmol, 49%).

LC/MS (C₁₄H₁₉BrN₂O₄) 303 [M-*t*Bu+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 – 7,74 (m, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 3-bromo-6-(metylamino)pyridin-2-carboxylat

Axit trifloaxetic (1,9 mL, 24,8 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (1,78 g, 4,96 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (15 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan (50 mL) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,2 g, 4,63 mmol, 94%).

LC/MS (C₉H₁₁BrN₂O₂) 260 [M+H]⁺; RT 1,11 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: etyl 3-bromo-6-[(6-clo-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)(metyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Dung dịch chứa 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (664 mg, 4,4 mmol, 0,95 đương lượng) và sản phẩm từ Bước B (1,2 g, 4,63 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) được gia nhiệt trong bình kín trong 18 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 15% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu đỏ (898 mg, 2,4 mmol, 55%).

LC/MS (C₁₁H₁₀BrClN₆O₂) 373 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: etyl 3-bromo-6-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Etyl-1-propenyl ete (2,64 mL, 23,8 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (890 mg, 2,38 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 100°C trong 24 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (776 mg, 2,01 mmol, 85%).

LC/MS (C₁₄H₁₄BrClN₄O₂) 385 [M+H]⁺; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,65 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,35 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: etyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-[(6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]pyridin-2-carboxylat

Huyền phù chứa sản phẩm từ Bước D (770 mg, 2 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10a (783 mg, 2,2 mmol, 1,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được bổ sung dung dịch chứa kali cacbonat (552 mg, 3,99 mmol, 2 đương lượng) trong nước (2 mL) và hỗn hợp được phun rửa bằng nitor (10 phút). $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (163 mg, 0,2 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (680 mg, 1,27 mmol, 64%).

LC/MS ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClN}_6\text{O}_2$) 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,55 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 – 1,88 (m, 3H), 1,72 – 1,62 (m, 3H), 1,61 - 1,52 (m, 9H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước F: etyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)pyridin-2-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (600 mg, 1,12 mmol, 1 đương lượng) và 2-aminobenzothiazol (253 mg, 1,68 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,59 mL, 3,36 mmol, 3 đương lượng), Xantphos (64,9 mg, 0,11 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (51,3 mg, 0,06 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín trong 64 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó pha loãng với etyl axetat, rửa bằng nước muối, và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, C18 130g RediSep

column) tách rửa với gradien 30 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (513 mg, 0,79 mmol, 71%).

LC/MS (C₃₆H₄₀N₈O₂S) 649 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B1)

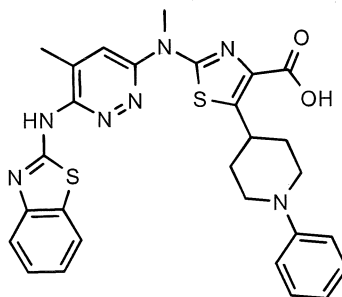
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,74 – 7,51 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 9H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước G: axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước F (510 mg, 0,79 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (82,5 mg, 1,97 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không sau đó nước (5 mL) được bổ sung vào và pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách bổ sung dung dịch nước axit clohydric 2M. Hỗn hợp được chiết thành diclometan và chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với metanol, lọc, rửa bằng metanol, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (362 mg, 0,58 mmol, 74%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₃₇N₈O₂S: 621,2755, phát hiện 621,2765.

Ví dụ 91: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-phenylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-phenylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (10,7 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (150 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng), bromobenzen (0,04 mL, 0,35 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (229 mg, 0,7 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (13,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu nâu (156 mg, 0,22 mmol, 93%).

LC/MS (C₃₆H₄₅N₇O₃Si₂) 716 [M+H]⁺; RT 1,68 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 3H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,79 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 – 3,64 (m, 8H), 2,83 – 2,68 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,10 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-phenylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1,2 mL, 16,1 mmol, 74 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (156 mg, 0,22 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền với 1:1 diclometan / heptan, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (92 mg, 0,16 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₀H₃₁N₇O₂S₂) 586 [M+H]⁺; RT 1,40 (LCMS-V-B1)

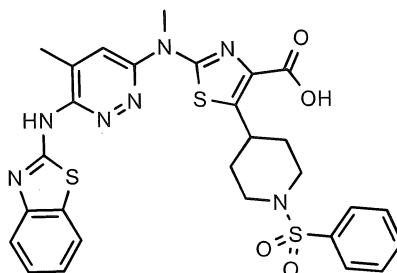
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (br s, 1H), 11,02 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,81 – 7,54 (m, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 3H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 – 3,69 (m, 6H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,11 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-phenylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (92 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (33 mg, 0,79 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng 1,4-dioxan, sau đó nghiền trong nước, lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (50,3 mg, 0,09 mmol, 57%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₈H₂₈N₇O₂S₂: 558,1740, phát hiện 558,1749.

Ví dụ 92: axit 5-[1-(Benzensulfonyl)piperidin-4-yl]-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[1-(benzensulfonyl)piperidin-4-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (0,09 mL, 0,63 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào benzensulfonyl clorua (0,05 mL, 0,38 mmol, 1,2 đương lượng) và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (204 mg, 0,26 mmol, 84%).

LC/MS (C₃₆H₄₅N₇O₅Si₃) 780 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,85 – 7,64 (m, 6H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 5H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,46 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 2,05 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,77 – 1,61 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-[1-(benzensulfonyl)piperidin-4-yl]-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpiridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 51 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (204 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (121 mg, 0,19 mmol, 71%).

LC/MS ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$) 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

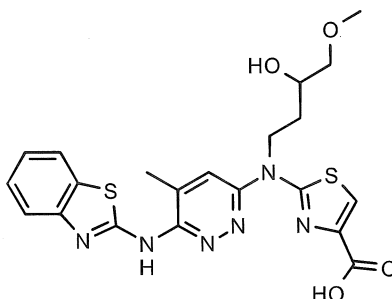
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (br s, 1H), 11,06 (br s, 1H), 8,14 – 7,86 (m, 2H), 7,86 – 7,63 (m, 6H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 1H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 – 3,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 2H), 2,04 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 5-[1-(benzensulfonyl)piperidin-4-yl]-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpiridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (121 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (39,1 mg, 0,93 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng 1,4 dioxan. Nguyên liệu được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (102 mg, 0,16 mmol, 88%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$: 622,1359, phát hiện 622,1367.

Ví dụ 93: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-4-metoxy-butyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-[3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxy-butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat và Ví dụ điều chế 2h làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 1 h, 4,16 g (81%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,14/4,07 (m+m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,35/3,29 (dd+dd, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,83/1,74 (m+m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,04/0,03 (s+s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 161,9, 160,7, 153,0, 141,0, 124,8, 83,8, 76,6, 69,8, 58,9, 52,3, 44,4, 32,7, 28,1, 26,2, 18,3, -4,1/-4,5.

Bước B: methyl 2-[[3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxy-butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm carbamat thích hợp, 3,1 g (55%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,79 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 7H), 1,75(m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Bước C: methyl 2-[[3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-metoxy-butyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B và Ví dụ điều chế 4a làm halogenua thích hợp, 118 mg (61%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,52/4,44 (m+m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,93/1,81 (m+m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09/0,07 (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz,

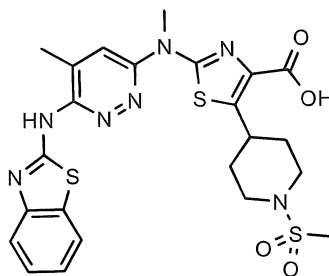
DMSO-*d*₆) δ ppm 162,3, 160,4, 157,7, 155,3, 150,9, 140,5, 137,5, 137,2, 127,2, 125,4, 123,5, 123,2, 123,2, 117,5, 112,0, 76,7, 72,9, 69,6, 66,7, 58,9, 52,2, 44,8, 31,8, 26,3, 17,9, 17,8, -1,0, -4,1/-4,5; LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₅₃N₆O₅S₂Si₂: 745, phát hiện: 745.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-4-metoxi-butyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₃N₆O₄S₂: 487,1217, phát hiện: 487,1222.

Ví dụ 94: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxymetyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (150 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (0,07 mL, 0,47 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung metansulfonyl clorua (0,02 mL, 0,28 mmol, 1,2 đương lượng) tiếp đó là lượng xúc tác của 4-(dimethylamino)pyridin và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng (106 mg, 0,15 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₁H₄₃N₇O₅Si₃) 718 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,63 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,12 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 91 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (106 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra chất rắn mà được nghiền với dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (75 mg, 0,13 mmol, 86%).

LC/MS ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$) 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

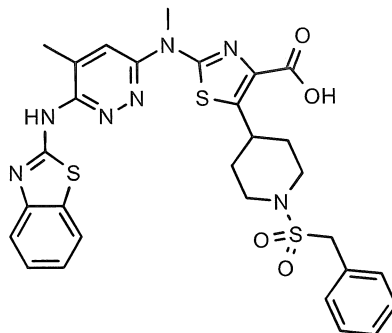
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,84 (dd, $J = 13,0, 10,6$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,79 – 1,59 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (75 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (26,8 mg, 0,64 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng 1,4 dioxan. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (37,1 mg, 0,07 mmol, 52%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$: 560,1203, phát hiện 560,1209.

Ví dụ 95: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-phenylmetansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-phenylmetansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k và trietylamin (0,07 mL, 0,47 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào *alpha*-toluensulfonyl clorua (53,6 mg, 0,28 mmol, 1,2 đương lượng) tiếp đó là lượng xúc tác của 4-(dimetylaminopyridin và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (95 mg, 0,12 mmol, 51%).

LC/MS (C₃₇H₄₇N₇O₅Si₃) 794 [M+H]⁺; RT 1,50 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 7H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,77 – 3,64 (m, 5H), 2,82 (td, J = 12,4, 2,3 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-phenylmetansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 56 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (95 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng

được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền trong dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (74 mg, 0,11 mmol, 93%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_4S_3$) 664 $[M+H]^+$; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

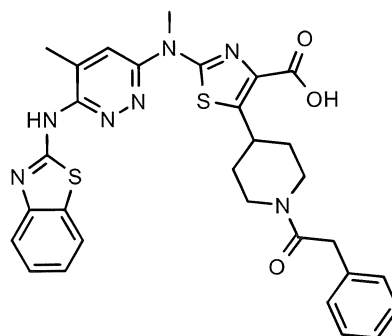
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (br s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,33 (m, 7H), 7,25 – 7,13 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 3H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 3H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-phenylmetansulfonylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (74 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (23,4 mg, 0,56 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6,5 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (43,2 mg, 0,07 mmol, 61%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{29}H_{30}N_7O_4S_3$: 636,1516, phát hiện 636,1521.

Ví dụ 96: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(2-phenylaxetyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-[1-(2-phenylaxetyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (150 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (0,07 mL, 0,47 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào phenylaxetyl clorua (0,04 mL, 0,28 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng nhờ (122 mg, 0,16 mmol, 69%).

LC/MS (C₃₈H₄₇N₇O₄Si₂) 758 [M+H]⁺; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 4H), 5,87 (s, 2H), 4,59 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,66 (m, 8H), 3,09 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,11 – 1,83 (m, 2H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(2-phenylaxetyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 42 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (122 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (81,8 mg, 0,13 mmol, 81%).

LC/MS (C₃₂H₃₃N₇O₃S₂) 628 [M+H]⁺; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

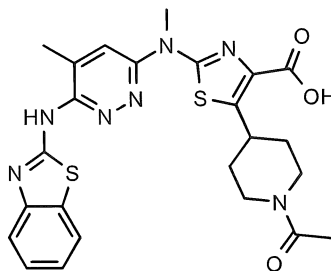
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,31 – 7,14 (m, 4H), 4,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,91 – 3,70 (m, 6H), 3,09 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 3H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,50 – 1,33 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(2-phenylaxetyl)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (81,8 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (27,3 mg, 0,65 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (54,3 mg, 0,09 mmol, 70%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₀H₃₀N₇O₃S₂: 600,1846, phát hiện 600,1850.

Ví dụ 97: axit 5-(1-Axetyl piperidin-4-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-axetyl piperidin-4-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k và trietylamin (0,07 mL, 0,47 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axetyl clorua (0,02 mL, 0,28 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột không màu (119 mg, 0,17 mmol, 74%).

LC/MS (C₃₂H₄₃N₇O₄Si₂) 682 [M+H]⁺; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,57 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,31

(q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,45 (d, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (119 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) được bổ sung vào tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 0,07 mL, 0,5 mmol, 3 đương lượng) và etylendiamin (0,03 mL, 0,5 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 4% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (40 mg, 0,07 mmol, 42%).

LC/MS ($C_{26}H_{29}N_7O_3S_2$) 552 $[M+H]^+$; RT 1,09 (LCMS-V-B1)

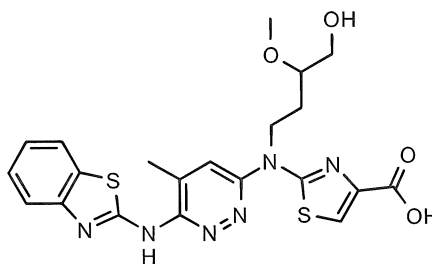
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (br s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,58 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 1H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 5-(1-axetylpiiperidin-4-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (40 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (15,2 mg, 0,36 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (32,4 mg, 0,06 mmol, 85%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{24}H_{26}N_7O_3S_2$: 524,1533, phát hiện 524,1541.

Ví dụ 98: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-3-metoxi-butyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-3-metoxi-butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat và Ví dụ điều chế 2i làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 3 h, 4,54 g (86%) sản phẩm mong muốn thu được.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₃₉N₂O₆SSi: 475, phát hiện: 475.

Bước B: methyl 2-[[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-3-metoxi-butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm carbamat thích hợp, 2,88 g (55%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Bước C: methyl 2-[[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-3-metoxi-butyl]-[5-metyl-6-(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B và Ví dụ điều chế 4a làm halogenua thích hợp, 319 mg (70%) sản phẩm mong muốn thu được.

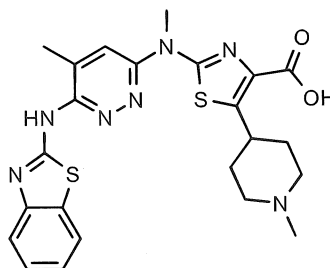
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,85 (dm, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), -0,12 (s, 9H).

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-

hydroxy-3-metoxy-butyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{21}H_{23}N_6O_4S$: 487,1217, phát hiện: 487,1222.

Ví dụ 99: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic***Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat***

Dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5k (150 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 axetonitril / diclometan (10 mL) được bổ sung formaldehyt (37% trong nước; 0,04 mL, 0,47 mmol, 2 đương lượng), natri triaxetoxylborohydrua (149 mg, 0,7 mmol, 3 đương lượng), và axit axetic băng (10 μ L) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu trắng nhờ (76,7 mg, 0,12 mmol, 50%).

LC/MS ($C_{31}H_{43}N_7O_3Si_2$) 654 $[M+H]^+$; RT 1,24 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,46

(d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 4H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metyl piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1,0 mL, 13,4 mmol, 114 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (76,7 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (24,1 mg, 0,05 mmol, 39%).

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_2S_2$) 524 $[M+H]^+$; RT 0,87 (LCMS-V-B1)

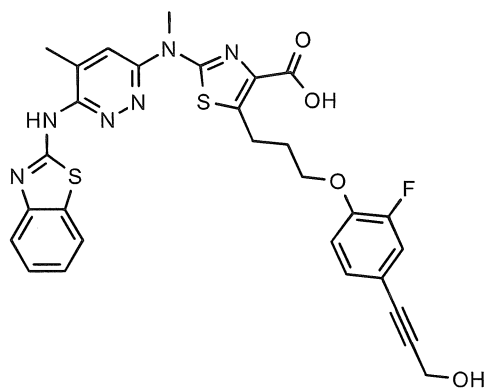
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 – 7,90 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 – 1,89 (m, 4H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metyl piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (24 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (9,62 mg, 0,23 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (17,2 mg, 0,03 mmol, 76%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$: 496,1584, phát hiện 496,1602.

Ví dụ 100: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 5-[3-(2-(4-(3-((4-methoxyphenyl)methoxy)prop-1-yn-1-yl)phenoxy)propyl)-2-[methyl(5-methyl-6-((2Z)-3-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-ylidene)amino)pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5g (249 mg, 0,34 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (5 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6k (128 mg, 0,45 mmol, 1,3 đương lượng) và xesi cacbonat (336 mg, 1,03 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (231 mg, 0,26 mmol, 76%).

LC/MS (C₄₅H₅₁FN₆O₆Si₂) 883 [M+H]⁺; RT 1,41 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 4H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), - 0,11 (s, 9H).

Bước B: ethyl 5-[3-(2-(4-(3-(hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy)propyl)-2-[methyl(5-methyl-6-((2Z)-3-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-ylidene)amino)pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Axit trifloaxetic (1,8 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (391 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (18 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được

làm lạnh xuống 0 °C, và được trung hòa bằng cách bổ sung 0,5M dung dịch nước natri hydroxit. Các lớp được tách và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (121 mg, 0,16 mmol, 36%).

LC/MS (C₃₇H₄₃FN₆O₅SiS₂) 763 [M+H]⁺; RT 1,29 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,13 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước C: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (121 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung vào etylendiamin (31,8 μL, 0,48 mmol, 3 đương lượng) và TBAF (476 μL, 0,48 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (43 mg, 0,07 mmol, 43%).

LC/MS (C₃₁H₂₉FN₆O₄S₂) 633 [M+H]⁺; RT 2,43 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 5,29 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

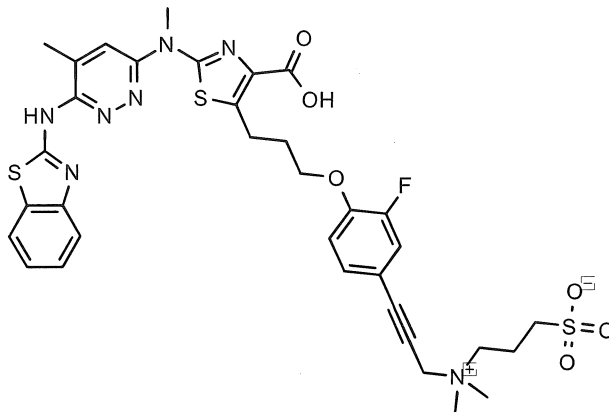
Bước D: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (50 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (33,2 mg, 0,79 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội

đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 30 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (31,9 mg, 0,05 mmol, 67%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₉H₂₄FN₆O₄S₂: 603,1290, phát hiện 603,1294.

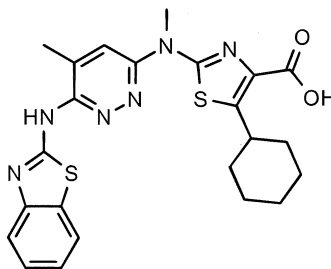
Ví dụ 101: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flu-phenyl]prop-2-ynyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ **Ví dụ 50**, *Bước A* và *oxathiolan 2,2-dioxit*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₃₇FN₇O₆S₃: 754,1946, phát hiện: 754,1947.

Ví dụ 102: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-xyclohexyl-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: xyclohexyl(iodo)kẽm

Kẽm (3,03 g, 46,3 mmol, 3 đương lượng) và lithi clorua (0,98 g, 23,1 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào bình Schlenk 50 mL được sấy khô trong tủ sấy và hỗn hợp được gia nhiệt ở 160 °C trong 20 phút dưới chân không cao sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và đặt dưới nito trên dòng Schlenk. Dimethylaxetamit (10 mL) được bổ sung vào tiếp đó là 1,2-dibromoetan (0,13 mL, 1,54 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Iodocyclohexan (2 mL, 15,4 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào từ từ sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 40 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và đặt ống thông qua bộ lọc (bông xơ/ Xelit / bông xơ) dưới chân không nhẹ vào ống Schlenk 25 mL khô tạo ra sản phẩm mong muốn là dung dịch 1M (như được xác định bằng cách nghiền với dung dịch chứa iot 0,5M) mà được sử dụng mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước B: *ethyl 5-cyclohexyl-2-[methyl(5-methyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng) và đồng (I) iodua (112 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng). Dimethylaxetamit (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trước khi sản phẩm từ Bước A (1M trong dimethylaxetamit; 1,42 mL, 1,42 mmol, 4,5 đương lượng) được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót lên dung dịch nước amoni clorua bão hòa sau đó được chiết bằng diclometan (x2). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (135 mg, 0,21 mmol, 67%).

LC/MS (C₃₁H₄₂N₆O₃S₂Si) 639 [M+H]⁺; RT 1,68 (LCMS-V-B1)

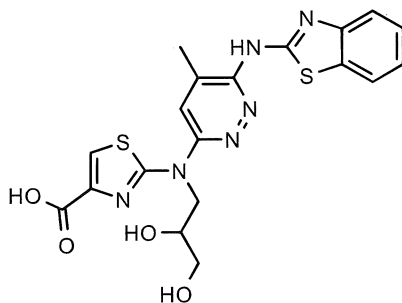
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 4H), 1,32 (t, 3H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-xyclohexyl-1,3-thiazol-4-carboxylic

Axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 63,7 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (135 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (4 mL) sau đó lithi hydroxit (44,2 mg, 1,05 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (42 mg, 0,09 mmol, 41%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₅N₆O₂S₂: 481,1475, phát hiện 481,1518.

Ví dụ 103: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ *metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat* và *(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol* làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 19 h, 5,09 g (91%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,10 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26/4,07 (dd+dd, 2H), 4,01/3,79 (dd+dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (s,

3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,8, 161,1, 153,2, 140,9, 124,9, 73,1, 67,1, 52,4, 49,1, 28,1, 27,1, 25,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 373,1433 phát hiện: 373,1431.

Bước B: metyl 2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 1,77 g (48%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,94 (t, 1H), 7,53 (s,H), 4,23 (m, 1H), 4,00/3,66 (dd+dd, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,39/3,35 (m+m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 142,3, 117,6, 74,3, 67,0, 52,1, 47,4, 27,3, 25,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 273,0909 phát hiện: 273,0906.

Bước C: metyl 2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và Ví dụ điều chế 4a làm halogenua thích hợp, 450 mg (33%) sản phẩm mong muốn thu được.

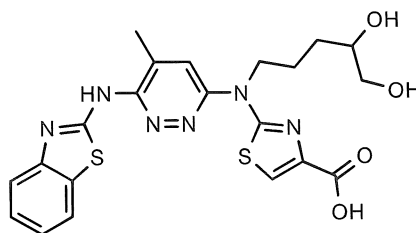
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,09/3,83 (dd+dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,27/1,19 (s+s, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,2, 161,1, 157,7, 155,4, 151,7, 140,4, 137,5, 136,4, 127,2, 125,4, 123,5, 123,4, 123,2, 119,1, 112,0, 73,9, 72,8, 66,9, 66,7, 52,3, 50,2, 26,6/25,6, 17,8, 17,7, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: 643,2192 phát hiện: 643,2184.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 459,0909 phát hiện: 459,0891.

Ví dụ 104: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4,5-dihydroxypentyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl(pent-4-enyl)amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat và 4-penten-1-ol làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 2 h, 4,36 g (89%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: methyl 2-[3-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)propylamino]thiazol-4-carboxylat

4,35 g sản phẩm từ *Bước A* (13,3 mmol) được bổ sung 3,6 g 4-metyl-4-oxido-morpholin-4-ium;hydrat (26,6 mmol, 2 đương lượng), 135 mg tetraoxoosmi (2,5% khối lượng trong 2-metylpropan-2-ol, 0,013 mmol, 0,001 đương lượng), 10 mL nước, và 100 mL 2-metylpropan-2-ol và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 18 h. Sau khi bổ sung 50 mL 1 M Na₂S₂O₃ và loại bỏ tBuOH dưới áp suất giảm, hỗn hợp được chiết bằng DCM và các pha hữu cơ thu gom được làm khô và cô để tạo ra 6,25 g (130%) methyl 2-[tert-butoxycarbonyl(4,5-dihydroxypentyl)amino]thiazol-4-carboxylat. Sản phẩm thô được cho vào trong 100 mL EtOH, được xử lý bằng 20 mL 1 N HCl ở 100°C trong 24 h, và cô để tạo ra 5,42 g (157%) methyl 2-(4,5-dihydroxypentylamino)thiazol-4-carboxylat (LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₀H₁₇N₂O₄S: 261, phát hiện 261). Sau khi sản phẩm được cho vào trong 50 mL 2,2-dimetoxypropan và bổ sung 124 mg axit 4-metylbenzensulfonic (0,72 mmol, 0,05 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 3 h. Sau khi cô, cặn được cho vào trong DCM và rửa bằng NaHCO₃ đặc để tạo ra 3,66 g (92% trong ba bước) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,98/3,42 (dd+dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 117,0, 75,6, 69,0, 52,0, 44,7, 27,3, 27,3, 26,1, 25,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₁₃H₂₁N₂O₄S: 301,1222 phát hiện: 301,1217.

Bước C: methyl 2-[3-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)propyl-5-metyl-6-[(Z)-3-

(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 74 mg (50%) sản phẩm mong muốn thu được.

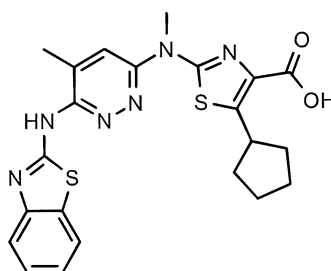
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (brs., 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,49/4,39 (m+m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,02/3,44 (dd+t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,79/1,73 (m+m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,29/1,26 (s+s, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,3, 157,7, 155,3, 150,9, 137,5, 137,2, 127,2, 125,4, 123,5, 123,2, 123,2, 117,7, 112,0, 75,5, 72,9, 69,1, 66,7, 52,3, 47,3, 30,3, 27,4/26,1, 23,7, 17,8, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: 671,2505 phát hiện: 671,2489.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4,5-dihydroxypentyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 487,1222, phát hiện: 487,1212.

Ví dụ 105: axit 2-((6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino)-5-xyclopentyl-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: bromo(xyclopentyl)kẽm

Kẽm (1,83 g, 28 mmol, 3 đương lượng) và lithi clorua (593 mg, 14 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào bình Schlenk được sấy khô trong tủ sấy (50 mL). Bình được đặt dưới chân không và gia nhiệt ở 160 °C trong 20 phút, sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và đặt dưới nitơ trên dòng Schlenk. Dimetylxetamit (10 mL) được bổ

sung vào tiếp đó là 1,2-dibromoetan (0,08 mL, 0,93 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Bromoxyclopentan (1 mL, 9,33 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào từ từ sau đó phản ứng gia nhiệt ở 40 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và đặt ống thông qua bộ lọc (bông xơ/ Xelit / bông xơ) dưới chân không nhẹ vào ống Schlenk 25 mL khô tạo ra sản phẩm mong muốn là dung dịch 0,25M (như được xác định bằng cách nghiền với dung dịch chứa iot 0,5M) mà được sử dụng mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước B: etyl 5-xyclopentyl-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình được sấy khô trong tủ sấy được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng) và đồng (I) iodua (120 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng) tiếp đó là dimetylaxetamid (5 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút trước khi sản phẩm từ Bước A (0,25M trong dimetylaxetamid; 5,66 mL, 1,42 mmol, 4,5 đương lượng) được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Phản ứng được rót lên dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng diclometan (x2). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra chất rắn mà được nghiền với *iso*-heptan, lọc, rửa bằng dietyl ete, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (112 mg, 0,18 mmol, 57%).

LC/MS (C₃₀H₄₀N₆O₃S₂Si) 625 [M+H]⁺; RT 1,79 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,29- 7,21 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,49 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,81 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

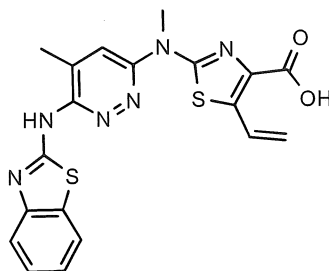
Bước C: axit 2-{{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}}(metyl)amino)-5-xyclopentyl-1,3-thiazol-4-carboxylic

Axit trifloaxetic (0,8 mL, 10,73 mmol, 60 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước B (112 mg, 0,18 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng

được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (3 mL) sau đó lithi hydroxit (37,6 mg, 0,9 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (34,8 mg, 0,07 mmol, 42%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₂H₂₁N₆O₂S₂: 465,1173, phát hiện 465,1175.

Ví dụ 106: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-etenyl-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-etenyl-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong 5:1 tetrahydrofuran / nước (6 mL) được bổ sung vào Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (12,9 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng), kali vinyltrifloborat (31,6 mg, 0,24 mmol, 1,5 đương lượng) và kali cacbonat (65,2 mg, 0,47 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 ngày. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (39,5 mg, 0,07 mmol, 43%).

LC/MS (C₂₇H₃₄N₆O₃S₂Si) 583 [M+H]⁺; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

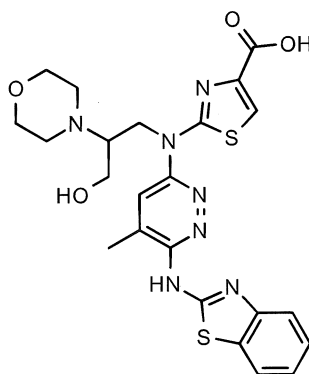
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 3H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,71 – 5,62 (m, 1H), 5,45 – 5,37 (m, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-etenyl-1,3-thiazol-4-carboxylic

Axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 99 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ Bước A (39,5 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (3 mL), lithi hydroxit monohydrat (14,2 mg, 0,34 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (13,4 mg, 0,03 mmol, 47%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 423,0703, phát hiện 423,0711.

Ví dụ 107: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-2-morpholino-propyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl]-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ metyl 2-(tert-

butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat và **Ví dụ điều chế 2k** làm nguyên liệu ban đầu ở rt trong 1 h, 1,29 g (89%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,36/3,86 (dd+dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77/3,67 (dd+dd, 2H), 3,32/3,21 (m+m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,82/2,36 (m+m, 4H), 1,53 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,04/0,03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,8, 161,6, 153,3, 140,7, 124,5, 67,4, 63,8, 61,0, 52,3, 50,1, 45,8, 28,2, 26,2, 18,3, -5,1; IR: 2954, 1703; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 516,2564, phát hiện: 516,2570.

Bước B: metyl 2-[[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 0,71 g (68%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,74/3,66 (dd+dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,32/3,29 (m+m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,70/2,56 (m+m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,8, 162,0, 142,5, 117,1, 67,3, 64,5, 61,2, 52,0, 50,1, 43,2, 26,3, 18,3, -5,0; IR: 2854, 1729; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}$: 358,1262, phát hiện: 358,1255.

Bước C: metyl 2-[[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 nước : MeCN), 270 mg (70%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,71/4,26 (dd+dd, 2H), 3,84/3,79 (dd+dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,27/3,16 (t+t, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,88/2,39 (t+t, 4H), 2,45 (s, 3H), 0,92 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 127,2, 123,5, 123,2, 122,9, 118,5, 112,0, 72,8, 67,3, 66,7, 64,2, 61,0, 52,3, 50,3, 46,4, 26,3, 17,8, 17,8, -1, -5,1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}_2$: 786,3322, phát hiện: 786,3312.

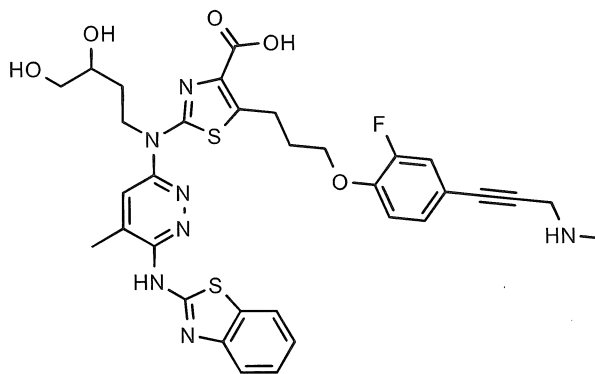
Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-

hydroxy-2-morpholino-propyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₆N₇O₄S₂: 528,1487, phát hiện: 528,1489.

Ví dụ 108: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 350 mg **Ví dụ điều chế 3h** (0,57 mmol, 1 đương lượng) và 235 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,57 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 490 mg (87%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,49/4,33 (m+m, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,17 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,04/3,63 (dd+dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37/1,24 (s+s, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,3, 117,5, 115,5, 112,0, 108,6, 73,7, 72,8, 68,9, 68,4, 66,7, 51,9, 44,4, 38,5, 33,8, 30,9, 28,5, 27,3/26,0, 23,3, 23,1, 17,9,

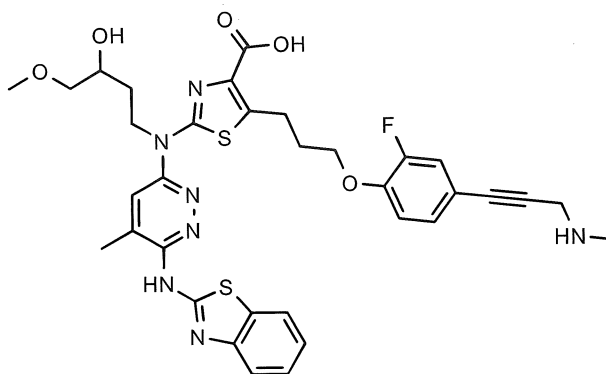
17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₈H₆₃FN₇O₈S₂Si: 976,3927, phát hiện 976,3916.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₃₅FN₇O₅S₂: 692,2120, phát hiện 692,2114.

Ví dụ 109: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-4-metoxi-butyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-4-metoxi-butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 320 mg Ví dụ điều chế 3I (0,46 mmol, 1 đương lượng) và 188 mg Ví dụ điều chế 4a (0,46 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 415 mg (84%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,49/4,37 (m+m, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,90/1,79 (m+m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,08/0,06 (s/s, 6H), -0,12

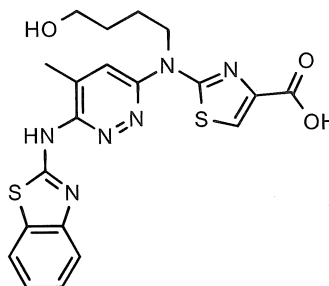
(s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,3, 115,5, 112,0, 76,6, 72,8, 69,6, 68,4, 66,7, 58,8, 51,9, 44,2, 38,5, 33,8, 31,8, 30,9, 28,5, 26,3, 23,1, 17,8, 17,8, -1,0, -4,1/-4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{52}\text{H}_{75}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_2$: 1064,4636, phát hiện 1064,4629.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-4-metoxi-butyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 706,2276, phát hiện 706,2285.

Ví dụ 110: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl]-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat và 4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutan-1-ol làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 1 h, 3,38 g (98%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,09 (s, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 1,69 (qn, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,45 (qn, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,9, 160,9, 153,1, 141,0, 124,8, 83,7, 62,5, 52,4, 47, 30,0, 28,1, 26,3, 24,5, 18,3, -4,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$: 445,2192 phát hiện: 445,2193,

Bước B: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl]-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 2,0 g (80%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,22 (q, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 142,6, 116,9, 62,7, 52,0, 44,7, 30,2, 26,3, 25,6, -4,8; **IR**: 2929, 1732; **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$: 345,1668 phát hiện: 345,1652.

Bước C: *metyl 2-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxybutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy)methyl]-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat*

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 451 mg (73%) sản phẩm mong muốn thu được.

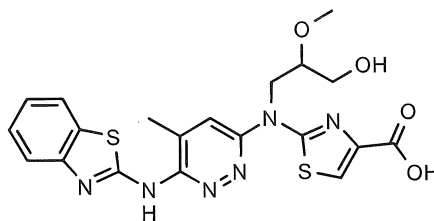
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,01 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 127,2, 123,5, 123,2, 123,1, 117,7, 112,0, 72,9, 66,7, 62,5, 52,2, 47,2, 29,7, 26,2, 23,8, 17,8, 17,8, -1,0, -4,9; **IR**: 2951, 1732; **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$: 715,2952 phát hiện: 715,2963.

Bước D: *axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]thiazol-4-carboxylic*

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 457,1117, phát hiện: 457,1108.

Ví dụ 111: *axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-2-metoxi-propyl)amino]thiazol-4-carboxylic*



Bước A: methyl 2-[[tert-butoxycarbonyl-[3-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-methoxy-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ *methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat* và **Ví dụ điều chế 2j** làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 1 h, 683 mg (88%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,09 (s, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,55 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Bước B: methyl 2-[[3-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-methoxy-propyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 514 mg (định lượng) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,80 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,66 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$: 361, phát hiện: 361.

Bước C: methyl 2-[[3-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-2-methoxy-propyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 313 mg (70%) sản phẩm mong muốn thu được.

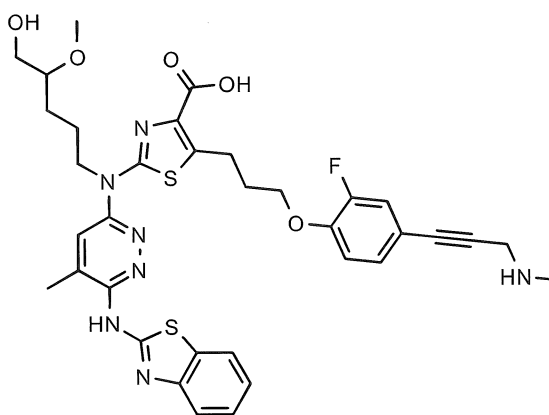
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,26 (tm, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,92 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), -0,12 (s, 9H).

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-hydroxy-2-methoxy-propyl]amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$: 473,1066 phát hiện: 473,1063.

Ví dụ 112: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxy-4-metoxy-pentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-[*tert*-butyl (dimetyl)silyl]oxy-4-metoxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyl)etoxymetyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 12 g **Ví dụ điều chế 3f** (13 mmol) và 6,30 g **Ví dụ điều chế 4a** (15,6 mmol) làm halogenua thích hợp, 14 g (83%) sản phẩm mong muốn thu được.

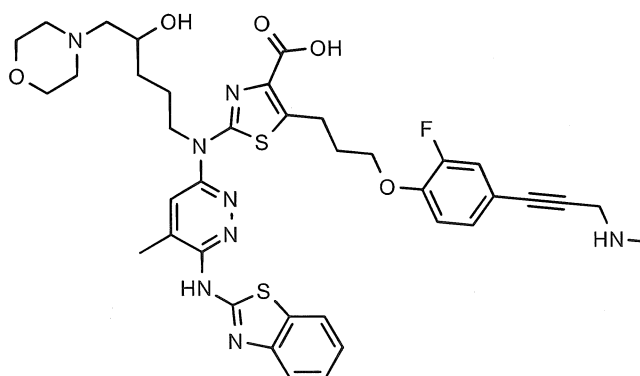
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxy-4-metoxy-pentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,91 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (td, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (td, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,41/3,36 (dd+dd, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57/1,49 (m+m, 2H); ^{13}C

NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 128,9, 126,6, 122,6, 122,3, 119,1, 118,3, 116,9, 115,5, 81,4, 68,5, 62,7, 57,1, 47,0, 40,2, 35,2, 31,0, 28,2, 23,3, 23,1, 17,8 HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{35}H_{39}FN_7O_5S_2$: 720,2433, phát hiện 720,2437.

Ví dụ 113: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-morpholino-pentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-morpholino-pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

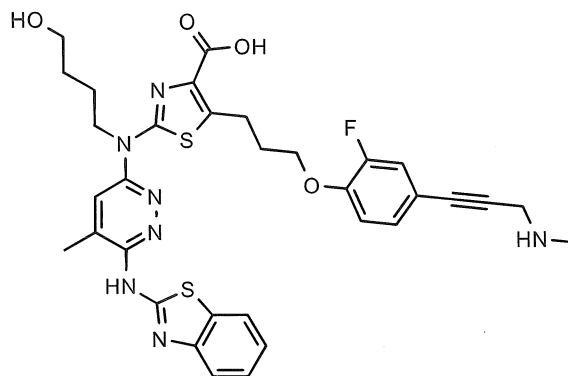
Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5a** và *morpholin* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-morpholino-pentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$: 775,2855, phát hiện 775,2851.

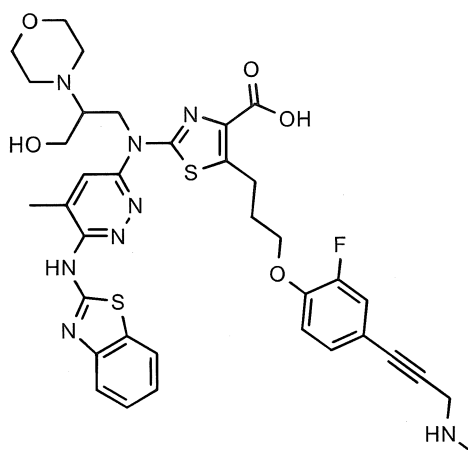
Ví dụ 114: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-hydroxybutyl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ methyl este thích hợp
Ví dụ điều chế 5c, *Bước A*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$: 676,2170, phát hiện 676,2177.

Ví dụ 115: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-2-morpholino-propyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-morpholino-propyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 390 mg **Ví dụ điều chế 3r** (0,59 mmol, 1 đương lượng) và 216 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,59 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 500 mg (83%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (brd, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,88/5,85 (d+d, 2H), 4,66/4,19 (dd+dd, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,82/3,77 (dd+dd, 2H),

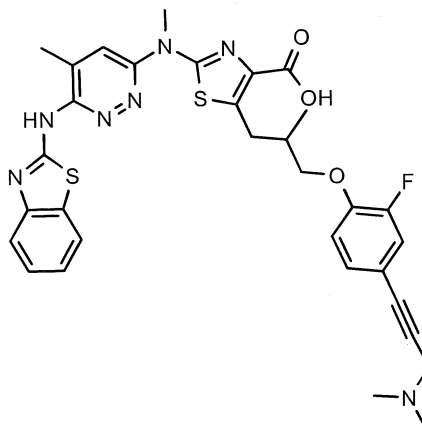
3,75 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,29/3,26 (m+m, 2H), 3,28/3,18 (m+m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,89/2,39 (m+m, 4H), 2,84 (brs, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 157,4, 156,8/151,5, 141,2, 134,6, 129,0, 127,2, 123,4, 123,1, 119,2, 118,3, 115,4, 111,9, 85,1, 82,2, 72,7, 68,3, 67,3, 66,6, 64,1, 60,9, 51,8, 50,1, 45,9, 38,5, 33,7, 30,9, 28,4, 26,2, 23,0, 17,9, 17,7, -1,1, -5,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{54}\text{H}_{78}\text{FN}_8\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_2$: 1105,4901, phát hiện 1105,4896.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-2-morpholino-propyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{FN}_8\text{O}_5\text{S}_2$: 747,2542, phát hiện 747,2531.

Ví dụ 116: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(2-metyl-3-oxopropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11b (1,2 g, 1,89 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (20 mL) được bổ sung vào 2-metyl-2-propen-1-ol (0,48 mL, 5,66 mmol, 3 đương lượng), *N,N*-dicyclohexylmetylamin (0,81 mL, 3,78 mmol, 2

đương lượng) và 2-(di-*tert*-butyl-phosphino)-1-phenyl-1*H*-pyrrol (54,3 mg, 0,19 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (86,4 mg, 0,09 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong bình kín qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (779 mg, 1,24 mmol, 66%).

LC/MS (C₂₉H₃₈N₆O₄Si₂) 627 [M+H]⁺; RT 2,86 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,44 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(3-hydroxy-2-metylpropyl)-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước A (779 mg, 1,24 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (20 mL), được làm lạnh xuống 0 °C được bổ sung vào natri borohydrua (51,7 mg, 1,37 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (336 mg, 0,53 mmol, 43%).

LC/MS (C₂₉H₄₀N₆O₄Si₂) 629 [M+H]⁺; RT 2,74 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,62 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 14,2, 6,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,2, 8,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), -0,11 (s, 9H).

Bước C: etyl 5-(3-iodo-2-metylpropyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước B (469 mg, 0,75 mmol, 1 đương lượng) trong 6:1 dietyl ete / axetonitril (21 mL) được bổ sung vào iot (284 mg, 1,12 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (293 mg, 1,12 mmol, 1,5 đương lượng) và imidazol (0,07 mL, 1,12 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri thiosulphat 10%, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (523 mg, 0,71 mmol, 95%).

LC/MS (C₂₉H₃₉IN₆O₃Si₂) 739 [M+H]⁺; RT 3,23 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

Bước D: etyl 5-(3-{{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl}}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (523 mg, 0,71 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (20 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6b (178 mg, 0,92 mmol, 1,3 đương lượng) và xesi cacbonat (692 mg, 2,12 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 3 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (257 mg, 0,32 mmol, 45%).

LC/MS (C₄₀H₅₀FN₇O₄Si₂) 804 [M+H]⁺; RT 2,66 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,10 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H),

3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 - 0,85 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước E: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-methylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước D (257 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung vào etylendiamin (64 μ L, 0,96 mmol, 3 đương lượng) tiếp đó là TBAF (1M trong tetrahydrofuran; 0,96 mL, 0,96 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 18 h. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (110 mg, 0,16 mmol, 51%).

LC/MS (C₃₄H₃₆FN₇O₃S₂) 674 [M+H]⁺; RT 2,11 (LCMS-V-C)

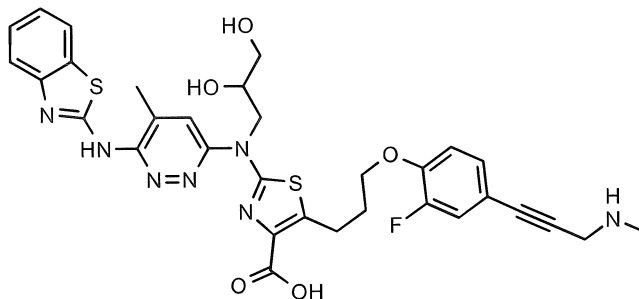
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước F: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-methylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm trong Bước E (110 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (68,5 mg, 1,63 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16 h. Phản ứng được cô trong chân không và cặn được nghiền với nước (5 mL), lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (91,2 mg, 0,14 mmol, 87%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2065, phát hiện 646,2091.

Ví dụ 117: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 280 mg **Ví dụ điều chế 3o** (0,47 mmol, 1 đương lượng) và 193 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,47 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 400 mg (88%) sản phẩm mong muốn thu được.

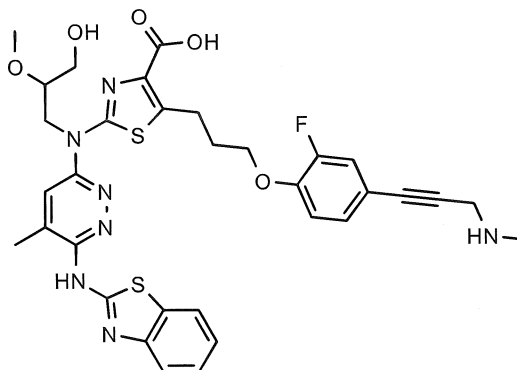
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,26 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 4,07/3,83 (dd+dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,27/1,20 (s+s, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,2, 123,2, 119,3, 118,9, 115,5, 112,0, 109,2, 74,0, 72,8, 68,4, 66,9, 66,7, 52,0, 49,6, 38,5, 33,8, 30,9, 28,5, 26,6/25,7, 23,1, 17,8, 17,7, -1,0; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{47}\text{H}_{61}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$: 962,3771, phát hiện 962,3767.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 678,1963, phát hiện 678,1965.

Ví dụ 118: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-2-metoxi-propyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-metoxi-propyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyl)etoxymetyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 400 mg **Ví dụ điều chế 3q** (0,59 mmol, 1 đương lượng) và 240 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,59 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 534 mg (86%) sản phẩm mong muốn thu được.

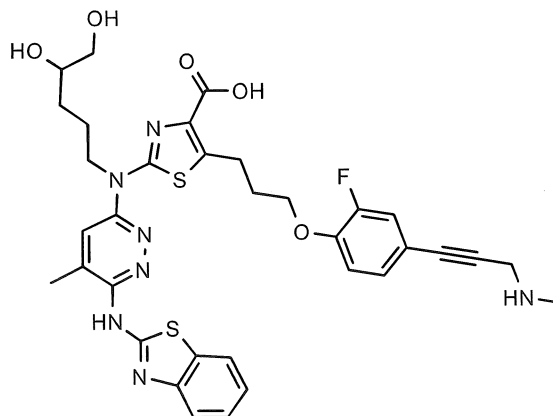
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,88/5,85 (d+d, 2H), 4,48/4,35 (dd+dd, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77/3,66 (dd+dd, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,84 (brs, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 118,6, 115,5, 112,0, 79,4, 72,8, 68,4, 66,7, 63,1, 58,2, 51,8, 48,4, 38,3, 33,7, 30,9, 28,4, 26,2, 23,0, 18,0, 17,7, -1,6, -5,1, -5,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{51}\text{H}_{73}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_2$: 1050,4479, phát hiện 1050,4469.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-2-metoxi-propyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ **Bước A** làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692,2120, phát hiện 692,2117.

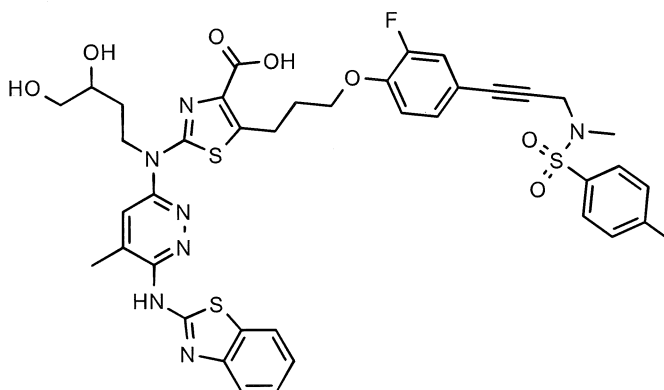
Ví dụ 119: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4,5-dihydroxypentyl) amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ **Ví dụ điều chế 5a**, *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706,2276, phát hiện 706,2274.

Ví dụ 120: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(p-tolylsulfonyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(p-tolylsulfonyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-

carboxylat

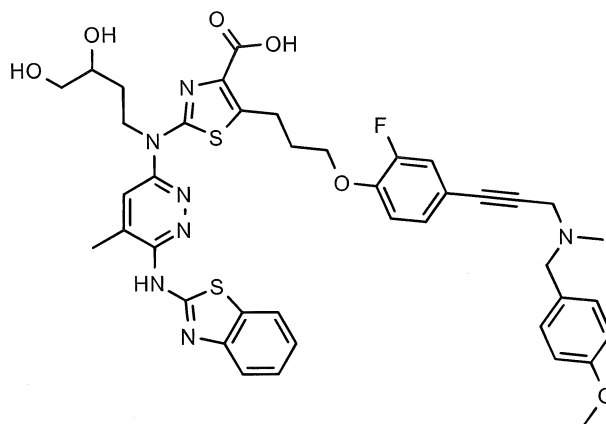
Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 470 mg **Ví dụ điều chế 3k** (0,71 mmol, 1 đương lượng) và 290 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,71 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 660 mg (90%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(p-tolylsulfonyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₀H₄₁FN₇O₇S₃: 846,2208, phát hiện 846,2201.

Ví dụ 121: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[(4-metoxyphenyl)metyl-metyl-amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[(4-metoxyphenyl)metyl-metyl-amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

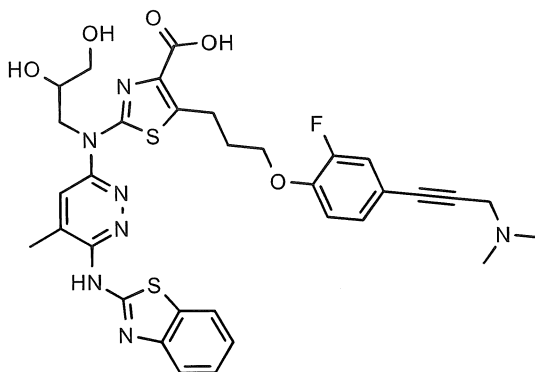
Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 625 mg **Ví dụ điều chế 3j** (1 mmol, 1 đương lượng) và 407 mg **Ví dụ điều chế 4a** (1 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 550 mg (55%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[(4-metoxyphenyl)metyl-metyl-amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₄₃FN₇O₆S₂: 812,2695, phát hiện 812,2674.

Ví dụ 122: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilylletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 380 mg **Ví dụ điều chế 3p** (0,75 mmol, 1 đương lượng) và 306 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,75 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 480 mg (72%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,57/4,53 (m+m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,07/3,83 (dd+dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,1, 157,6, 156,8/151,7, 141,5, 137,6, 134,9, 128,9, 127,1, 123,4, 123,2, 119,2, 118,8, 115,4, 111,9, 85,1, 84,1, 73,9, 72,7, 68,3, 66,9, 66,6, 51,9, 49,6, 48,1, 44,2, 30,9,

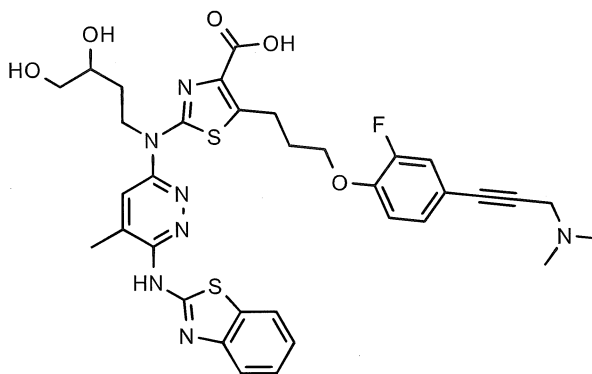
26,6, 25,6, 23,0, 17,8, 17,7, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876,3403, phát hiện 876,3408.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692,2120, phát hiện 692,2117.

Ví dụ 123: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)etyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

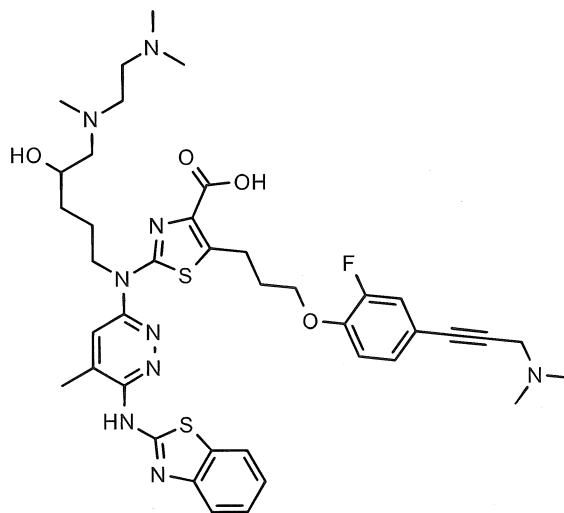
Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 350 mg **Ví dụ điều chế 3i** (0,67 mmol, 1 đương lượng) và 275 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,67 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 510 mg (85%) sản phẩm mong muốn thu được.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706,2276, phát hiện 706,2270.

Ví dụ 124: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

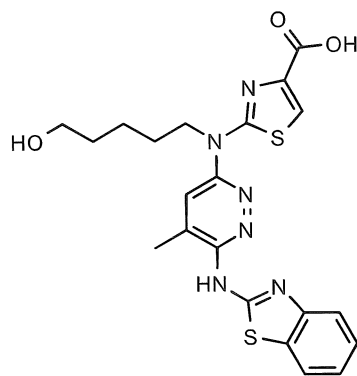
Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5b** và *N,N',N'*-trimetyletan-1,2-diamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{40}H_{51}FN_9O_4S_2$: 804,3484, phát hiện 804,3487.

Ví dụ 125: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(5-hydroxypentyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)-[5-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ *methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat* và *5-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypentan-1-ol* làm nguyên liệu ban đầu trong THF ở rt trong 2 h, 565 mg (82%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

Bước B: methyl 2-[(5-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypentylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm carbamat thích hợp, 484 mg (113%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,78 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,20 (q, 2H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Bước C: methyl 2-[(5-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypentyl-[(5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy)methyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 535 mg (61%) sản phẩm mong muốn thu được.

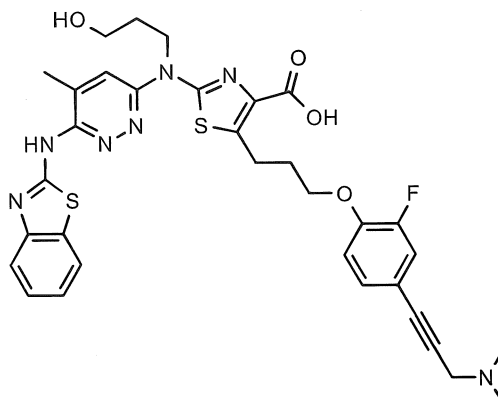
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25 (dt, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxypentyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₃N₆O₃S₂: 471,1273, phát hiện: 471,1271.

Ví dụ 126: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 3-bromo-6-clo-2-oxo-hexanoat

2 g etyl 6-clo-2-oxo-hexanoat (10,4 mmol, 1 đương lượng) trong 20 mL CCl₄ được bổ sung 0,6 mL Brom (11,5 mmol, 1,1 đương lượng) từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 1 h. Sau khi rót hỗn hợp vào 50 mL dung dịch 1M Na₂S₂O₃, hỗn hợp được chiết bằng 2×50 mL etyl axetat và các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng ete dầu mỏ và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,05 g (73%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,25 (dd, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,21-1,80 (m, 4H), 1,29 (t, 3H); GC/LR-EI: [M]⁺ = 270.

Bước B: 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropan-1-amin

8,25 g 3-aminopropan-1-ol (110 mmol, 1 đương lượng), 23 mL N,N-dietytanamin (170 mmol, 1,5 đương lượng), và 30 mg imidazol (0,44 mmol, 0,004 đương lượng) trong 200 mL DCM được bổ sung 18,2 g tert-butyl(dimethyl)silyl clorua (150 mmol, 1,4 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 15 h. Sau khi rót hỗn

hợp phản ứng lên 250 mL nước và chiết bằng 2×200 mL DCM, các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng 50 mL nước và 50 mL nước muối, làm khô, và cô để tạo ra 20,9 g (100%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,60 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,50 (quint, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); IR: 3000-2900, 1100, 830-770.

Bước C: 3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropylthioure

5,3 g 9-fluorenylmetoxycarbonyl isothioxyanat (18,9 mmol, 1 đương lượng) và 6,4 mL DIPEA (37,6 mmol, 2 đương lượng) trong 50 mL DCM được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3,5 g sản phẩm từ *Bước B* (18,5 mmol, 1 đương lượng) trong 10 mL DCM và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 2 h. Sau khi cô, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng ete dầu mỏ và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 3,87 g (80%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,49 (brs, 1H), 6,83 (brs, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,34/3,02 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,83 (s, 9 H), 0,02 (s, 6 H); IR: 3275, 1619.

Bước D: etyl 2-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropylamino]-5-(3-clopropyl)thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa 7,4 g sản phẩm từ *Bước C* (29,7 mmol, 1 đương lượng), 8,1 g sản phẩm từ *Bước A* (30 mmol, 1 đương lượng) và 8,2 mL *N,N*-dietyletanamin (59,4 mmol, 2 đương lượng) trong 206 mL etanol được gia nhiệt đến hồi lưu trong 18 h. Sau khi cô, cặn thô được cho vào trong DCM, rửa bằng nước, làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng ete dầu mỏ và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 10,1 g (81%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (t, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,62 (2t, 4H), 3,18 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); IR: 3197, 1716, 1586.

Bước E: etyl 2-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl-(6-clopyridazin-3-yl)amino]-5-(3-clopropyl)thiazol-4-carboxylat

10 g sản phẩm từ *Bước D* (23,7 mmol, 1 đương lượng) và 5,8 g 3,6-diclo-4-metylpyridazin (35,6 mmol, 1,5 đương lượng) trong 120 mL THF được bổ sung 2,1 g natri hydrua (52,1 mmol, 2,2 đương lượng) từng phần ở 50°C. Hỗn hợp đã làm lạnh được rót vào nước đá và được chiết bằng 2×200 mL etyl axetat. Các lớp hữu cơ thu gom

được rửa bằng nước muối, làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng ete dầu mỏ và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 4,3 g (32%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,76 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,19 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); IR: 1704, 1592, 1195, 1095 + 1066, 649.

Bước F: etyl 2-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl-(6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)amino]-5-(3-iodopropyl)thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 4,6 g sản phẩm từ *Bước E* (8,42 mmol, 1 đương lượng) và 12,6 g *natri iodua* (84,2 mmol, 10 đương lượng) trong 58 mL axeton được giữ ở 60°C trong 18 h. Sau khi cô, cặn được cho vào trong etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn, mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,78 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Bước G: etyl 2-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl-(6-clo-5-metyl-pyridazin-3-yl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 800 mg sản phẩm từ *Bước F* (1,25 mmol, 1 đương lượng), 821 mg *xesi cacbonat* (2,5 mmol, 2 đương lượng) và 290 mg **Ví dụ điều chế 6b** (1,5 mmol, 1,2 đương lượng) trong 6 mL MeCN được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 h. Sau khi pha loãng với 100 mL etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng 50 mL nước và 50 mL nước muối, làm khô, cô, và được tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng DCM và MeOH (chứa 7 N NH_3) làm dung môi rửa giải để tạo ra 500 mg (57%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,77 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); IR: 3600-3100, 2237, 1716, 835, 777.

Bước H: etyl 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 100 mg sản phẩm từ *Bước G* (0,142 mmol, 1 đương lượng), 28 mg

1,3-benzothiazol-2-amin (0,185 mmol, 1,3 đương lượng), 10 mg *4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten* (0,017 mmol, 0,12 đương lượng), 8 mg *tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)* (8,52 μ mol, 0,06 đương lượng), và 72 μ L *DIPEA* (0,426 mmol, 3 đương lượng) trong 0,7 mL *N-metyl-2-pyrrolidone* được giữ ở 120°C trong 18 h. Sau khi rót hỗn hợp vào 50 mL DCM, lớp hữu cơ được rửa bằng 10 mL nước và 10 mL dung dịch nước bão hòa của *lithi clorua*, làm khô, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng DCM và MeOH (chứa 7 N NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 40 mg (40%) sản phẩm mong muốn.

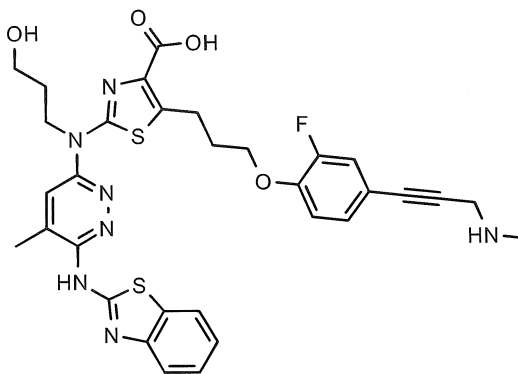
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (brs, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,2 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,29 (t, 3H); IR: 3414, 3400-2200, 1709, 1602, 1149/1087.

Bước I: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ *Bước H* và LiOH×H₂O (4 đương lượng) trong 1,4-dioxan và nước được khuấy ở rt trong 3 h. Sau khi bổ sung thêm 1 đương lượng LiOH×H₂O trong nước, phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. Sau khi bổ sung từ từ dung dịch 2 N HCl, hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (0,2 M NH₄CO₃ trong nước : MeCN) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₃₅FN₇O₄S₂: 676,2170 phát hiện: 676,2169.

Ví dụ 127: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 300 mg Ví dụ điều chế 3n (0,46 mmol, 1 đương lượng) và 187 mg Ví dụ điều chế 4a (0,46 mmol, 1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 395 mg (83%) sản phẩm mong muốn thu được.

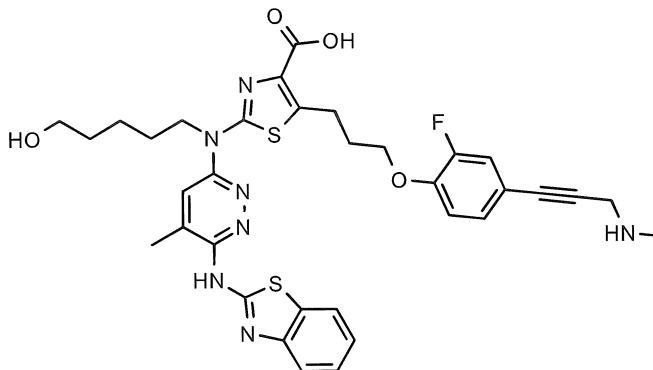
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,82 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,2, 147,5, 137,6, 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,5, 115,4, 112,0, 79,7, 72,8, 68,4, 66,7, 60,5, 51,9, 44,6, 38,1, 33,8, 30,9, 30,4, 28,6, 26,3, 23,1, 17,9, 17,8, -0,9, -5,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{50}\text{H}_{71}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_2$: 1020,4373, phát hiện 1020,4365.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-hydroxypropyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 662,2014, phát hiện 662,2016.

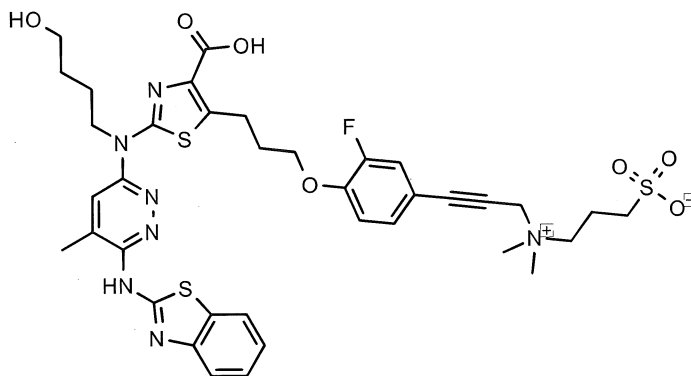
Ví dụ 128: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxypentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ methyl este thích hợp Ví dụ điều chế 5e, Bước A, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₃₇FN₇O₄S₂: 690,2327, phát hiện 690,2318.

Ví dụ 130: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Bước A: 3-[3-[4-[3-[2-[4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyl-etoxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-4-metoxycarbonyl-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

Huyền phù chứa 660 mg Ví dụ điều chế 5d, Bước A (0,7 mmol, 1 đương lượng) trong 5 mL axetonitril khan 257 mg oxathiolan 2,2-dioxit (2,1 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở rt. Sản

phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được 550 mg (75%) sản phẩm mong muốn.

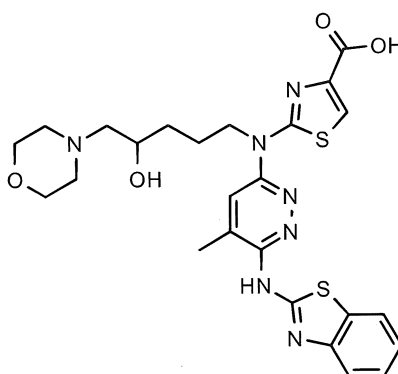
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83-7,20 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,78 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,13 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,2, 148,5, 137,5, 129,8, 120,0, 117,5, 115,3, 89,6, 72,8, 68,5, 66,7, 63,1, 62,5, 54,6, 51,9, 50,3, 48,2, 46,5, 31,0, 29,7, 26,2, 23,7, 23,2, 19,6, 17,9, 17,7, -1,0, -4,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{50}\text{H}_{74}\text{FN}_7\text{O}_8\text{S}_3\text{Si}_2$: 535,7136, phát hiện 535,7136.

Bước B: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_3$: 812,2365, phát hiện 812,2357.

Ví dụ 131: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-morpholino-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy]-5-morpholino-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 639 mg metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat (2,47 mmol, 1,5 đương lượng) và 500 mg Ví dụ điều chế 2e (1,65 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp, 730 mg (81%) sản

phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,79 (s+m, 4H), 3,51 (t, 4H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,21 (ddd, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,53 (s+m, 10H), 1,39-1,28 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,01 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) 160,3, 140,6, 124,2, 71,2, 68,9, 66,2, 64,7, 59,8, 54,2, 51,8, 46,8, 32,3, 27,6, 25,7, 23,2, 21,8, 21,5, 20,8, 17,7, 14,1, -4,3, -4,9; **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 544,3, phát hiện 544,3.

Bước B: metyl 2-[[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-morpholino-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 304 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,56 mmol) làm carbamat thích hợp, 231 mg (93%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,79 (brs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (t, 4H), 3,21 (q, 2H), 2,42-2,23 (m, 4H), 2,23 (ddd, 2H), 1,69-1,34 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) 168,3, 161,6, 142,2, 116,3, 66,2, 65,2, 59,8, 54,3, 51,5, 44,5, 32,7, 25,8, 24,5, 17,8, -4,2, -4,8; **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSi}$: 444,2, phát hiện 444,3.

Bước C: metyl 2-[[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-morpholino-pentyl]-[5-metyl-6-(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 231 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,52 mmol, 1 đương lượng) và 315 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,77 mmol, 1,5 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 344 mg (81%) sản phẩm mong muốn thu được.

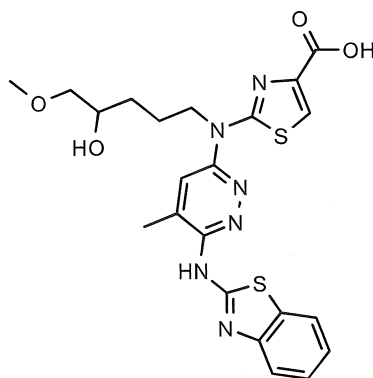
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,85-7,23 (4H), 7,69 (s, 1H), 5,86 (d, 2H), 4,49 (t, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,50-2,13 (8H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,83-1,73 (m+m, 2H), 1,56-1,41 (m+m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,01-(-0,05) (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,3, 160,8, 157,6, 155,3, 123,1, 117,9, 72,9, 69,0, 66,7, 65,4, 52,3, 47,1, 32,4, 26,2, 22,9, 17,9, 17,8, -1,0, -3,8, -4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}_2$: 814,3630, phát hiện 814,3629.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-morpholino-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₅H₃₀N₇O₄S₂: 556,1795, phát hiện 556,1807.

Ví dụ 132: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-metoxy-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-(5-metoxy-4-triisopropylsilyloxy-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 284 mg methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat (1,10 mmol, 1,1 đương lượng) và 291 mg **Ví dụ điều chế 2c** (1,00 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp, 456 mg (86%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,07 (dt, 2H), 3,89 (qv, 1H), 3,79 (s 3H), 3,27 (dd, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,73 (qv, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,96 (s, 21H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 161,4, 160,3, 140,6, 124,2, 75,7, 70,5, 58,4, 51,9, 46,8, 31,2, 22,5, 17,89, 17,87, 11,9; **LC-MS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₅H₄₇N₂O₆SSi: 531,3, phát hiện 531,4.

Bước B: methyl 2-[5-metoxy-4-triisopropylsilyloxy-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 444 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,84 mmol) làm carbamat thích hợp, 334 mg (93%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,91 (t, 1H),

3,73 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,01 (m, 21H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,0, 116,9, 76,7, 71,2, 58,9, 52,0, 45,0, 32,2, 24,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$: 431,2394, phát hiện 431,2392.

Bước C: metyl 2-[(5-metoxy-4-triisopropylsilyloxy-pentyl)-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 324 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,75 mmol, 1 đương lượng) và 337 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,83 mmol, 1,1 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 540 mg (90%) sản phẩm mong muốn thu được.

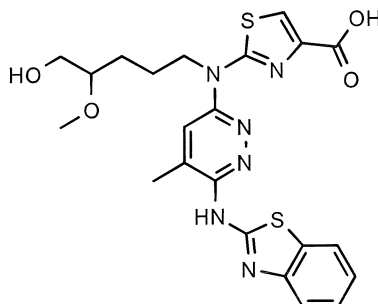
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,85-7,22 (4H), 7,68 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,26 (d, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,91 (m, 21H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,3, 160,7, 123,1, 117,7, 76,4, 73,0, 71,0, 66,7, 58,8, 52,2, 47,2, 31,4, 22,5, 18,3, 12,3, 17,8, 17,8, -1,0 HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}_2$: 801,3678, phát hiện 801,3671.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-metoxy-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 501,1373, phát hiện 501,136.

Ví dụ 133: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxy-4-metoxy-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-methoxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 571 mg *methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat* (2,21 mmol, 1,1 đương lượng) và 500 mg **Ví dụ điều chế 2b** (2,01, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp, 818 mg (83%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (ddd, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,33 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,4, 160,4, 140,6, 124,3, 80,4, 63,6, 56,9, 51,9, 46,8, 27,4, 27,6, 25,7, 23,4, 17,9, -5,5; **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$: 489,2, phát hiện 489,3.

Bước B: methyl 2-[[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-methoxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 306 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,63 mmol) làm carbamat thích hợp, 234 mg (96%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,80 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 3H), 1,64-1,34 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,3, 161,6, 142,1, 116,4, 80,7, 64,3, 57,0, 51,6, 44,5, 25,8, 24,6, 17,9, -5,4; **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$: 389,2, phát hiện 389,3.

Bước C: methyl 2-[[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-methoxy-pentyl]-[5-methyl-6-(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 224 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,58 mmol, 1 đương lượng) và 349 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,86 mmol, 1,5 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 357 mg (82%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,56-3,51 (dd+dd, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,54-1,47 (m+m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,3, 127,2, 123,4, 123,2, 123,1, 117,6, 112,0, 80,9, 72,9,

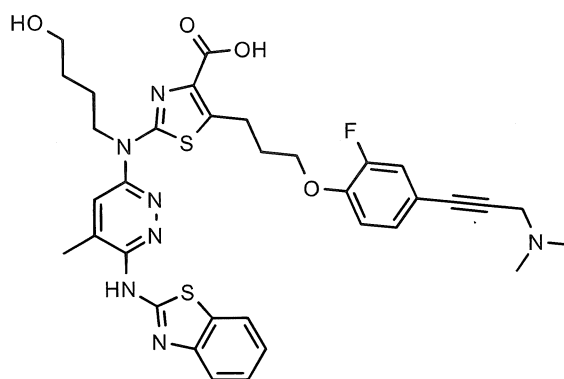
66,7, 64,2, 57,3, 52,2, 47,4, 28,1, 26,2, 23,3, 17,9, 17,8, -1,0, -5,1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₅H₅₅N₆O₅S₂Si₂: 759,3208, phát hiện 759,3212.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxy-4-metoxi-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₅N₆O₄S₂: 501,1373, phát hiện 501,1366.

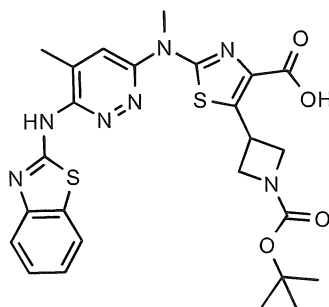
Ví dụ 134: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ metyl este thích hợp **Ví dụ điều chế 5d**, *Bước A*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₃₇FN₇O₄S₂: 690,2327, phát hiện 690,2347.

Ví dụ 135: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]azetidín-3-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-((6-((1,3-benzothiazol-2-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)(methyl)amino)-5-((1-((tert-butoxy)carbonyl)azetidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51, Bước A (122 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 0,24 mL, 1,38 mmol, 8 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 13 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (38 mg, 0,07 mmol, 38%).

LC/MS (C₂₇H₃₁N₇O₄S₂) 582 [M+H]⁺; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

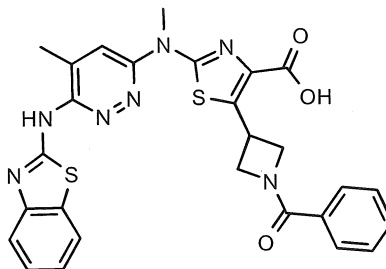
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,81 – 7,61 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (t, 3H).

Bước B: axit 2-((6-((1,3-benzothiazol-2-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)(methyl)amino)-5-((1-((tert-butoxy)carbonyl)azetidin-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (38 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào 2M dung dịch nước natri hydroxit (0,5 mL, 1 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 30 phút. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (21,4 mg, 0,04 mmol, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₅H₂₆N₇O₄S₂: 552,1493, phát hiện 552,1511.

Ví dụ 136: axit 5-(1-Benzoylazetididin-3-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-benzoylazetididin-3-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimethylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (29,6 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) và benzoyl clorua (6,74 μ L, 0,06 mmol, 1,2 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào trietylamin (0,01 mL, 0,1 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3,5 h. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 85% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh không màu (32 mg, 0,04 mmol, 92%).

LC/MS (C₃₅H₄₁N₇O₄Si₂) 716 [M+H]⁺; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,58 – 7,39 (m, 5H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,75 – 4,66 (m, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H) 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(1-benzoylazetididin-3-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (32 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,45 mL, 6,05 mmol, 135 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ

được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (17,5 mg, 0,03 mmol, 67%).

LC/MS ($C_{29}H_{27}N_7O_3S_2$) 586 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

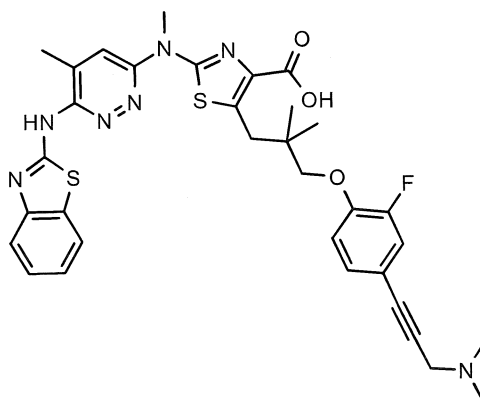
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (br s, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 5-(1-benzoylazetidín-3-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (17,5 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào 2M dung dịch nước natri hydroxit (0,5 mL, 1 mmol, 33,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (16 mg, 0,03 mmol, 96%) [ở dạng muối natri].

HRMS-ESI (m/z) $[M-H]^-$ tính toán đối với $C_{27}H_{22}N_7O_3S_2$: 556,1231, phát hiện 556,1260.

Ví dụ 137: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy}-2,2-dimetylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2,2-dimethylpropyl)-2-[methyl(5-methyl-6-{{(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zc (8 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4a (9,76 mg, 0,02 mmol, 1,3 đương lượng), Xantphos (2,14 mg, 3,69 μ mol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (18 mg, 0,06 mmol, 3 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (9,64 μ L, 0,06 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút) sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,69 mg, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (15 mg, 0,02 mmol, 100%).

LC/MS (C₄₀H₅₀FN₇O₄Si₂) 804 [M+H]⁺; RT 2,65 (LCMS-V-C)

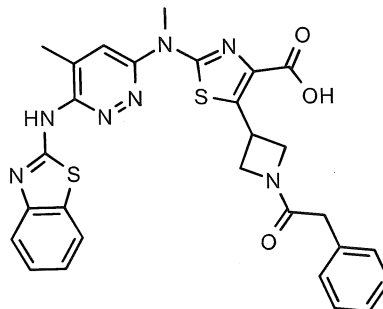
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,79 – 3,75 (m, 5H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), -0,11(s, 9H).

Bước B: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2,2-dimethylpropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (60 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) được bổ sung vào etylendiamin (15 μ L, 0,22 mmol, 3 đương lượng) và tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 224 μ L, 0,22 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra chất rắn mà được nghiền với dietyl ete, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (13,1 mg, 0,02 mmol, 27%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₃₅FN₇O₃S₂: 660,2221, phát hiện 660,2264.

Ví dụ 138: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(2-phenylaxetyl)azetidín-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-[1-(2-phenylaxetyl)azetidín-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (105 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) được bổ sung vào trietylamin (0,05 mL, 0,34 mmol, 2 đương lượng) và phenylaxetyl clorua (0,03 mL, 0,21 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng nước và nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (66 mg, 0,09 mmol, 53%).

LC/MS (C₃₆H₄₃N₇O₄Si₂) 730 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 5H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,74 – 4,58 (m, 2H), 4,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,51 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(2-phenylaxetyl)azetidín-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (66 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (1 mL, 13,4 mmol, 148 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (39 mg, 0,07 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₀H₂₉N₇O₃S₂) 600 [M+H]⁺; RT 1,33 (LCMS-V-B1)

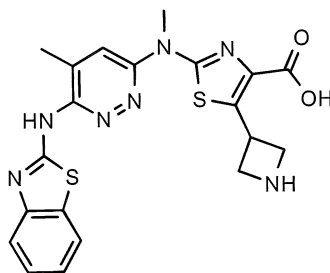
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,72 (br s + s, 2H), 7,40 (br s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 4,75 – 4,57 (m, 2H), 4,40 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(2-phenylaxetyl)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (39 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung vào dung dịch nước natri hydroxit 2M (1 mL, 2 mmol, 30,8 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1,5 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (28,7 mg, 0,05 mmol, 77%) [ở dạng muối natri].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₈H₂₄N₇O₃S₂: 570,1388, phát hiện 570,1423.

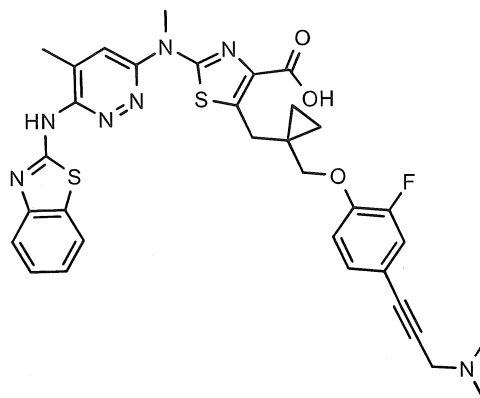
Ví dụ 139: axit 5-(Azetidin-3-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Trong quá trình điều chế Ví dụ 138, Bước C, natri 5-(azetidin-3-yl)-2-((6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat (7,5 mg, 0,02 mmol, 25%) được tách dưới dạng sản phẩm phụ [ở dạng muối natri].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]⁻ tính toán đối với C₂₀H₁₈N₇O₂S₂: 452,0969, phát hiện 452,0977.

Ví dụ 140: axit 2-((6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino)-5-[[1-((4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy)metyl)xyclopropyl)metyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[[1-((4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy)metyl)xyclopropyl)metyl]-2-[metyl(5-metyl-6-((2Z)-3-((2-trimethylsilyl)etoxy)metyl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden)amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zd (84 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4a (103 mg, 0,25 mmol, 1,3 đương lượng), Xantphos (22,5 mg, 0,04 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (190 mg, 0,58 mmol, 3 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (102 μ L, 0,58 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút), sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (17,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (98 mg, 0,12 mmol, 63%).

LC/MS (C₄₀H₄₈FN₇O₄Si₂) 802 [M+H]⁺; RT 2,63 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 6H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 4H), -0,10 (s, 9H).

Bước B: *metyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{{1-({4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}metyl)xylopropyl}metyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (98 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (6 mL) được bổ sung vào etylendiamin (24,5 μL, 0,37 mmol, 3 đương lượng) và tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 224 μL, 0,37 mL, 0,37 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa nước và 9:1 diclometan / metanol, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (5,01 mg, 0,01 mmol, 6%).

LC/MS (C₃₄H₃₄FN₇O₃S₂) 672 [M+H]⁺; RT 2,04 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (br s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 0,78 - 0,65 (m, 4H).

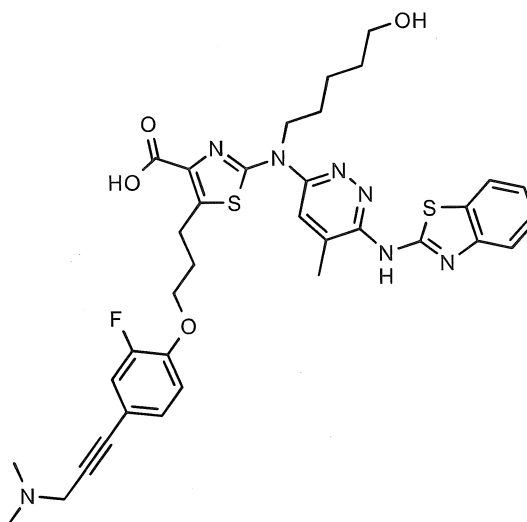
Bước C: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-{{1-({4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}metyl)xylopropyl}metyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (35 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (21,9 mg, 0,52 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C qua đêm. Phản ứng được cô trong chân không và cặn được nghiền với nước, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra

sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (23,8 mg, 0,04 mmol, 70%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₃₃FN₇O₃S₂: 658,2065, phát hiện 658,2109.

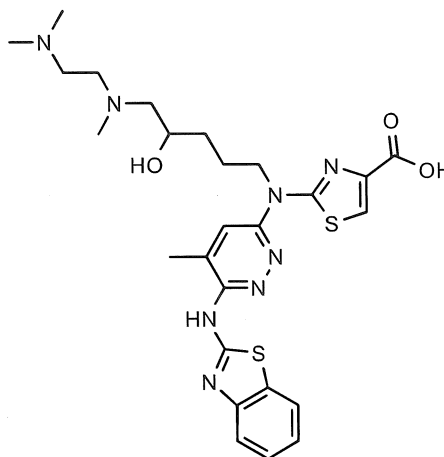
Ví dụ 141: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-hydroxypentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ trong nước : MeCN), bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** sản phẩm mong muốn thu được.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₅H₃₉FN₇O₄S₂: 704,2489 phát hiện: 704,2483.

Ví dụ 142: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]-4-hydroxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 426 mg *metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat* (1,65 mmol, 1,1 đương lượng) và 478 mg **Ví dụ điều chế 2f** (1,65 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp, 359 mg (43%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 8H), 2,18 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,85-1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,39-1,25 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,02 (s, 3H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}$: 559,3, phát hiện 559,4.

Bước B: metyl 2-[[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 811 mg sản phẩm từ *Bước A* (1,45 mmol) làm carbamat thích hợp, 262 mg (39%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,63-1,54 (m+m, 2H), 1,61-1,37 (m+m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 142,6, 116,8, 70,4, 64,6, 57,4, 56,5, 52,0, 45,9, 45,1, 43,8, 33,0, 26,3, 24,9, -3,8, -4,3; **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 459,3, phát hiện 459,4.

Bước C: metyl 2-[[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-[2-(dimetylamino)etyl-metyl-amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyl)etoxymetyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 255 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,56 mmol, 1 đương lượng) và 226 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,77 mmol, 1,0 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 311 mg (67%) sản phẩm mong muốn thu được.

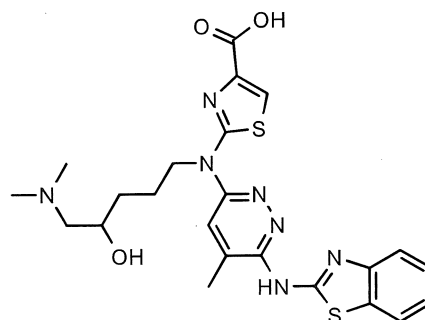
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,48 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,71 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (brs, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,83-1,72 (m+m, 2H), 1,65-1,43 (m+m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,01 & -0,06 (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 127,2, 123,4, 123,2, 123,1, 117,7, 112,0, 72,9, 69,9, 66,7, 64,0, 55,7, 54,9, 52,2, 47,3, 44,5, 43,2, 32,1, 26,1, 22,8, 17,9, 17,8, -0,9, -3,9, -4,5; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$: 829,4103, phát hiện 829,4096.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(dimethylamino)etyl-metyl-amino]-4-hydroxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 571,2268, phát hiện 571,2270.

Ví dụ 143: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(dimethylamino)-4-hydroxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-(dimethylamino)pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 568 mg *metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat* (2,2 mmol, 1,1 đương lượng) và 523 mg **Ví dụ điều chế 2d** (2,0 mmol, 1 đương lượng) làm rượu thích hợp, 530 mg (53%) sản phẩm

mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,15 (d, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,79-1,63 (m+m, 2H), 1,55-1,34 (m+m, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,01 & -0,02 (s+s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 160,8, 153,3, 124,7, 70,1, 65,9, 52,3, 47,3, 46,6, 32,7, 28,1, 26,2, 23,7, -3,8, -4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5\text{SSi}$: 502,2765, phát hiện 502,2762.

Bước B: methyl 2-[[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-(dimethylamino)pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 132 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,26 mmol) làm carbamat thích hợp, 78 mg (74%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 2,17 (d, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,63-1,55 (m+m, 2H), 1,60-1,37 (m+m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,04 & 0,03 (s+s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 116,9, 70,3, 66,3, 52,0, 46,6, 45,0, 33,1, 26,3, 25,0, -3,8, -4,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$: 402,2241, phát hiện 402,2249.

Bước C: methyl 2-[[4-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-5-(dimethylamino)pentyl]-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 72 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,18 mmol, 1 đương lượng) và 73 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,18 mmol, 1,5 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 126 mg (91%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,86-7,23 (4H), 7,97 (s, 1 H), 7,69 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,10 (brs, 6H), 1,83-1,71 (m+m, 2H), 1,59-1,41 (m+m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,01 & -0,06 (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 123,1, 117,9, 72,9, 69,9, 66,8, 66,7, 52,2, 47,3, 46,6, 32,4, 26,2, 22,9, 17,8, 17,8, -1,0, -4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$: 772,3525, phát hiện 772,3521.

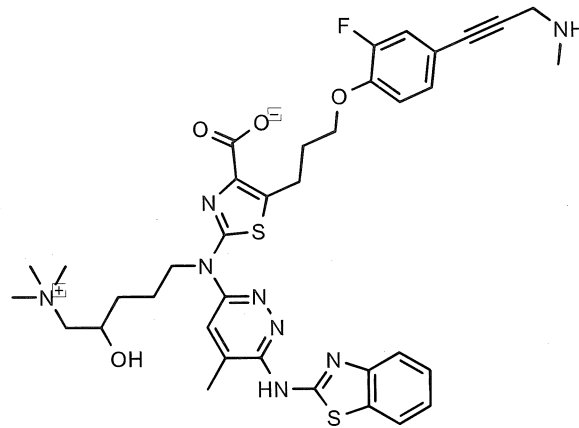
Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-[5-

(dimethylamino)-4-hydroxy-pentyl]amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₈N₇O₃S₂: 514,1690, phát hiện 514,1694.

Ví dụ 144: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(dimetylamino)pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5a** và *N*-metylmetyanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₆₄H₈₄FN₈O₇S₂Si₂: 1215,5421, phát hiện 1215,5389.

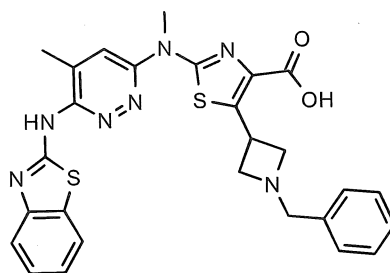
Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ *Bước A* được hòa tan trong hỗn hợp gồm axetonitril (4 mL/mmol) và *N,N*-dimetylformamit (1 mL/mmol) sau đó iodometan (5 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy ở rt cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 1

h). Hỗn hợp phản ứng được cô. Hỗn hợp thô chứa [5-[[5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-2-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-trimetyl-*amoni* (LC-MS-ESI (m/z): [M]⁺ tính toán đối với C₆₅H₈₆FN₈O₇S₂Si₂: 1229,6, phát hiện 1229,4) được chuyển vào phản ứng tiếp theo sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn, để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₇H₄₄FN₈O₄S₂: 747,2905, phát hiện 747,2900.

Ví dụ 145: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-benzylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-benzylazetidín-3-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-[(*2Z*)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (36,3 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (3 mL) được bổ sung benzaldehyt (12,1 µL, 0,12 mmol, 2 đương lượng), natri triaxetoxy borohydrua (37,7 mg, 0,18 mmol, 3 đương lượng) và axit axetic băng (hai giọt) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 70% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm không màu (28,6 mg, 0,04 mmol, 69%).

LC/MS (C₃₅H₄₃N₇O₃Si₂) 702 [M+H]⁺; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 5,88 (s, 2H),

4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 – 3,65 (m, 6H), 3,18 (dd, J = 7,0, 5,9 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-benzylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (28,6 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,3 mL, 4,03 mmol, 99 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (17 mg, 0,03 mmol, 73%).

LC/MS (C₂₉H₂₉N₇O₂S₂) 572 [M+H]⁺; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

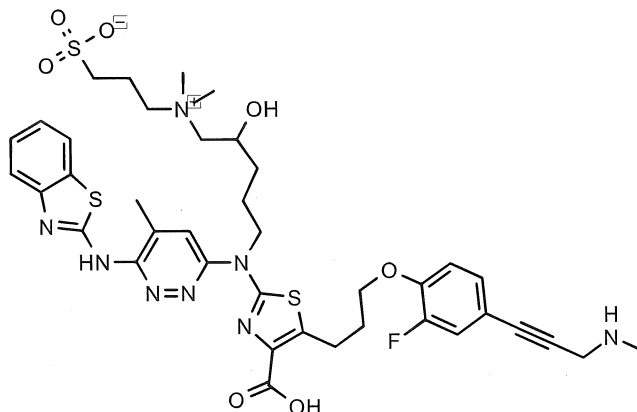
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (br s, 1H), 7,71 (br s + s, 2H), 7,45 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 – 3,61 (m, 4H), 3,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-benzylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (17 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào 2M dung dịch nước natri hydroxit (0,5 mL, 1 mmol, 33,6 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (13,9 mg, 0,03 mmol, 86%) [ở dạng muối natri].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₇H₂₆N₇O₂S₂: 544,1584, phát hiện 544,1616.

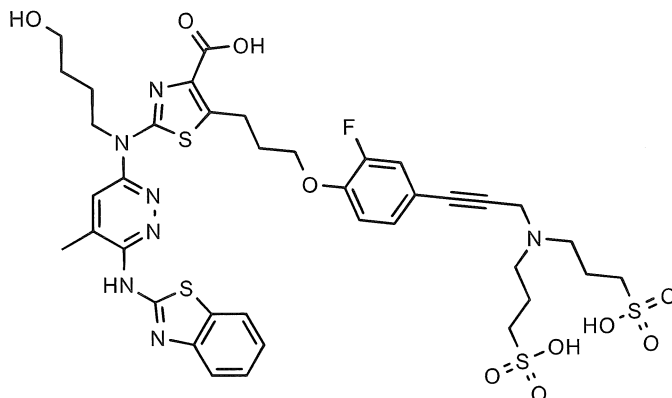
Ví dụ 146: 3-[[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]-2-hydroxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Ví dụ 144, *Bước A* được tạo huyền phù trong MeCN (5 mL/mmol) sau đó oxathiolan 2,2-dioxit (10 đương lượng) được bổ sung vào và khuấy ở 60°C qua đêm (quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn). Hỗn hợp phản ứng được cô. Hỗn hợp thô chứa 3-[[5-[[5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyl-etoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-2-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat (LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₆₇H₉₀FN₈O₁₀S₃Si₂: 1337,5, phát hiện 1337,6) được chuyển trực tiếp vào phản ứng tiếp theo sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn, để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₉H₄₈FN₈O₇S₃: 855,2787, phát hiện 855,2786.

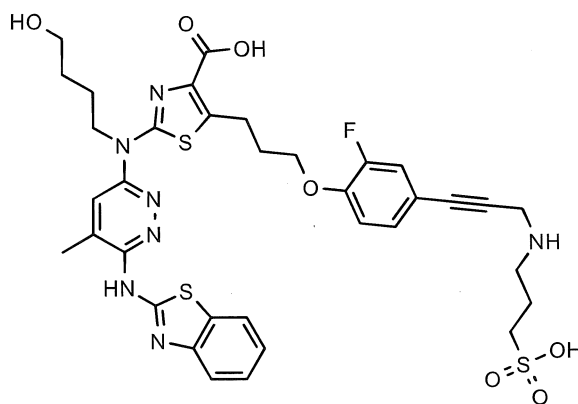
Ví dụ 147: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-hydroxybutyl)amino)-5-[3-(4-{3-[bis(3-sulfopropyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 147 được tách dưới dạng sản phẩm phụ từ phản ứng trong **Ví dụ 148**, *Bước B*.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{38}H_{44}FN_7O_{10}S_4$: 906,2089, phát hiện 906,2098.

Ví dụ 148: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-sulfopropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: axit 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-ynyl)-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ 370 mg **Ví dụ điều chế 5i**, *Bước A* (0,36 mmol, 1 đương lượng), 150 mg (62%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,74 (m, 2H),

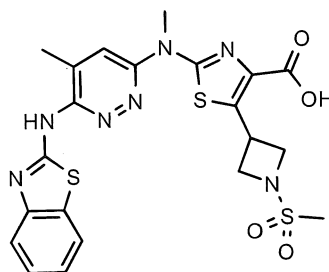
1,52 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 126,7, 126,5, 122,6, 122,2, 119,1, 118,6, 116,8, 115,9, 91,0, 81,1, 68,8, 60,9, 47,2, 31,6, 31,0, 29,9, 24,2, 23,2, 17,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 662,2014, phát hiện 662,2011.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flu-4-[3-(3-sulfopropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Huyền phù chứa sản phẩm từ *Bước A* trong axetonitril khan oxathiolan 2,2-dioxit được bổ sung vào trong một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở rt, trong đó sản phẩm đã thể hai lần cũng được tạo ra (**Ví dụ 147**). Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO, và sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) để thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_3$: 784,2052, phát hiện 784,2052.

Ví dụ 149: axit 2-((6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino)-5-(1-metansulfonylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-metansulfonylazetidín-3-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (24,6 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung metansulfonyl clorua (3,73 μL , 0,05 mmol, 1,2 đương lượng), tiếp đó là lượng xúc tác của 4-(dimetylamin)pyridin và trietylamin (0,01 mL, 0,08 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash

Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (16,4 mg, 0,02 mmol, 59%).

LC/MS (C₂₉H₃₉N₇O₅Si₃) 690 [M+H]⁺; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,61 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-metansulfonylazetid-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (16,4 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,2 mL, 2,68 mmol, 113 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (x2) sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (10 mg, 0,02 mmol, 75%).

LC/MS (C₂₃H₂₅N₇O₄S₃) 560 [M+H]⁺; RT 1,24 (LCMS-V-B1)

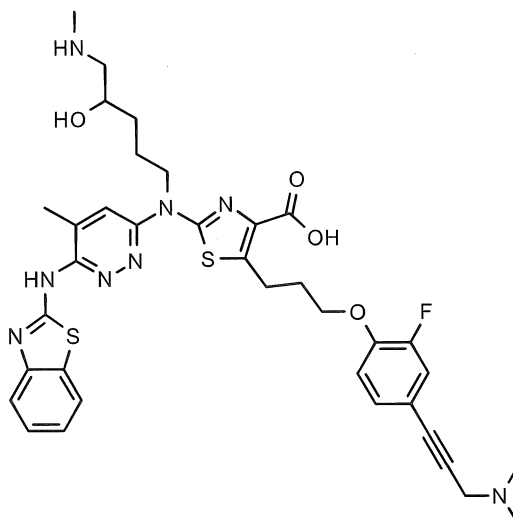
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 1H), 4,49 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,04 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-metansulfonylazetid-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (10 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung vào 2M dung dịch nước natri hydroxit (0,2 mL, 0,4 mmol, 22,4 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 1,5 h. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (7,6 mg, 0,01 mmol, 80%) [ở dạng muối natri].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₁H₂₂N₇O₄S₃: 532,0890, phát hiện 532,0894.

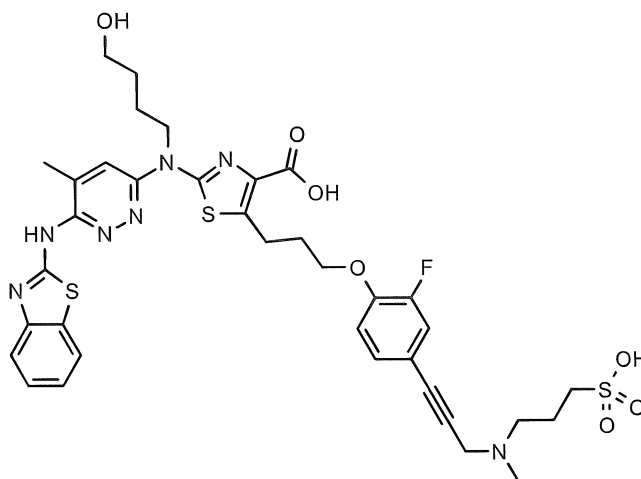
Ví dụ 150: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(metylamin)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5b** và *metanamin* làm amin thích hợp, hợp chất trung gian *metyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(metylamin)pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat* không được tách nhưng sau khi các chất dễ bay hơi được làm bay hơi quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân được áp dụng để thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₃₆H₄₃FN₈O₄S₂: 367,1411, phát hiện 367,1413.

Ví dụ 151: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(3-sulfopropyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: axit 3-[metyl(prop-2-ynyl)amino]propan-1-sulfonic

0,34 mL *N*-methylpropargylamine (4 mmol, 1 đương lượng) trong 1 mL MeCN được bổ sung 244 mg *oxathiolan 2,2-dioxit* (2 mmol, 0,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 h. Sau khi cô, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH làm dung môi rửa giải để tạo ra 299 mg (78%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,10 (br, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,94 (qui, 2H).

Bước B: axit 3-[3-[4-[3-[2-[tert-butoxycarbonyl]-4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl]amino]-4-metoxycarbonyl-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl-metyl-amino]propan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* và **Ví dụ điều chế 3c**, *Bước A* làm nguyên liệu ban đầu, 303 mg (56%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,45 (vbrs, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,33 (dm, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,24 (brs, 2H), 4,16-4,06 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,80 (brs, 3H), 2,61 (brt, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

Bước C: axit 3-[3-[4-[3-[2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutylamino]-4-metoxycarbonyl-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl-metyl-amino]propan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* làm carbamat thích hợp, 200 mg (81%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,38 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,28 (brs, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,27

(brs, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,00 (q, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 148,2, 129,6, 119,7, 115,4, 68,1, 62,6, 55,2, 51,7, 49,3, 45,8, 44,4, 40,0, 30,6, 30,2, 26,3, 25,6, 23,3, 21,0, -4,8.

Bước D: axit 3-[3-[4-[3-[2-[4-[*tert-butyl(dimethyl)silyl*]oxybutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-4-metoxycarbonyl-thiazol-5-yl]propoxy]-3-*flo-phenyl*]prop-2-ynyl-metyl-amino]propan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 270 mg (88%) sản phẩm mong muốn thu được.

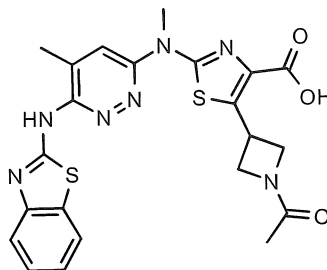
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (td, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,24 (br., 2H), 4,17 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,29 (br., 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 (br., 3H), 2,60 (br., 2H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (br., 2H), 1,74 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,02 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,5, 127,2, 123,5, 123,2, 119,7, 117,6, 115,4, 112,0, 72,9, 68,5, 66,7, 62,5, 51,9, 49,3, 46,5, 45,7, 40,0, 31,0, 29,7, 26,2, 23,8, 23,1, 21,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9.

Bước E: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-*flo-4*-[3-[metyl(3-sulfopropyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sản phẩm từ *Bước D* và LiOH \times H $_2$ O (10 đương lượng) trong hỗn hợp 1:1 của THF và nước được giữ ở 50°C trong 18 h. Sau khi xử lý hỗn hợp phản ứng bằng 2 mL HCl đặc ở 0°C, phản ứng được giữ 50°C trong 1 h. Sau khi rót hỗn hợp lên dung dịch amoniac lạnh, nguyên liệu kết tủa được lọc ra và tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (25 mM NH $_4$ HCO $_3$ trong nước : MeCN) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H] $^+$ tính toán đối với C $_{36}$ H $_{41}$ FN $_7$ O $_7$ S $_3$: 798,2214 phát hiện: 798,2204.

Ví dụ 152: axit 5-(1-Axetylazetid-3-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-axetylazetid-3-yl)-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[(2-trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden)amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axetyl clorua (14 μ L, 0,2 mmol, 1,2 đương lượng) và trietylamin (0,05 mL, 0,33 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (67,7 mg, 0,1 mmol, 63%).

LC/MS ($C_{30}H_{39}N_7O_4Si_2$) 654 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,69 – 4,56 (m, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,92 (dd, $J = 9,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-(1-axetylazetid-3-yl)-2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl)(metyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (67,7 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 0,04 mL, 0,31 mmol, 3 đương lượng) và etylendiamin (0,02 mL, 0,31 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở 60 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g

RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (10,5 mg, 0,02 mmol, 19%).

LC/MS (C₂₄H₂₅N₇O₃S₂) 524 [M+H]⁺; RT 0,97 (LCMS-V-B1)

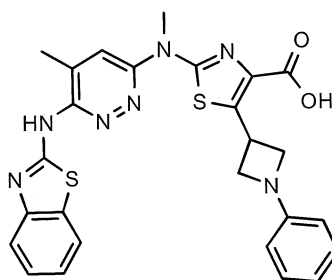
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,31 (q, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 9,9, 5,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 5-(1-axetylazetidín-3-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (10,5 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch 1M lithi hydroxit (0,1 mL, 0,1 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (2 mg, 4,04 μmol, 20%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₂H₂₂N₇O₃S₂: 496,1220, phát hiện 496,1252.

Ví dụ 153: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-phenylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-phenylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung bromobenzen (20,6 μL, 0,2 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (160 mg, 0,49 mmol, 3 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (0,08 mL, 0,49 mmol, 3 đương lượng), Xantphos (18,9 mg, 0,03

mmol, 0,2 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (15 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (44,2 mg, 0,06 mmol, 39%).

LC/MS (C₃₄H₄₁N₇O₃Si₂) 688 [M+H]⁺; RT 1,58 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 6,74 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,64 – 6,49 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 4H), 3,86 (dd, J = 7,3, 5,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-phenylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (44 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 105 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (x2) sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (18 mg, 0,03 mmol, 51%).

LC/MS (C₂₈H₂₇N₇O₂S₂) 558 [M+H]⁺; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 4,82 – 4,68 (m, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 4H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

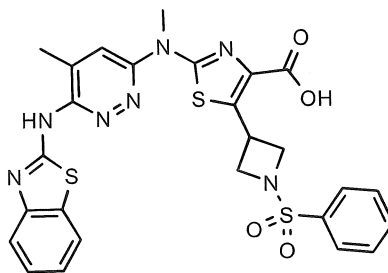
Bước C: *axít 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-(1-phenylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (18 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch 1M lithi hydroxit (0,16 mL, 0,16 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 h. Tinh chế bằng sắc ký

nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (9,5 mg, 0,02 mmol, 56%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₆H₂₄N₇O₂S₂: 530,1427, phát hiện 530,1455.

Ví dụ 154: axit 5-[1-(Benzensulfonyl)azetidin-3-yl]-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[1-(benzensulfonyl)azetidin-3-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (46,7 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung benzensulfonyl clorua (11,7 µL, 0,09 mmol, 1,2 đương lượng), tiếp đó là 4-(dimetylaminopyridin (2 mg, 0,02 mmol, 0,21 đương lượng) và trietylamin (0,02 mL, 0,15 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó là nước muối, sau đó làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 67% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (40,3 mg, 0,05 mmol, 70%).

LC/MS (C₃₄H₄₁N₇O₅Si₃) 752 [M+H]⁺; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,52 – 4,39 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 4H), 3,79 – 3,67 (m, 7H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-[1-(benzensulfonyl)azetidin-3-yl]-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (40,3 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 125 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (x2) sau đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (20 mg, 0,03 mmol, 60%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_4S_3$) 622 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

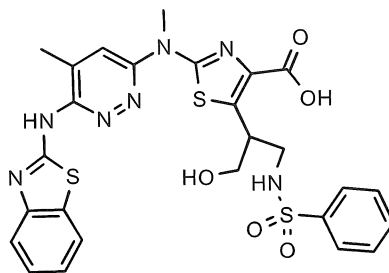
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (br s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 4H), 3,81 - 3,66 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

Bước C: axit 5-[1-(benzensulfonyl)azetidin-3-yl]-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (20 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch 1M lithi hydroxit (0,16 mL, 0,16 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 15,5g Gold RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (4,9 mg, 0,01 mmol, 26%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{26}H_{24}N_7O_4S_3$: 594,1046, phát hiện 594,1060.

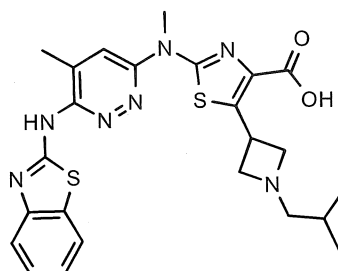
Ví dụ 155: axit 5-(1-Benzensulfonamido-3-hydroxypropan-2-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Axit 5-(1-Benzensulfonamido-3-hydroxypropan-2-yl)-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic (2,9 mg, 4,74 μmol , 15%) được tách dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình tinh chế Ví dụ 154, Bước C.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_3$: 612,1152, phát hiện 612,1154

Ví dụ 156: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(2-metylpropyl)azetidín-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-[1-(2-metylpropyl)azetidín-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (134 mg, 0,22 mmol, 1 đương lượng) trong 2:1 axetonitril / diclometan (6 mL) được bổ sung isobutyraldehyt (0,04 mL, 0,44 mmol, 2 đương lượng) tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (139 mg, 0,66 mmol, 3 đương lượng) và axit axetic băng (10 μL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4,5 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu kem (81,5 mg, 0,12 mmol, 56%).

LC/MS ($\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_3\text{Si}_2$) 668 [M+H]⁺; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,26 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,58 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,98 – 0,86 (m, 8H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(2-metylpropyl)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước A (81,5 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,71 mmol, 55 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, sau đó được chiết bằng diclometan và chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (50 mg, 0,09 mmol, 76%).

LC/MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$) 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,91 (LCMS-V-B1)

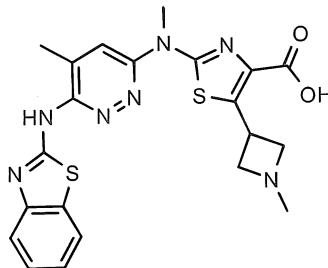
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(2-metylpropyl)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (50 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch lithi hydroxit 1M (0,46 mL, 0,46 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (34,2 mg, 0,07 mmol, 72%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$: 510,1740, phát hiện 510,1776.

Ví dụ 157: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden}amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-(1-metylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (134 mg, 0,22 mmol, 1 đương lượng) trong 2:1 axetonitril / diclometan (6 mL) được bổ sung formaldehyt (37% trong nước; 0,03 mL, 0,44 mmol, 2 đương lượng) tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (139 mg, 0,66 mmol, 3 đương lượng) và axit axetic băng (10 μ L) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4,5 h. Phản ứng được pha loãng với diclometan sau đó rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa tiếp đó là nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (65 mg, 0,1 mmol, 47%).

LC/MS (C₂₉H₃₉N₇O₃Si₂) 626 [M+H]⁺; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metylazetidín-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm lạnh chứa sản phẩm từ Bước A (65 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,3 mL, 4,03 mmol, 38,8 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, sau đó được

chiết bằng diclometan và chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (40 mg, 0,08 mmol, 78%).

LC/MS ($C_{23}H_{25}N_7O_2S_2$) 496 $[M+H]^+$; RT 0,80 (LCMS-V-B1)

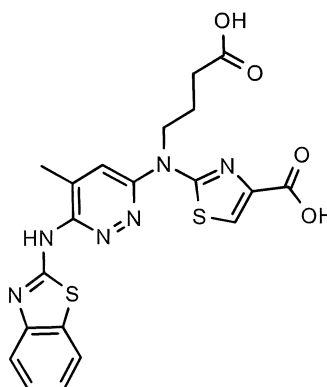
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,47 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(1-metylazetid-3-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (40 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch lithi hydroxit 1M (0,4 mL, 0,4 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (15,5 mg, 0,03 mmol, 41%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{21}H_{22}N_7O_2S_2$: 468,1271, phát hiện 468,1301.

Ví dụ 158: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-carboxypropyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{{4-(tert-butoxy)-4-oxobutyl}(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}}pyridazin-3-yl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3ze (1,74 g, 5,53 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (60 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4a (1,5 g, 3,69 mmol, 1 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (1,93 mL, 11,1 mmol, 3 đương lượng), xesi cacbonat (3,6 g, 11,1 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (427 mg, 0,74 mmol, 0,2 đương lượng) và hỗn hợp được phun rửa bằng nitơ (10 phút). Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (338 mg, 0,37 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình kín ở 140 °C trong 2 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa nước và etyl axetat, pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 80 mL), và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (0,93 g, 1,36 mmol, 37%).

LC/MS (C₃₂H₄₄N₆O₅SiS₂) 685 [M+H]⁺; RT 1,75 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,878 (s, 2H), 4,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,67 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: axit 4-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}[4-(etoxycarbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)butanoic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (929 mg, 1,36 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (45 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (8,31 mL, 109 mmol, 80 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 h. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó được chiết bằng diclometan (3 x 40 mL) và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 20% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (186,8 mg, 0,37 mmol, 28%).

LC/MS (C₂₂H₂₂N₆O₄S₂) 499 [M+H]⁺; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

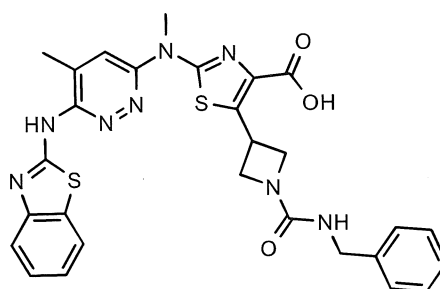
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (br s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 4,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-carboxypropyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (80 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (13,5 mg, 0,32 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 h. Phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với 5 - 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm thô. Hỗn hợp này được hòa tan trong metanol và một vài giọt trietylamin sau đó được nạp lên hộp PE-AX được điều hòa bằng metanol, rửa lần lượt bằng metanol và diclometan, sau đó tách rửa với 10% axit formic trong diclometan, và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (28,9 mg, 0,06 mmol, 38%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 471,0904, phát hiện 471,0915.

Ví dụ 159: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(benzylcarbamoyl)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[1-(benzylcarbamoyl)azetidin-3-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (150 mg, 0,25 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào benzyl isoxyanat (0,04 mL, 0,29 mmol, 1,2 đương lượng) tiếp đó là trietylamin (0,07 mL, 0,49 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa

diclometan và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (125 mg, 0,17 mmol, 68%).

LC/MS (C₃₆H₄₄N₈O₄Si₂) 745 [M+H]⁺; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,20 (m, 5H), 7,19 (td, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,64 – 4,51 (m, 1H), 4,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(benzylcarbamoil)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (125 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,7 mL, 9,39 mmol, 56 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa sau đó được chiết bằng diclometan, và chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 9% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (87,6 mg, 0,14 mmol, 85%).

LC/MS (C₃₀H₃₀N₈O₃S₂) 615 [M+H]⁺; RT 1,10 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 7H), 7,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (d, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

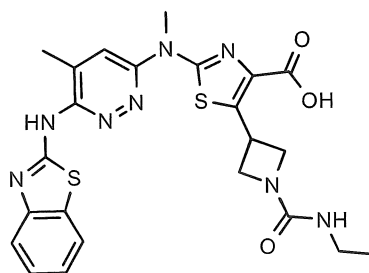
Bước C: *axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(benzylcarbamoil)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (87,6 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung vào dung dịch lithi hydroxit 1M (0,71 mL, 0,71 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký

nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (25,6 mg, 0,04 mmol, 31%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₈H₂₇N₈O₃S₂: 587,1642, phát hiện 587,1669.

Ví dụ 160: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[1-(etylcarbamoyl)azetidín-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[1-(etylcarbamoyl)azetidín-3-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 51 (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung etyl isoxyanat (0,02 mL, 0,2 mmol, 1,2 đương lượng) tiếp đó là trietylamin (0,03 mL, 0,25 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (78 mg, 0,11 mmol, 70%).

LC/MS (C₃₁H₄₂N₈O₄Si₂) 683 [M+H]⁺; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 6,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 4H), 3,82 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(etylcarbamoyl)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (78 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,4 mL, 5,37 mmol, 47 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng diclometan, và chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 10% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu vàng (44 mg, 0,08 mmol, 70%).

LC/MS (C₂₅H₂₈N₈O₃S₂) 553 [M+H]⁺; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

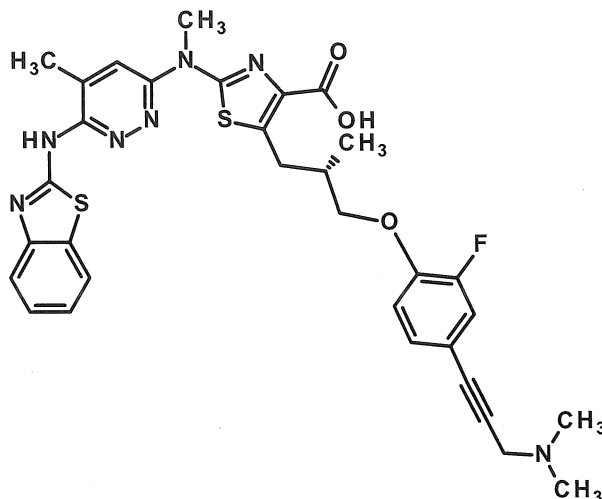
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 1H), 6,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 4H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[1-(etylcarbamoyl)azetidin-3-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (44 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch lithi hydroxit 1M (0,4 mL, 0,4 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 4,5 h. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (27,4 mg, 0,05 mmol, 66%) [ở dạng muối lithi].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₃H₂₅N₈O₃S₂: 525,1486, phát hiện 525,1516.

Ví dụ 161: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(metyl)amino)-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[(2*S*)-3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-2-[metyl(5-metyl-6-[(2*Z*)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zf (40 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung Ví dụ điều chế 4a (37,6 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng), *N,N*-diisopropyletylamin (0,05 mL, 0,28 mmol, 3 đương lượng), xesi cacbonat (90,2 mg, 0,28 mmol, 3 đương lượng) và Xantphos (10,7 mg, 0,02 mmol, 0,2 đương lượng), tiếp đó là tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (8,45 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 24 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 7% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu nâu (30,7 mg, 0,04 mmol, 41%).

LC/MS (C₄₀H₅₀FN₇O₄Si₂) 804 [M+H]⁺; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

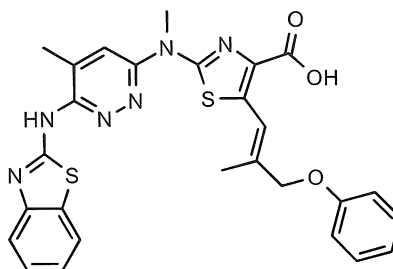
Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (30,7 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) được bổ sung vào tetrabutylamonium florua (1M trong tetrahydrofuran, 0,22 mL, 0,22 mmol, 6 đương lượng) và etylendiamin (0,02 mL, 0,22 mmol, 6 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (x2) sau đó diclometan (x2), và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (38 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch lithi hydroxit 1M (0,56 mL, 0,56 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 2,5 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra thủy tinh màu nâu. Nguyên liệu được hòa tan trong hỗn hợp gồm diclometan và metanol, và áp dụng cho hộp 2 g PE-AX (được điều hòa sơ bộ bằng diclometan sau đó metanol). Hộp này được rửa bằng diclometan tiếp đó là metanol, sau đó tách rửa với 10% axit formic trong diclometan, loại bỏ dung môi, và làm khô dưới chân không tạo ra sản phẩm mong muốn là thủy tinh màu nâu (6,4 mg, 0,01 mmol, 18%) [ở dạng muối của axit formic].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2065, phát hiện 646,2110.

Ví dụ 162: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-2-metyl-3-phenoxyprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-5-[(1E)-2-metyl-3-phenoxyprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5m (160 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (3 mL) được bổ sung vào phenol (34 μ L, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (100 mg, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropylazodicarboxylat (75 μ L, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 60% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (100 mg, 0,14 mmol, 56%).

LC/MS ($C_{35}H_{42}N_6O_4Si_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 3,12 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 4H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-([6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino)-5-[(1E)-2-metyl-3-phenoxyprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (496 mg, 0,71 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung vào etylendiamin (141 μ L, 2,12 mmol, 3 đương lượng) và tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 2,12 mL, 2,12 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Phản ứng được cho phân bố giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (37 mg, 0,06 mmol, 9%).

LC/MS (C₂₉H₂₈N₆O₃S₂) 573 [M+H]⁺; RT 2,65 (LCMS-V-C)

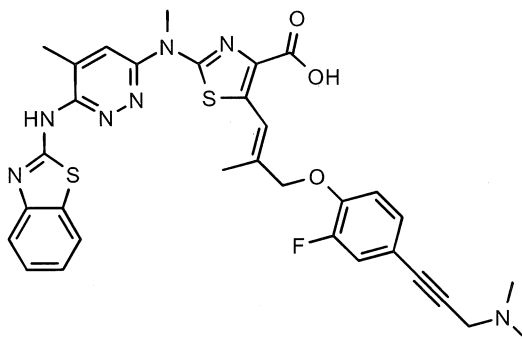
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-2-metyl-3-phenoxyprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (37 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (27,1 mg, 0,65 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 - 10% 7N amoniac metanolic trong diclometan tạo ra chất rắn màu vàng đậm. Chất rắn được nghiền với axetonitril, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (12,1 mg, 0,02 mmol, 34%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₂₇H₂₅N₆O₃S₂: 545,1424, phát hiện 545,1426.

Ví dụ 163: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-3-{4-[3-(dimetyl)amino]prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[(1E)-3-{4-[3-(dimetyl)amino]prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylprop-1-en-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-{2-(trimetyl)etyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5m (618 mg, 0,99 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (18 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6b (286 mg, 1,48 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (388 mg, 1,48 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropylazodicarboxylat (291 μ L, 1,48 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (406 mg, 0,51 mmol, 51%).

LC/MS ($C_{40}H_{48}FN_7O_4Si_2$) 802 $[M+H]^+$; RT 2,68 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 5H), 5,86 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl};(metyl)amino)-5-[(1E)-3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-methylprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (406 mg, 0,51 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung vào pyridini poly(hydro florua) (0,88 mL, 10,1 mmol, 20 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C qua đêm. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa diclometan và 2N dung dịch nước natri hydroxit (25 mL), và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (139 mg, 0,21 mmol, 41%).

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2,07 (LCMS-V-C)

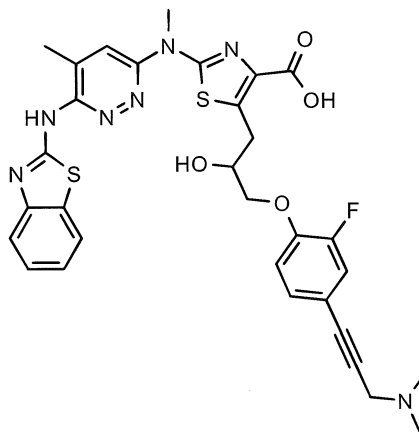
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (br s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (139 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (86,8 mg, 2,07 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C trong 4 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% 7N amoniac metanolic trong diclometan tạo ra chất rắn. Nguyên liệu được nghiền với axetonitril, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (77,9 mg, 0,12 mmol, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 644,1908, phát hiện 644,1908.

Ví dụ 164: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-(oxan-2-yloxy)propyl)-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4a (150 mg, 0,37 mmol, 1,16 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zg (165 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (29,1 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng)

và Xantphos (36,8 mg, 0,06 mmol, 0,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 mL). Xesi cacbonat (310 mg, 0,95 mmol, 3 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,2 mL, 0,95 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 125 °C trong 18 h. Huyền phù được làm lạnh và hỗn hợp lọc qua xelit, các chất rắn được rửa bằng etyl axetat (30 mL) và nước lọc được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 2,5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu sẫm (230 mg, 0,26 mmol, 81%).

LC/MS (C₄₄H₅₆FN₇O₆Si₂) 890 [M+H]⁺; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (225 mg, 0,25 mmol, 1 đương lượng) trong cloroform (4,5 mL), được làm lạnh trong nước đá, được bổ sung vào axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,32 mmol, 25 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 1 h ở 0 °C và trong 18 h ở nhiệt độ môi trường. Diclometan (50 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (30 mL), nước (2 x 30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 5% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng đậm (98 mg, 0,15 mmol, 57%).

LC/MS (C₃₃H₃₄FN₇O₄S₂) 676 [M+H]⁺; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 – 7,63 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 3H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,92 – 3,76 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

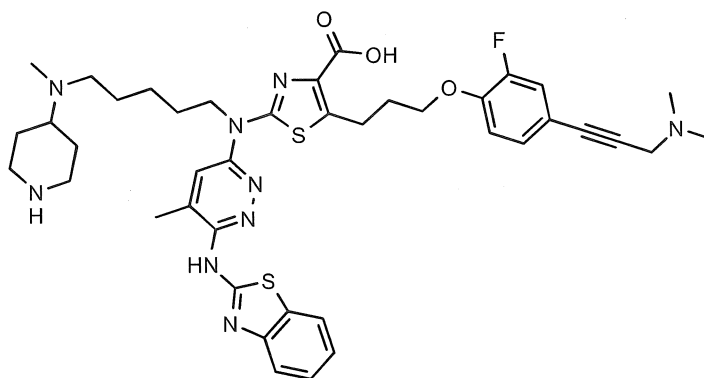
Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (90 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp 1:3 của 1,4-dioxan / nước (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (11,2 mg, 0,27 mmol, 2 đương lượng) và huyền phù được gia nhiệt ở 40 °C trong 7 h. Phản ứng được làm lạnh và dung dịch thu được axit hóa bằng axit axetic đến pH 5 để tạo ra

kết tủa màu vàng. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (54 mg, 0,08 mmol, 63%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₁H₃₁FN₇O₄S₂: 648,1857, phát hiện 648,1888.

Ví dụ 165: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[metyl(4-piperidyl)amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[5-[(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)-metyl-amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và tert-butyl 4-(methylamino)piperidin-1-carboxylat làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₅₃H₇₄FN₉O₆S₂Si: 522,7551, phát hiện 522,7542.

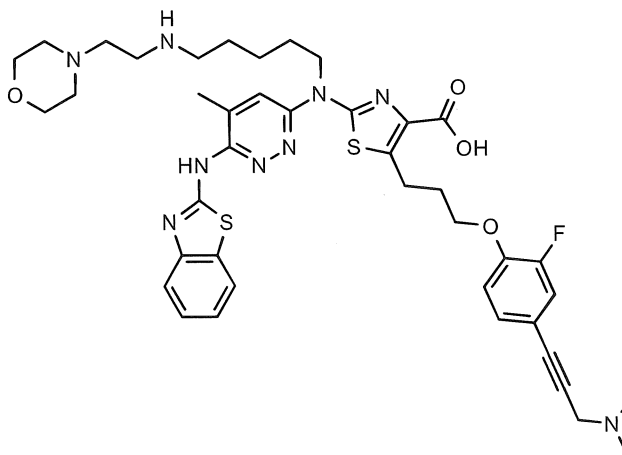
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[metyl(4-piperidyl)amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₂FN₉O₃S₂: 400,6804, phát

hiện 400,6803.

Ví dụ 166: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(2-morpholinoethylamino)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]-[5-(2-morpholinoethylamino)pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và 2-morpholinoetanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,31 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{FN}_9\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: 480,7269, phát hiện 480,7264.

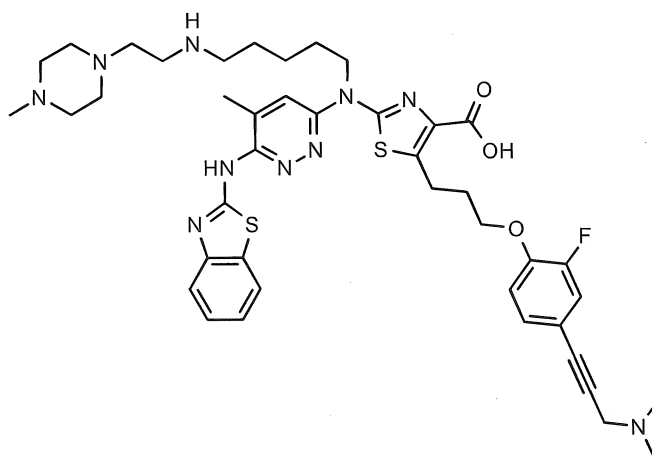
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(2-morpholinoethylamino)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước

A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{41}H_{52}FN_9O_4S_2$: 408,6779, phát hiện 408,6769.

Ví dụ 167: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetyl-silyl-etoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và 2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

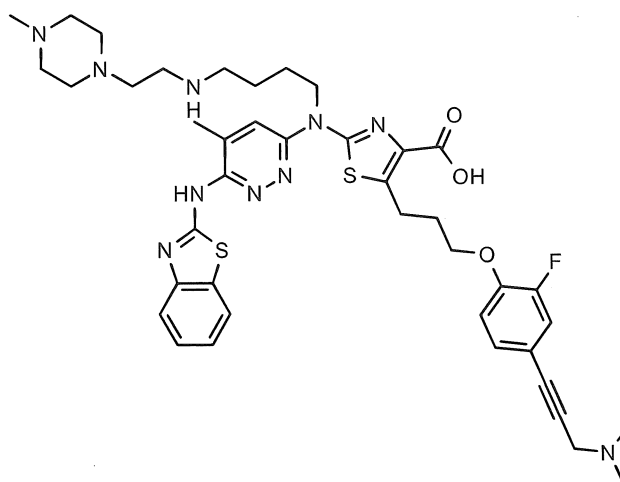
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,50-2,10 (brs, 4H), 2,50-2,10 (brs, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{49}H_{71}FN_{10}O_4S_2Si$: 487,2422, phát hiện 487,2422.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{42}H_{55}FN_{10}O_3S_2$: 415,19366, phát hiện 415,1939.

Ví dụ 168: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl-amino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl-amino]butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

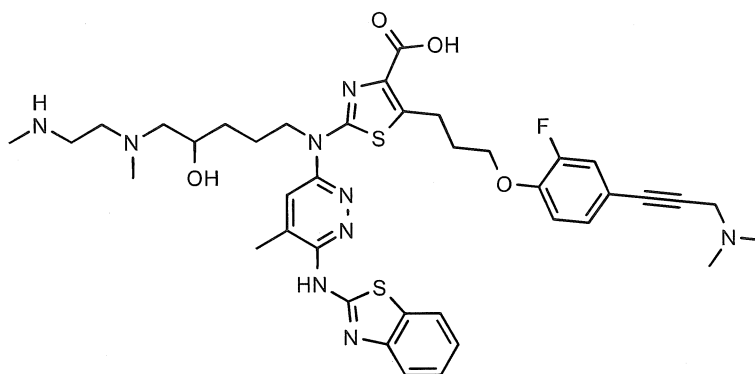
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,50-2,00 (brs, 8H), 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 2,20 (brs, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{48}H_{69}FN_{10}O_4S_2Si$: 480,2344, phát hiện 480,2340.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etyl-amino]butyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{41}H_{53}FN_{10}O_3S_2$: 408,1858, phát hiện 408,1857.

Ví dụ 169: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[[5-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-amino]-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5b** và *tert-butyl N-metyl-N-[2-(metyl-amino)etyl]carbamate* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

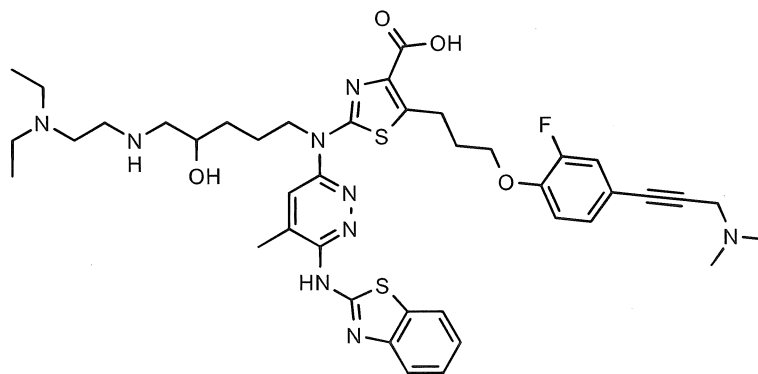
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{39}H_{49}FN_9O_4S_2$: 790,3327, phát

hiện 790,3317.

Ví dụ 170: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(diethylamino)etyl-amino]-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-[2-(diethylamino)etyl-amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

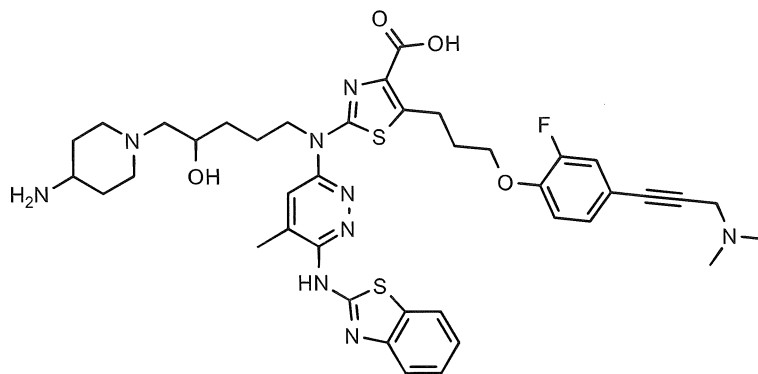
Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5b** và *N,N'*-dietyletan-1,2-diamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(diethylamino)etyl-amino]-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₃FN₉O₄S₂: 818,3640, phát hiện 818,3613.

Ví dụ 171: axit 2-[[5-(4-Amino-1-piperidyl)-4-hydroxy-pentyl]-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[[5-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-piperidyl]-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyletoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

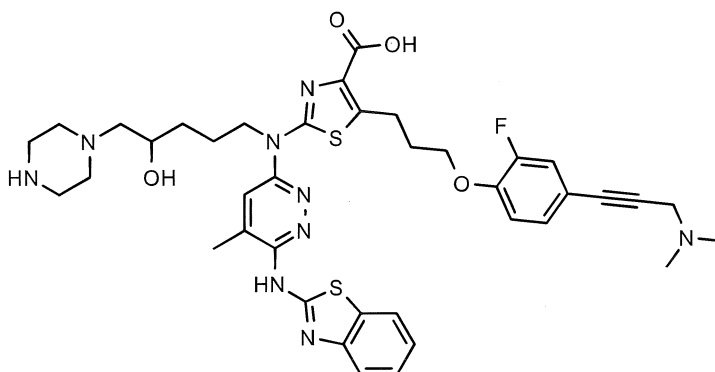
Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và tert-butyl N-(4-piperidyl)carbammat làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[5-(4-amino-1-piperidyl)-4-hydroxy-pentyl]-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₀H₄₉FN₉O₄S₂: 802,3327, phát hiện 802,3324.

Ví dụ 172: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(4-hydroxy-5-piperazin-1-yl-pentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[[5-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

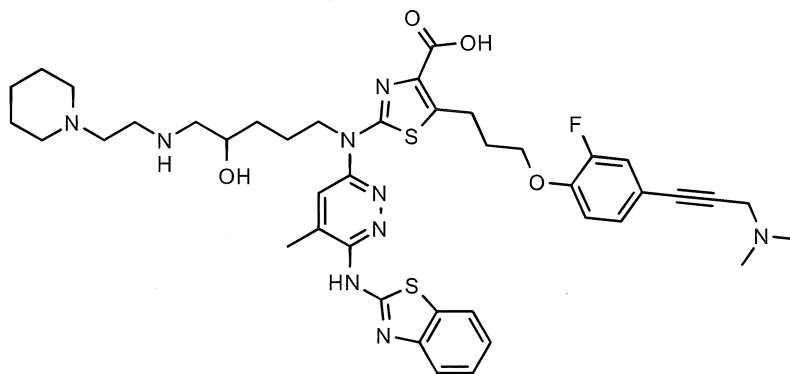
Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-piperazin-1-yl-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₃₉H₄₈FN₉O₄S₂: 394,6622, phát hiện 394,6614.

Ví dụ 173: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-[2-(1-piperidyl)etyl]amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy] propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-[2-(1-piperidyl)etyl]amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

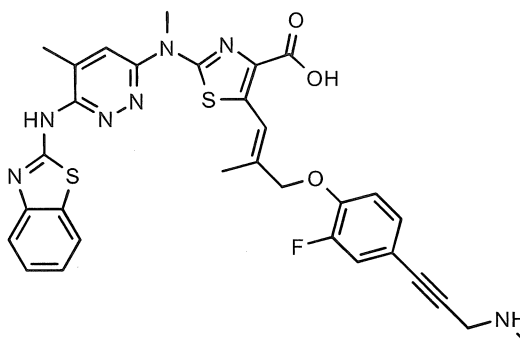
Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và 2-(1-piperidyl)etanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-[2-(1-piperidyl)etylamino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy] propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{42}H_{54}FN_9O_4S_2$: 415,6857, phát hiện 415,6853.

Ví dụ 174: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}-2-metylprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[(1E)-3-[4-(3-{{(tert-butoxy)carbonyl}(metyl)amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]-2-metylprop-1-en-1-yl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-{{2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5m (641 mg, 1,02 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (18 mL) được bổ sung vào sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (428 mg, 1,53 mmol, 1,5 đương lượng), triphenylphosphin (402 mg, 1,53 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropylazodicarboxylat (0,3 mL, 1,53 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong 1 h. Phản ứng được cho phân bố giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách và làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (380 mg, 0,43 mmol, 42%).

LC/MS ($C_{44}H_{54}FN_7O_6Si_2$) 888 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}-2-metylprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (380 mg, 0,43 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung vào pyridini poly(hydro florua) (744 μL , 8,56 mmol, 20 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 3 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho phân bố giữa diclometan và 2N dung dịch nước natri hydroxit, pha chứa nước được chiết bằng 1:3 isopropanol / diclometan, và các chất hữu cơ thu gom làm khô (thiết bị phân tách pha PTFE) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 6% metanol trong diclometan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (133 mg, 0,2 mmol, 47%).

LC/MS ($\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$) 658 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,02 (LCMS-V-C)

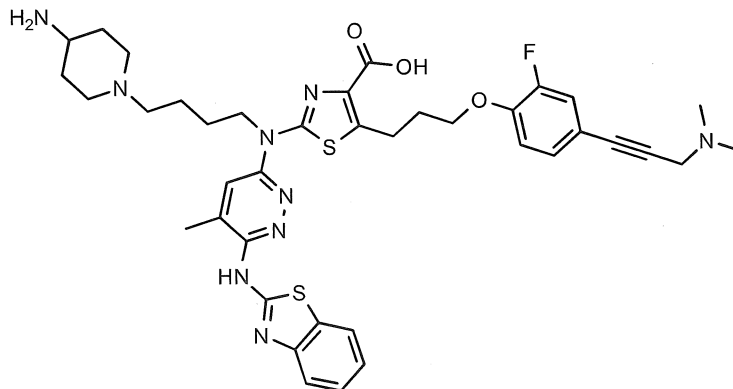
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(1E)-3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}-2-metylprop-1-en-1-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (133 mg, 0,2 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (84,9 mg, 2,02 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 110 °C trong 4 h. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g RediSepTM hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% 7N amoniac metanolic trong diclometan tạo ra chất rắn. Chất rắn được nghiền với axetonitril, lọc, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (4,32 mg, 0,01 mmol, 3%).

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{31}H_{29}FN_7O_3S_2$: 630,1752, phát hiện 630,1781.

Ví dụ 175: axit 2-[4-(4-Amino-1-piperidyl)butyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[4-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-piperidyl]butyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và *tert-butyl N-(4-piperidyl)carbammat* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

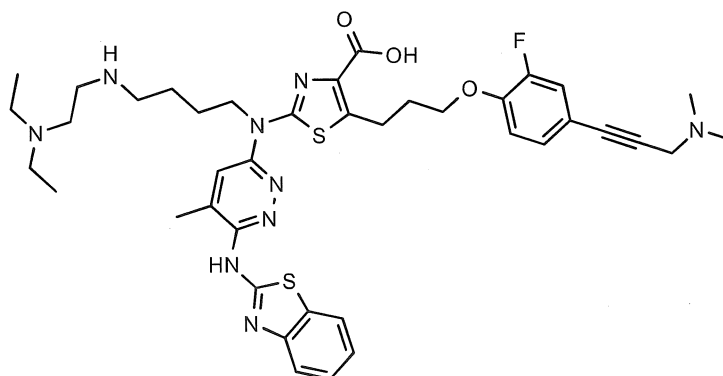
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,65 (q, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,80 (brs, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,54 (brs, 1H), 3,36/3,00 (brs, 4H), 3,29 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,52 (brs, 6H), 2,48 (d, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,94/1,66 (m+m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,94 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1016,4716, phát hiện 1016,4704.

Bước B: axit 2-[4-(4-amino-1-piperidyl)butyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ **Bước A**, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{39}H_{46}FN_9O_3S_2$: 772,3222 phát hiện 772,3228.

Ví dụ 176: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[2-(diethylamino)etylamino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[4-[2-(diethylamino)etylamino]butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và *N,N'*-dietyletan-1,2-diamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,40 (q, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,89 (t, 6H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{47}H_{67}FN_9O_4S_2Si$: 932,4505 phát hiện 932,4489.

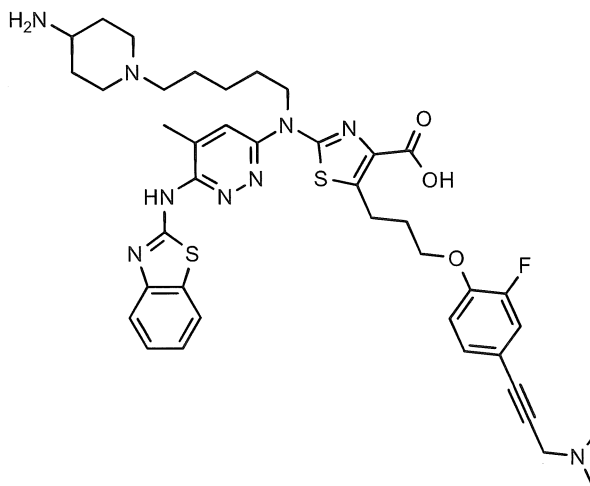
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[2-(diethylamino)etylamino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{40}H_{52}FN_9O_3S_2$: 394,6804, phát

hiện 394,6802.

Ví dụ 177: axit 2-[5-(4-Amino-1-piperidyl)pentyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[5-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-piperidyl]pentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và tert-butyl N-(4-piperidyl)carbammat làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,91-7,18 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,49/3,31 (m+m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,89/1,60 (m+m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{FN}_9\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 515,7473, phát hiện 515,74725.

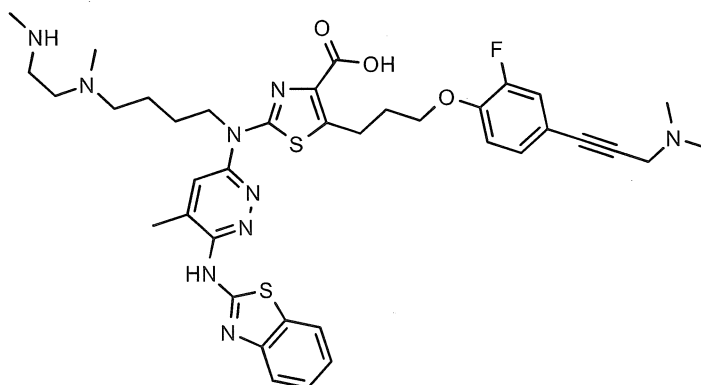
Bước B: axit 2-[5-(4-amino-1-piperidyl)pentyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước

A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{40}H_{50}FN_9O_3S_2$: 393,6726, phát hiện 393,6723.

Ví dụ 178: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[4-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-amino]butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5d và *tert-butyl N-metyl-N-[2-(metyl-amino)etyl]carbammat* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,19 (brm, 2H), 2,71 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (brs, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{50}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1004,4716, phát hiện 502,73931.

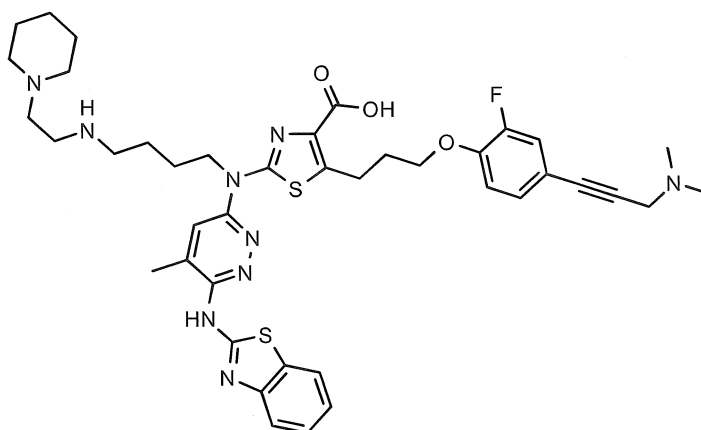
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc

ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{38}H_{48}FN_9O_3S_2$: 380,6647, phát hiện 380,6640.

Ví dụ 179: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[2-(1-piperidyl)etylamin]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyl)etoxymetyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]-[4-[2-(1-piperidyl)etylamin]butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và 2-(1-piperidyl)etanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 (dm, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (brs, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,60 (brm, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (brs, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{48}H_{67}FN_9O_4S_2Si$: 944,4505, phát hiện 944,44978.

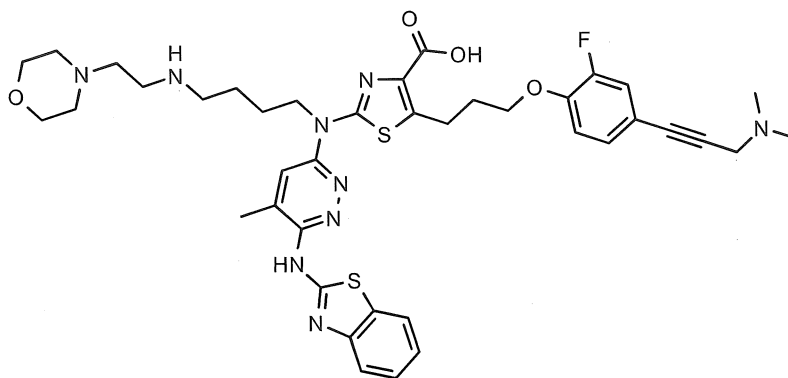
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[2-(1-piperidyl)etylamin]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-

phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₁FN₉O₃S₂: 800,3535, phát hiện 800,3540.

Ví dụ 180: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(2-morpholinoethylamino)butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]-[4-(2-morpholinoethylamino)butyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và 2-morpholinoetanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,28 (dm, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (brs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,58 (brm, 2H), 2,51 (brs, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (brm, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 4H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₄₇H₆₆FN₉O₅S₂Si: 473,7186, phát hiện 473,7183.

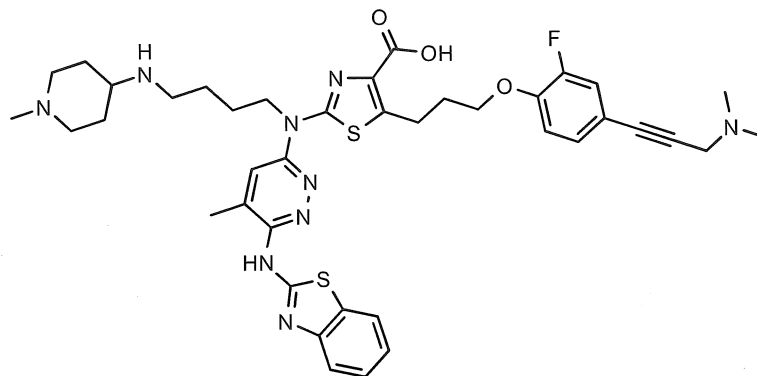
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(2-morpholinoethylamino)butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-

phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{40}H_{50}FN_9O_4S_2$: 401,6700, phát hiện 401,6697.

Ví dụ 181: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[(1-metyl-4-piperidyl)amino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[(1-metyl-4-piperidyl)amino]butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và 1-metyl-piperidin-4-amin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,65/1,84 (m+m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,7/1,19 (m+m, 4H), 1,46 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{47}H_{64}FN_9O_4S_2Si$: 465,7211, phát hiện 465,7210.

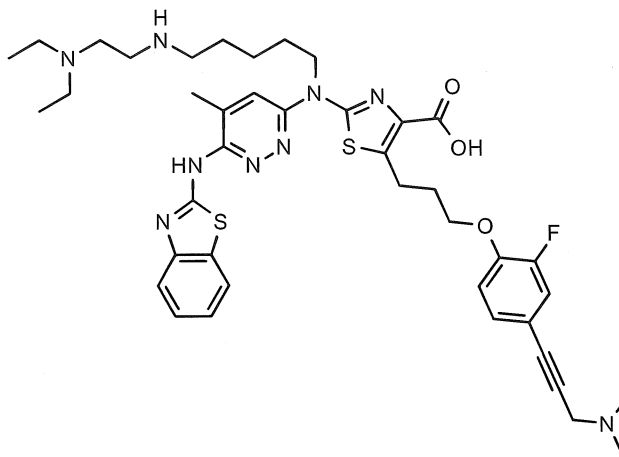
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-[(1-metyl-4-piperidyl)amino]butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-

flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{40}H_{48}FN_9O_3S_2$: 393,6726, phát hiện 393,6735.

Ví dụ 182: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(diethylamino)etylaminopentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[5-[2-(diethylamino)etylaminopentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** và *N,N'*-dietyletan-1,2-diamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

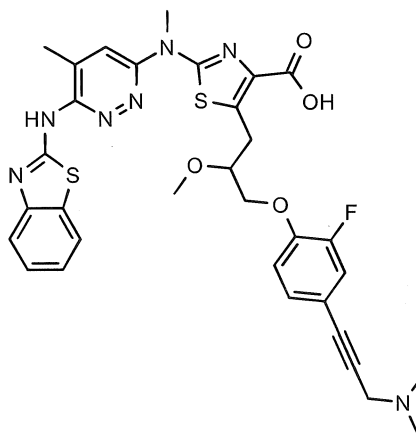
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{48}H_{70}FN_9O_4S_2Si$: 473,7367, phát hiện 473,7360.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(diethylamino)etylaminopentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{41}H_{53}FN_9O_3S_2$: 802,3691, phát hiện 802,3702.

Ví dụ 183: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(2-metoxi-3-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}propyl)-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4a (1,6 g, 3,93 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3zh (1,75 g, 4,06 mmol, 1,03 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (180 mg, 0,2 mmol, 0,05 đương lượng) và Xantphos (228 mg, 0,39 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (40 mL). Xesi cacbonat (3,84 g, 11,8 mmol, 3 đương lượng) và *N,N*-diisopropyletylamin (2,1 mL, 11,8 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống gắn kín ở 125 °C trong 24 h. Huyền phù được làm lạnh và hỗn hợp lọc qua xelit, các chất rắn rửa bằng 1,4-dioxan (30 mL) và nước lọc được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 25% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (2,49 g, 3,11 mmol, 79%).

LC/MS ($C_{38}H_{60}N_6O_5Si_2S_2$) 801 $[M+H]^+$; RT 1,74 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (dd, $J = 4,8, 2,4$ Hz, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,60 – 3,49 (m,

2H), 3,45 (s, 3H), 3,32 – 3,15 (m, 1H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,16 – 1,02 (m, 21H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước B: *ethyl 5-(3-hydroxy-2-metoxypopyl)-2-[metyl(5-metyl-6-[[2(Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxymetyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (2,45 g, 3,06 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL), được làm lạnh trong nước đá, được bổ sung vào tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 10 mL, 9,17 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 60 phút ở 0 °C. Phản ứng được cho phân bố giữa nước (75 mL) và etyl axetat (150 mL), và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là bột màu xanh lá cây/ vàng nhạt (1,83 g, 2,84 mmol, 93%).

LC/MS (C₂₉H₄₀N₆O₅Si₂) 645 [M+H]⁺; RT 1,56 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,41 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 2,66 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,03 – 0,90 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước C: *ethyl 5-[3-(2-flo-4-iodophenoxy)-2-metoxypopyl]-2-[metyl(5-metyl-6-[[2(Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxymetyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (750 mg, 1,16 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (15 mL) được bổ sung vào diisopropylazodicarboxylat (0,5 mL, 2,33 mmol, 2 đương lượng), 2-flo-4-iodophenol (500 mg, 2,1 mmol, 1,81 đương lượng) và triphenylphosphin (610 mg, 2,33 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C trong 18 h sau đó để nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 35% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu cam (1,2 g, 1,04 mmol, 90%).

LC/MS (C₃₅H₄₂FIN₆O₅Si₂) 865 [M+H]⁺; RT 1,78 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 5H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,72 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,16 – 4,10 (m,

1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 4H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước D: *etyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metoxypopyl)-2-[metyl(5-metyl-6-[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước C (1,2 g, 1,04 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (15 mL) được bổ sung đồng(I) iodua (19,8 mg, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (73 mg, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng) và dimetyl(prop-2-yn-1-yl)amin (0,25 mL, 2,32 mmol, 2,23 đương lượng). *N,N*-Diisopropyletylamin (0,55 mL, 3,12 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80 °C trong 90 phút. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được cho phân bố giữa etyl axetat (100 mL) và nước (75 mL), và pha hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50 g silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 100% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (460 mg, 0,56 mmol, 54%).

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_5Si_2$) 820 $[M+H]^+$; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,88 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,61 – 3,49 (m, 4H), 3,49 – 3,37 (m, 3H), 2,47 (t, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,43 (t, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (d, $J = 0,7$ Hz, 9H).

Bước E: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước D (460 mg, 0,56 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) được bổ sung vào axit trifloaxetic (1,1 mL, 14 mmol, 25 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 72 h ở nhiệt độ môi trường. Diclometan (150 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch kali cacbonat 10% (75 mL), nước (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô (magie sulfat) và cô trong chân

không. Nghiền với dietyl ete (10 mL) tạo ra chất rắn mà được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn bột màu xanh lá cây (250 mg, 0,33 mmol, 58%).

LC/MS (C₃₄H₃₆FN₇O₄S₂) 690 [M+H]⁺; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

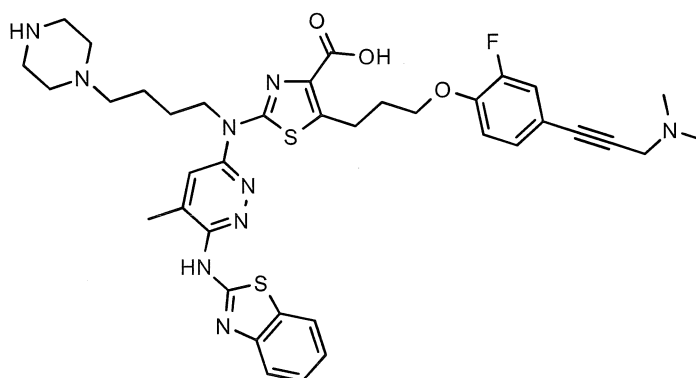
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,28 – 4,06 (m, 2H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 3H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 – 3,52 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Bước F: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metoxypopyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước E (240 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp 1:2 của 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (131 mg, 3,13 mmol, 10 đương lượng) và huyền phù được gia nhiệt ở 60 °C trong 1 h. Phản ứng được làm lạnh và được lọc qua Xelit và các chất rắn rửa bằng nước (4 mL). Nước lọc được axit hóa bằng axit axetic đến pH 6 để tạo ra huyền phù và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (20 mL) và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu xanh lá cây (110 mg, 0,17 mmol, 53%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₃FN₇O₄S₂: 662,2014, phát hiện 662,2052.

Ví dụ 184: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-piperazin-1-ylbutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[4-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)butyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5d và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

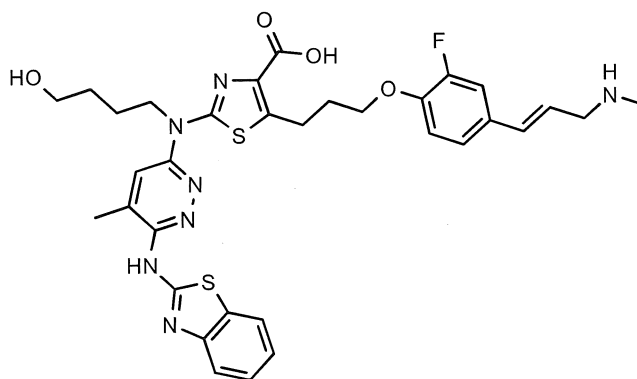
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₅₀H₆₉FN₉O₆S₂Si: 1002,4560, phát hiện 1002,4544.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-piperazin-1-ylbutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-*flo*-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₃₈H₄₆FN₉O₃S₂: 379,6569, phát hiện 379,6565.

Ví dụ 185: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-*flo*-4-[(*E*)-3-(metylamino)prop-1-enyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-[(*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl]carbammat

Hỗn hợp gồm 1,50 g *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-prop-2-ynyl-carbammat (8,86 mmol, 1 đương lượng), 1,70 g 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (13,30 mmol, 1,5 đương

lượng), 90 mg *N,N*-dietyletanamin (0,89 mmol, 0,1 đương lượng) và 229 mg *chloridobis*(η^5 -xyclopentadienyl)*hydrido*zircon (chất phản ứng Schwartz) (0,89 mmol, 0,1 đương lượng) được khuấy ở 65°C trong qua đêm. Sau khi phản ứng EtOAc và NH₄Cl đặc được bổ sung vào lớp hữu cơ được tách và rửa bằng NaHCO₃ đặc, NaCl đặc, làm khô bằng MgSO₄, lọc sau đó cô trên *Xelit*. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 1347 mg (51%) sản phẩm mong muốn là dầu đặc không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,38 (dt, 1H), 5,35 (dt, 1H), 3,84 (dd, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (s, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 155,3, 148,9, 119,1, 83,4, 79,1, 52,2, 34,5, 28,5, 25,1; HRMS-EI (m/z): [M-⁴Bu+H]⁺ tính toán đối với C₁₁H₂₀BNO₄: 241,1480, phát hiện 241,1597.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[(E)-3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-enyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutylamino]thiazol-4-carboxylat

1,00 g Ví dụ điều chế 3c, *Bước B* (1,61 mmol, 1 đương lượng), 716 mg sản phẩm từ *Bước A* (2,41 mmol, 1,5 đương lượng), 93 mg Pd(PPh₃)₄ (0,08 mmol, 0,05 đương lượng) và 666 mg K₂CO₃ (4,82 mmol, 3 đương lượng) được trộn trong 15 mL *1,2-dimetoxyetan* và 1,9 mL nước trong bình MW và được chiếu xạ ở 110°C trong 1 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. EtOAc và nước được bổ sung vào lớp hữu cơ được tách và rửa bằng NaCl đặc, làm khô bằng MgSO₄, lọc sau đó cô trên *Xelit*. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 708 mg (66%) sản phẩm mong muốn là dầu đặc không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,46 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,39 (brd, 1H), 6,13 (dt, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,90 (brd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 164,8, 163,0, 155,3, 152,5, 146,3, 137,0, 136,1, 130,7, 130,5, 125,3, 123,4, 115,7, 113,8, 79,1, 68,4, 62,7, 51,6, 50,5, 44,5, 34,1, 30,9, 30,2, 28,6, 26,3, 25,7, 23,4, 18,4, -4,8; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₅₃FN₃O₆SSi: 666,3403, phát hiện 666,3409.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[(E)-3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-enyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-

trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 138 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,21 mmol, 1 đương lượng) và 101 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,25 mmol, 1,2 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 102 mg (48%) sản phẩm mong muốn thu được.

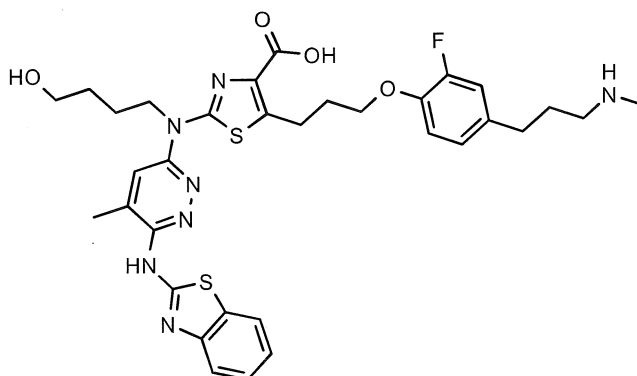
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,62 (brs, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (dm, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,10 (dt, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,45 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,81 (s, 3H), -0,01 (s, 6H), -0,09 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{51}\text{H}_{75}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_2$: 1036,4686, phát hiện 1036,4706.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[(E)-3-(metylamino)prop-1-enyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn trong tỷ lệ chất đồng phân gồm khoảng 82% *E* và 18% *Z* (dựa vào NMR).

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 678,2327, phát hiện 678,2326.

Ví dụ 186: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]propyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutylamino]thiazol-4-carboxylat

Lọ áp suất 20 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 400 mg **Ví dụ 185**, *Bước B* (0,60 mmol, 1 đương lượng), 64 mg 10% khối lượng Pd/C (0,06 mmol, 0,1 đương lượng) trong 6 mL *metanol*, và sau đó được đặt dưới môi trường nitơ sử dụng hệ hydro hóa. Sau đó, được nạp 4 bar khí H₂ và được khuấy ở rt trong 3 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn, Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 381 mg (95%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,57 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,75 (brs, 3H), 2,47 (t, 2H), 1,98 (quin, 2H), 1,72 (br, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38/1,33 (brs+brs, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 164,6, 163,1, 155,2, 152,0, 144,7, 136,5, 135,3, 124,6, 116,2, 115,3, 79,0, 68,1, 62,7, 51,7, 47,9, 44,4, 34,1, 31,7, 30,9, 30,1, 29,3, 28,6, 26,3, 25,7, 23,4, 18,5, -4,9; **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₅₅FN₃O₆SSi: 668,3559, phát hiện 668,3544.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]propyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 375 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,56 mmol, 1 đương lượng) và 274 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,67 mmol, 1,2 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 479 mg (82%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (dm, 1H), 7,65/7,61 (s/s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,24 (td, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (dm, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80/3,79 (s/s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,63/3,47 (t, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,47 (t, 2H), 2,46/2,45 (s/s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,35 (br., 9H), 0,92 (m, 2H), 0,85/0,81 (s/s, 9H), -0,01/-0,03 (s, 6H), -0,09/-0,1 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 155,4/155,3, 127,1, 124,6, 123,4, 123,1, 117,8, 116,2, 116,1, 111,9, 78,7, 73,1, 68,9,

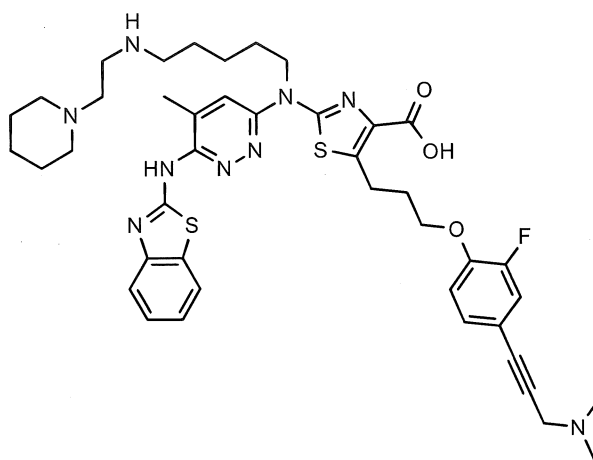
66,8, 62,6/61, 51,8, 48,0, 46,9, 34,2, 31,8, 31,2, 29,8, 29,2, 28,5, 26,3/26,2, 23,9, 23,2, 17,9, 17,7, -1,0, -2,7/-4,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{51}H_{77}FN_7O_7S_2Si_2$: 1038,4843, phát hiện 1038,4837.

Bước C: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{39}FN_7O_4S_2$: 680,2483, phát hiện 680,2469.

Ví dụ 187: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(1-piperidyl)etylamin]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]-[5-[2-(1-piperidyl)etylamin]pentyl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** và 2-(1-piperidyl)etanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

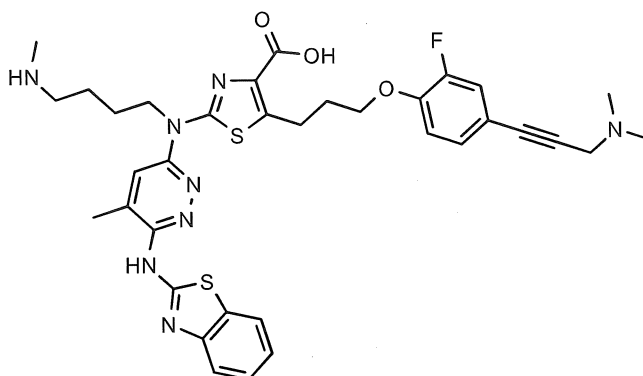
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{49}H_{70}FN_9O_4S_2Si$: 479,7367, phát hiện 479,7353.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(1-piperidyl)etylaminopentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₃FN₉O₃S₂: 814,3691, phát hiện 814,3670.

Ví dụ 188: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(metylaminobutyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-(metylaminobutyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5d** và metanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (dd, 1 H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₆FN₈O₄S₂Si: 847,3614, phát hiện 847,3594.

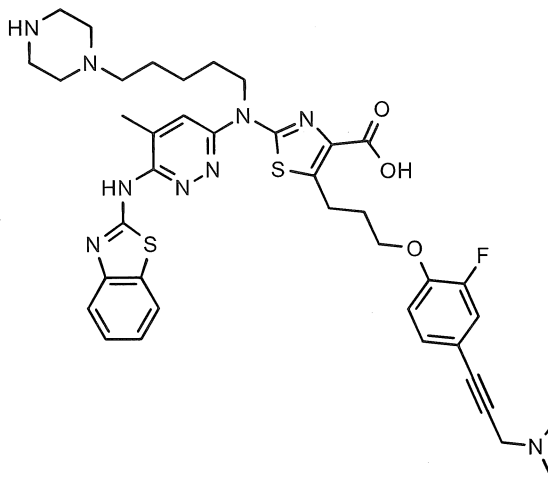
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(metylaminobutyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl]-2-flo-

phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352,1358, phát hiện 352,1361.

Ví dụ 189: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-piperazin-1-ylpentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[5-(4-*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** và *tert-butyl piperazin-1-carboxylat* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1016,4716, phát hiện 1016,4710.

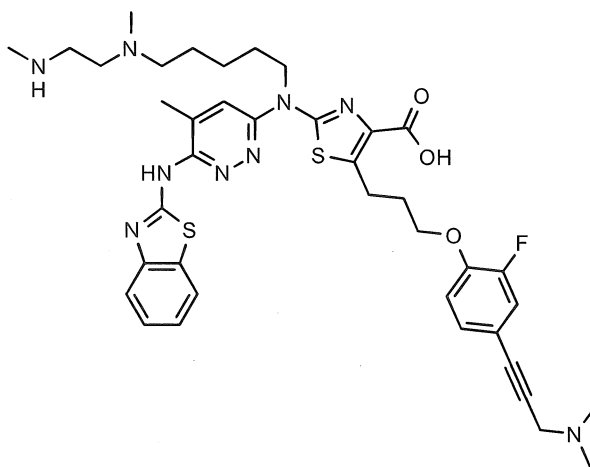
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(5-piperazin-1-ylpentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc

ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{39}H_{48}FN_9O_3S_2$: 386,6647, phát hiện 386,6642.

Ví dụ 190: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[5-[2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-amino]pentyl-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** và *tert-butyl N-metyl-N-[2-(metyl-amino)etyl]carbammat* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

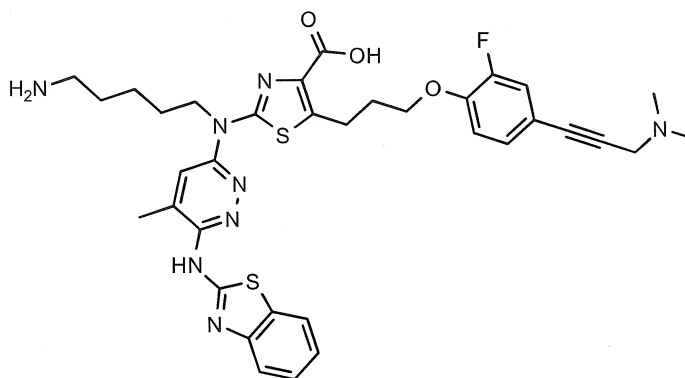
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,16 (br., 2H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (br., 2H), 2,28 (brt., 2H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 57,4, 55,2, 51,9, 48,1, 46,8, 46,4, 44,2, 42,6, 34,5, 31,0, 28,5, 27,0, 26,8, 24,1, 23,1, 17,8, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{51}H_{73}FN_9O_6S_2Si$: 1018,4873, phát hiện 1018,4869.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-metyl-[2-(metyl-amino)etyl]amino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{39}H_{50}FN_9O_3S_2$: 387,6726, phát hiện 387,6731.

Ví dụ 191: axit 2-[5-Aminopentyl]-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl]-[5-(*tert*-butoxycarbonylamino)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 250 mg **Ví dụ điều chế 1c** (0,51 mmol, 1 đương lượng) và 207 mg *tert*-butyl *N*-(5-hydroxypentyl)carbamát (1,02 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 189 mg (55%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,49 (br.s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,90 (q, 2H), 2,08 (qv, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 2H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{50}FN_4O_7S$: 677,3, phát hiện 677,4.

Bước B: metyl 2-[5-(*tert*-butoxycarbonylamino)pentylamino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 182 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,27 mmol, 1 đương lượng) làm amin được bảo vệ bằng Boc thích hợp, 106 mg (68%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H); LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 577,3, phát hiện 577,4.

Bước C: methyl 2-[5-(tert-butoxycarbonylamino)pentyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 102 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,18 mmol, 1 đương lượng) và 90 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,22 mmol, 1,25 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 102 mg (61%) sản phẩm mong muốn thu được.

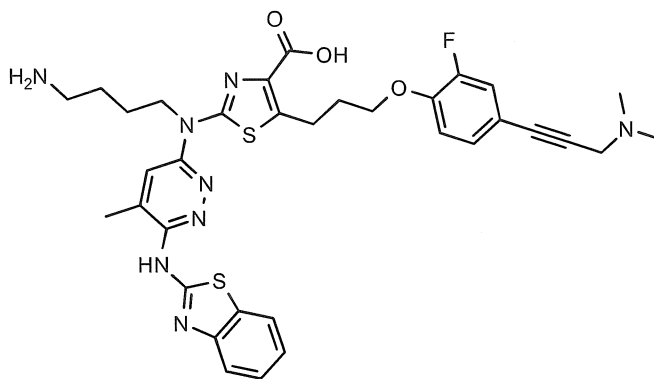
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,35 (s, 18H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 947,4138, phát hiện 947,4133.

Bước D: axit 2-[5-aminopentyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 352,1364, phát hiện 352,1370.

Ví dụ 192: axit 2-[4-Aminobutyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[4-(tert-butoxycarbonylamino)butyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 250 mg Ví dụ điều chế 1c (0,51 mmol, 1 đương lượng) và 193 mg *tert-butyl N-(4-hydroxybutyl)carbamate* (1,02 mmol, 2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 220 mg (65%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,91 (q, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,08 (qv, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}$: 663,3, phát hiện 663,4.

Bước B: metyl 2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)butylamino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 215 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,33 mmol, 1 đương lượng) làm amin được bảo vệ bằng Boc thích hợp, 137 mg (75%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,17-3,09 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 4H), 1,36 (s, 9H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 563,3, phát hiện 563,2.

Bước C: metyl 2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)butyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 133 mg sản phẩm từ *Bước B*

(0,24 mmol, 1 đương lượng) và 120 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,29 mmol, 1,25 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 220 mg (98%) sản phẩm mong muốn thu được.

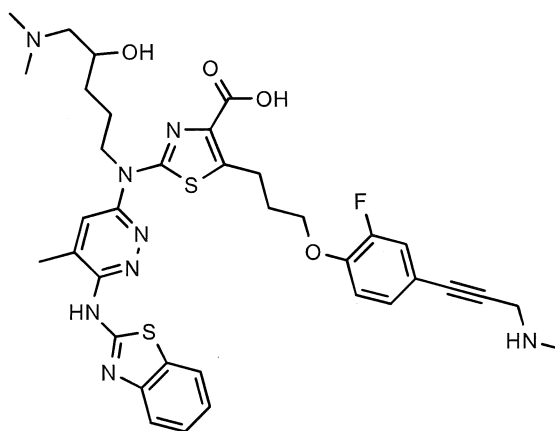
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 156,1, 128,9, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 52,0, 48,1, 46,7, 44,2, 39,8, 31,0, 28,7, 27,2, 24,7, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 933,3982, phát hiện 933,3995.

Bước D: axit 2-[4-aminobutyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 345,1280, phát hiện 345,1281.

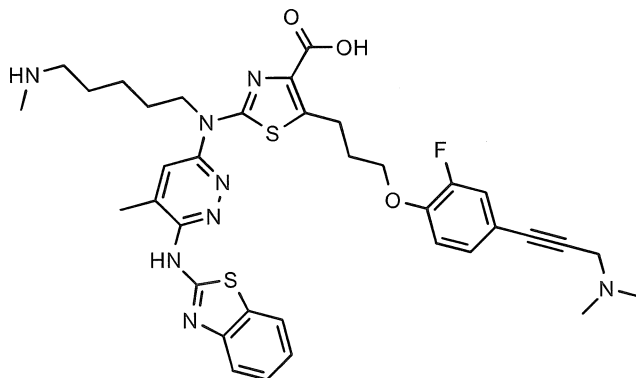
Ví dụ 193: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(dimethylamino)-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[2-flor-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ **Ví dụ 144**, *Bước A*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{36}H_{42}FN_8O_4S_2$: 733,2749, phát hiện 733,2745.

Ví dụ 194: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(metylamino)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-(metylamino)pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

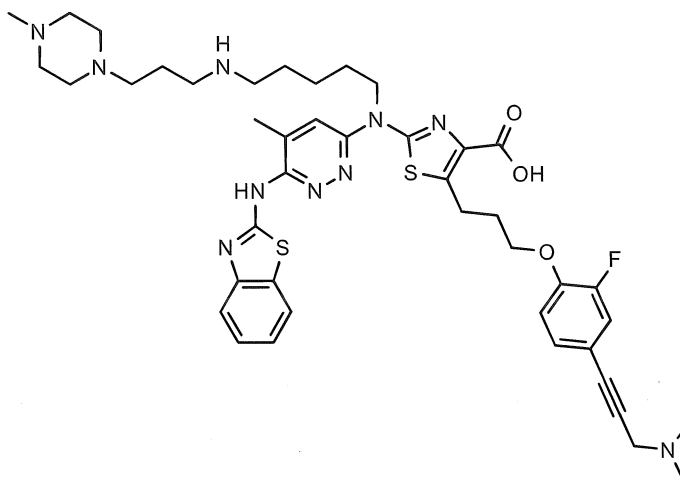
Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và metanamin làm amin thích hợp, sản phẩm mong muốn thu được sau khi cô và được chuyển trực tiếp vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(metylamino)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm thô từ Bước A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717,2800, phát hiện 717,2785.

Ví dụ 195: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]pentyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-amin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

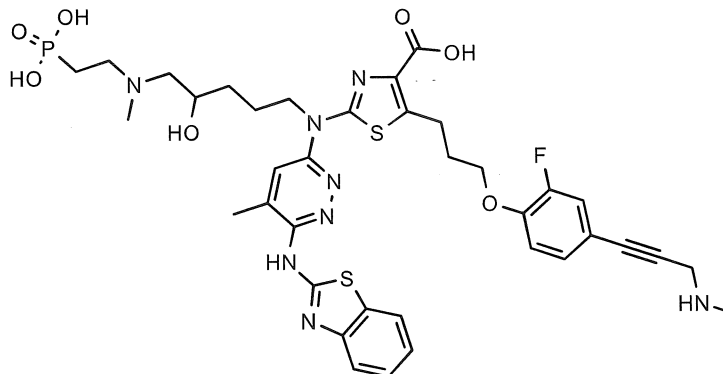
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,36-7,08 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,70-2,00 (m, 26H), 2,45 (s, 3H), 1,80-1,30 (m, 8H), 0,91 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{50}\text{H}_{72}\text{FN}_{10}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 987,5, phát hiện 987,4.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-[5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{FN}_{10}\text{O}_3\text{S}_2$: 843,3962 phát hiện: 843,3943.

Ví dụ 196: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-[metyl(2-phosphonoetyl)amino]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: 2-dietoxyphosphoryl-N-metyl-etanamin

3,28 g 1-[etoxy(vinyl)phosphoryl]oxyetan (20 mmol, 1,0 đương lượng) và 25 mL metanamin (33% khối lượng trong EtOH, 200 mmol, 100 đương lượng) được trộn trong ống gắn kín và được khuấy ở rt trong 20 h. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô và 3,87 g (99%) sản phẩm mong muốn dạng thô thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,04-3,90 (m, 4H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18-1,95 (brs, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,22 (t, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 60,9, 60,8, 45,03, 45,01, 35,6, 26,1, 24,7, 16,32, 16,26; **GC-TOF (EI)** (m/z): $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$: 195,1024, phát hiện 195,1009.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-[2-dietoxyphosphorylethyl(metyl)amino]pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quá trình alkyl hóa bằng quy trình chung tosylat bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5a** và sản phẩm từ *Bước A* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{69}\text{H}_{95}\text{FN}_8\text{O}_{10}\text{PS}_2\text{Si}_2$: 1365,5867, phát hiện 1365,5916.

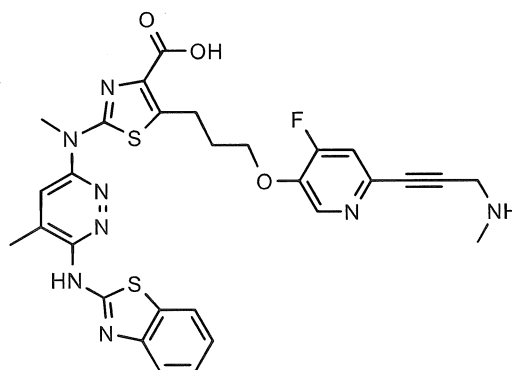
Bước C: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-[metyl(2-phosphonoetyl)amino]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân các dẫn xuất của axit

phosphonic bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B*, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{37}H_{45}FN_8O_7PS_2$: 827,2569, phát hiện 827,2561.

Ví dụ 197: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-({4-flo-6-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}oxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: 2-clo-4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

Dung dịch chứa 2-clo-4-flopyridin (2,5 g; 19,01 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) được bổ sung lần lượt bis(pinacolato)dibo (2,41 g; 9,50 mmol; 0,5 đương lượng), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (51,0 mg; 0,190 mmol; 0,01 đương lượng), và (1,5-cyclooctadien)(metoxy)iridi(I) dime (63,0 mg; 0,095 mmol; 0,005 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng argon và được khuấy ở 80°C trong 16 h và sau đó cô đến khô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng xyclohexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất mong muốn (3,64 g; 74%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 12H), 7,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,55 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz).

Bước B: 6-clo-4-flo-pyridin-3-ol

Dung dịch chứa sản phẩm từ *Bước A* (2,00 g; 7,77 mmol) trong tetrahydrofuran (16 mL) được bổ sung lần lượt ở 0°C, natri hydroxit (311 mg; 7,77 mmol; 1,0 đương lượng) và dung dịch chứa nước của hydro peroxit 33% (2,38 mL; 23,3 mmol; 3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 h và ở rt trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được axit hóa bằng dung dịch chứa nước của hydro clorua 1N cho đến khi pH = 1. Lốp nước được chiết bằng diclometan (3 x 100

mL) và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô đến khô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng xyclohexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất mong muốn (640 mg; 56%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 7,53 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 10,76 (s, 1H).

Bước C: tert-butyl N-[3-(4-flo-5-hydroxy-2-pyridyl)prop-2-ynyl]-N-metyl-carbamat

Dung dịch chứa sản phẩm từ *Bước B* (300 mg; 2,03 mmol) trong axetonitril (12 mL) được bổ sung lần lượt tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbamat (688 mg; 4,07 mmol; 2,0 đương lượng), xesi cacbonat (1,66 g; 5,08 mmol; 2,5 đương lượng), Xphos (145,4 mg; 0,305 mmol; 0,15 đương lượng), và bis(axetonitril)paladi(II) clorua (29,43 mg; 0,102 mmol; 0,05 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng argon và được khuấy trong 16 h ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được axit hóa bằng dung dịch chứa nước của hydro clorua 1N cho đến khi pH = 1. Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 100 mL) và các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng xyclohexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất mong muốn (257 mg; 45%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1,41 (s, 9H), 2,86 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 10,87 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO): 28,01, 33,45, 37,80, 79,41, 82,10, 82,13, 83,56, 115,42, 115,53, 115,58, 133,79, 133,87, 140,96, 141,00, 142,56, 142,65, 154,13, 154,47, 156,69; LC/MS [M-tBu]⁺: 225,02.

Bước D: etyl 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[[6-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-4-flo-3-pyridyl]oxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5g** và sản phẩm từ *Bước C* làm phenol thích hợp, hợp chất mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (d, 1H), 7,91 (br., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (br., 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,24 (br., 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,85 (br., 3H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,29 (t, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 138,8, 126,6, 122,6, 122,3,

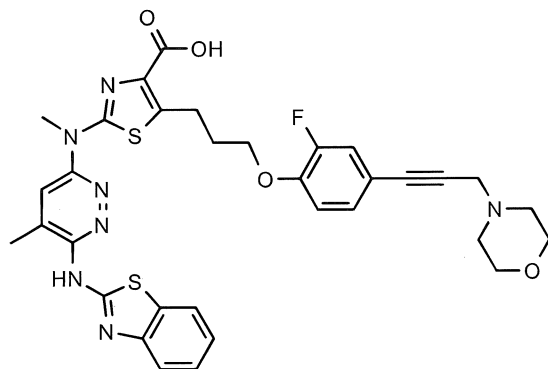
118,4, 115,7, 69,3, 60,7, 38,4, 35,3, 33,9, 31,0, 28,4, 23,1, 17,8, 14,6; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$: 747,2541, phát hiện 747,2526.

Bước E: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-({4-flo-6-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}oxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ *Bước D* làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (tm, 1H), 7,21 (tm, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (quin, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,1, 156,8, 156,7, 151,9, 151,9, 145,5, 143,8, 140,2, 138,8, 137,0, 136,0, 133,1, 130,3, 126,6, 122,6, 122,4, 118,4, 116,8, 115,4, 88,2, 82,4, 69,4, 40,0, 35,3, 35,3, 30,9, 23,1, 17,7; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{29}H_{28}FN_8O_3S_2$: 619,1704, phát hiện 619,1698.

Ví dụ 198: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5g** và **Ví dụ điều chế 6e** làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (brd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,42 (tm, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,25 (tm, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s,

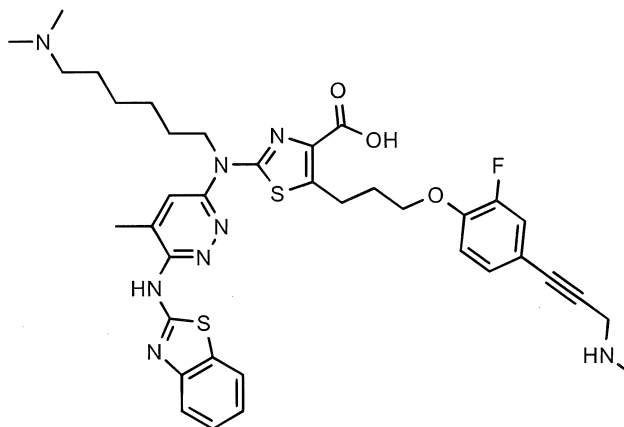
2H), 4,25 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,48 (br, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (quin, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,82 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,6, 157,4, 156,7, 155,1, 151,7, 151,6, 147,3, 141,0, 137,6, 137,0, 135,2, 129,0, 127,2, 125,6, 123,5, 123,2, 119,2, 117,6, 115,4, 115,2, 111,9, 85,0, 84,3, 72,8, 68,4, 66,7, 66,5, 60,6, 52,2, 47,4, 35,3, 31,1, 23,3, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: 832,3141, phát hiện 832,3146.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 674,2014, phát hiện 674,2006.

Ví dụ 199: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[6-(dimetylamino)hexyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[6-(dimetylamino)hexyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1b** và 6-(dimetylamino)hexan-1-ol, 1,51 g (định lượng, chứa khoảng 40% n/n DIAD-2H) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,13 (t, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,70-1,20 (m, 8H), 1,61 (m, 2H), 1,50/1,41 (s, 18H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}$: 705,3697, phát hiện 705,3699.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[6-(dimethylamino)hexylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, 650 mg (50%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,17 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 60,6, 51,7, 45,6, 44,5, 38,6, 33,9, 30,6, 29,1, 28,5, 27,4, 27,0, 26,8, 23,3; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 605,3173, phát hiện 605,3160.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[6-(dimethylamino)hexyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy)methyl]-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a**, 1,06 g (98%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

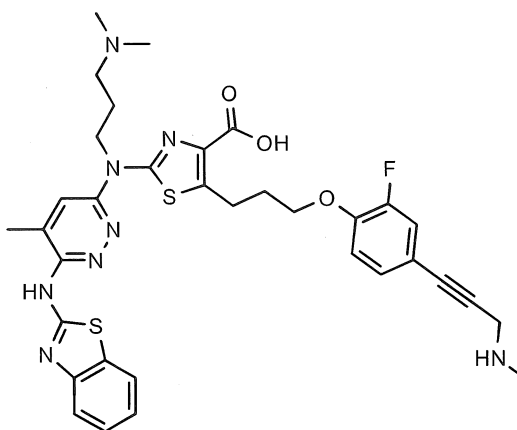
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,62-1,32 (m, 8H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,2, 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 112,0, 79,5, 72,8, 68,4, 66,7, 59,5, 51,9, 46,8, 45,6, 38,6, 33,8, 31,0, 28,5, 23,1, 17,8, 17,7, -0,96; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 975,4457, phát hiện 975,4437.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-[6-(dimethylamino)hexylamino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$: 731,2962, phát hiện 731,2968.

Ví dụ 200: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl-[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1b** và 3-(dimethylamino)propan-1-ol, 1,40 g (định lượng, mẫu chứa khoảng 35% n/n DIAD-2H) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,51/1,41 (s, 18H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$: 663,3228, phát hiện 663,3218.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(dimethylamino)propylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, 0,95 g (80%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H),

7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,24 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,63 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68, 57,0, 51,7, 45,6, 42,8, 38,6, 33,8, 30,6, 28,5, 27,0, 23,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 563,2703, phát hiện 563,2694.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(dimethylamino)propyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a**, 0,79 g (51%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

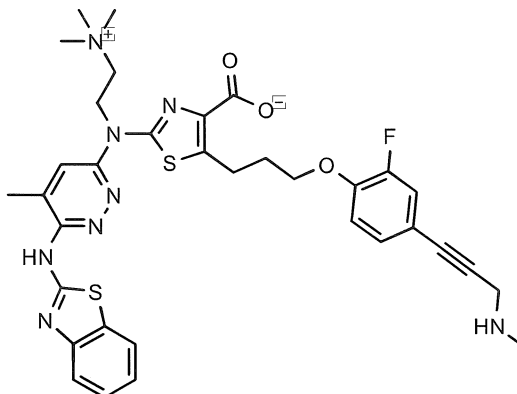
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,4, 111,9, 72,8, 68,4, 66,7, 56,4, 51,9, 45,7, 45,5, 38,5, 33,8, 31,0, 28,5, 25,0, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 933,3987, phát hiện 933,3990.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 345,1280, phát hiện 345,1265.

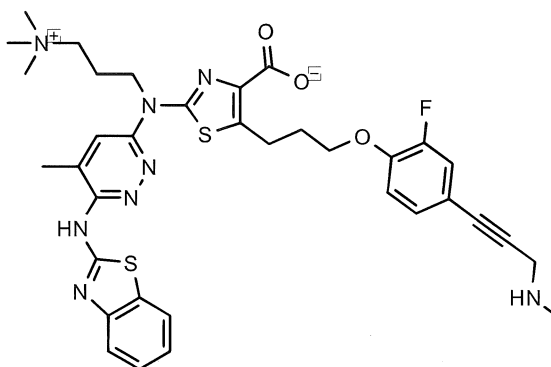
Ví dụ 201: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[2-(trimethylammonio)etyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ 207, Bước C và iodometan, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345,1280, phát hiện 345,1279.

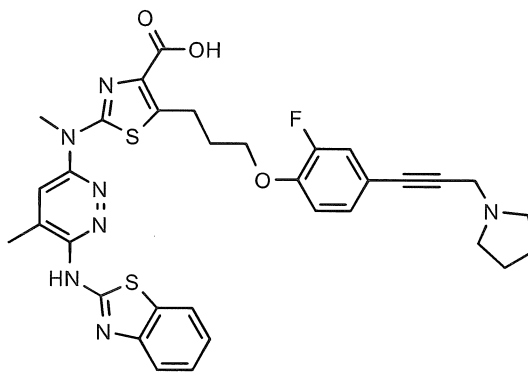
Ví dụ 202: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-(trimetylammonio)propyl]amino]-5-[3-[2-flu-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ 200, Bước C và iodometan, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352,1358, phát hiện 352,1365.

Ví dụ 203: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flu-4-(3-pyrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: *etyl 5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat*

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5g và Ví dụ điều chế 6c làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

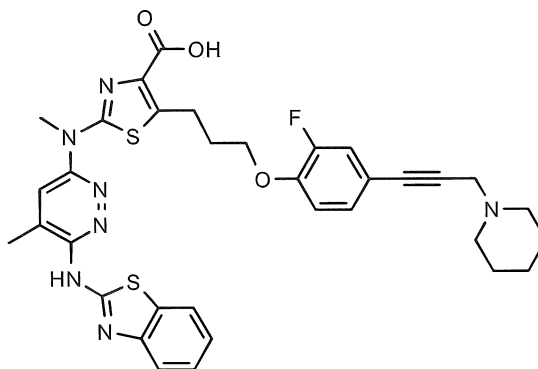
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,64 (brm, 4H), 2,45 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 816,3192, phát hiện 816,3189.

Bước B: *axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic*

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 658,2065, phát hiện 658,2060.

Ví dụ 204: *axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic*



Bước A: etyl 5-[3-[2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-2-[metyl-5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyll hóa bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5g và Ví dụ điều chế 6d làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

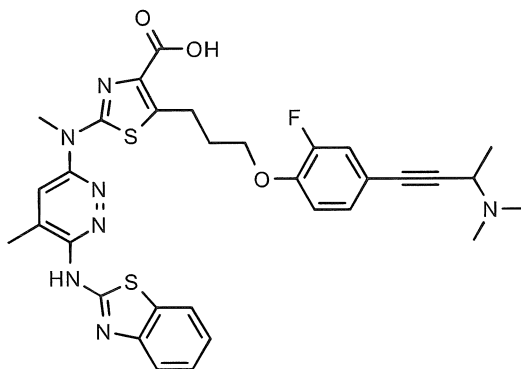
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,44 (d, 3H), 2,42 (brm, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 830,3348, phát hiện 830,3347.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 672,2221, phát hiện 672,2217.

Ví dụ 205: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)but-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[methyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

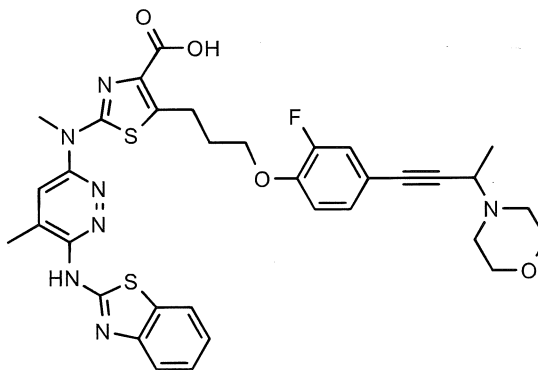
Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5g và Ví dụ điều chế 6f làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)but-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2065, phát hiện 646,2057.

Ví dụ 206: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-5-[3-[2-fluor-4-((3R hoặc 3S)-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 2)



Bước A: etyl 5-[3-[2-fluor-4-((3R hoặc 3S)-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]propyl]-2-[methyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-

benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 2)

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5g và Ví dụ điều chế 6h làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

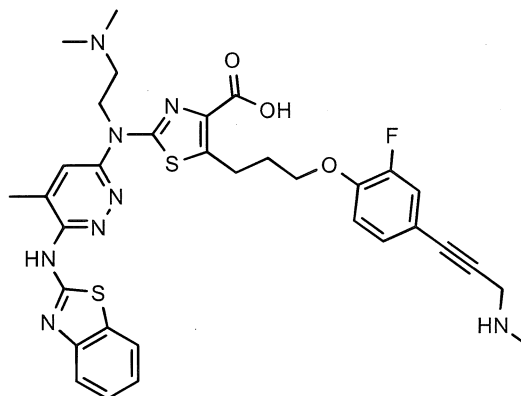
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,66 (q, 1H), 3,59 (br., 4H), 3,27 (t, 2H), 2,57/2,43 (m+m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (quint., 2H), 1,30 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 111,9, 88,1, 84,2, 72,8, 68,4, 66,7, 66,7, 60,7, 52,1, 49,5, 35,3, 31,1, 23,2, 19,3, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: 846,3297, phát hiện 846,3283.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-((3R hoặc 3S)-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 2)

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 688,2176, phát hiện 688,2171.

Ví dụ 207: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[2-(dimethylamino)etyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl]-[2-(dimethylamino)etyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-

carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1b**, và 2-(dimethylamino)etanol, 0,90 g (70%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,22 (brs, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,50/1,41 (s, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 85,2, 82,4, 68,1, 57, 52,0, 46,0, 44,3, 38,6, 33,8, 30,5, 23,2; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}$: 649,3071, phát hiện 649,3059.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(dimethylamino)etylamin]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, 0,68 g (89%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,50 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,41 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 58,2, 51,7, 45,7, 42,4, 38,6, 33,8, 30,6, 28,5, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 549,2547, phát hiện 549,2543.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[2-(dimethylamino)etyl-[5-metyl-6-(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a**, 0,57 g (50%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,56 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,3, 117,8, 115,4, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 56,6, 51,9, 46,1, 45,3, 38,6, 33,8, 31,0, 28,5, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$:

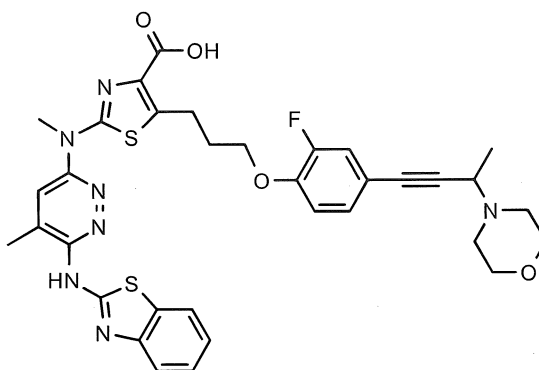
919,3831, phát hiện 919,3829.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[2-(dimethylamino)etyl]amino]-5-[3-[2-flu-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₃H₃₆FN₈O₃S₂: 675,2336, phát hiện 675,2323.

Ví dụ 208: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flu-4-((3S hoặc 3R)-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh 1)



Bước A: etyl 5-[3-[2-flu-4-((3S hoặc 3R)-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]propyl]-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh 1)

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5g** và **Ví dụ điều chế 6g** làm phenol thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,66 (q, 1H), 3,59 (br., 4H), 3,27 (t, 2H), 2,57/2,43 (m+m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (quint., 2H), 1,30 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 111,9, 88,1, 84,2, 72,8, 68,4, 66,7, 66,7, 60,7, 52,1, 49,5, 35,3, 31,1,

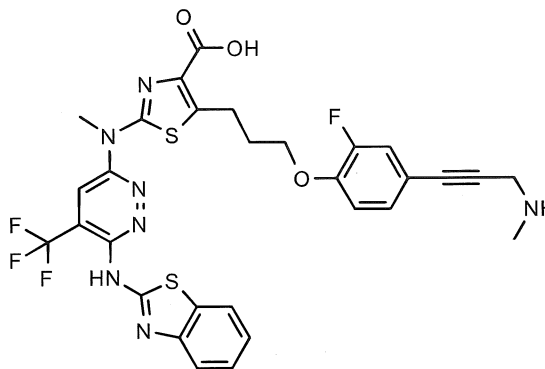
23,2, 19,3, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₃FN₇O₅S₂Si: 846,3297, phát hiện 846,3288.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-((3S hoặc 3R)-morpholinobut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic axit (chất đồng phân đối ảnh 1)

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm etyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₄H₃₅FN₇O₄S₂: 688,2170, phát hiện 688,2166.

Ví dụ 209: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[[6-clo-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl] thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn 50 mL, một cổ, được sấy khô trong tủ sấy, được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE và lắp với bình ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 991 mg **Ví dụ điều chế 3s** (2,20 mmol, 1,1 đương lượng) được hòa tan trong 10 mL THF khan. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và 96 mg NaH (2,40 mmol, 1,2 đương lượng, 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào từng phần trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 0°C 434 mg 3,6-diclo-4-(triflometyl)pyridazin (2 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào trong một phần, và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 h, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl đặc và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa

tan trong DCM sau đó Xelit được bổ sung vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 500 mg (39%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,11 (quin, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,7, 156,2, 155,3, 152,2, 147,0, 144,2, 143,2, 135,1, 134, 128,5, 124,9, 121,4, 117,9, 117,6, 82,4, 68,2, 52,1, 35,9, 30,6, 23,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{IN}_4\text{O}_3\text{S}$: 630,9685, phát hiện 630,9679.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[6-clo-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl]-metyl-amino]thiazol-4-carboxylat

Lọ 12 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE được nạp 330 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,52 mmol, 1 đương lượng), 177 mg *tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbamate* (1,04 mmol, 2 đương lượng), 2,5 mL THF khan và 0,5 mL DIPA sau đó đặt dưới khí quyển trơ thông qua đầu nạp khí. Sau khi bổ sung 11,5 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,026 mmol, 0,05 đương lượng) và 4,98 mg CuI (0,026 mmol, 0,05 đương lượng) hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 h, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Xelit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc để tạo ra 271 mg (69%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 144,2, 129,1, 121,6, 119,3, 117,8, 115,4, 85,2, 82,3, 68,2, 52,1, 38,6, 38,6, 35,8, 30,6, 28,5, 23,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 672,1665, phát hiện 672,1651.

Bước C: metyl 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Lọ 4 mL được sấy khô trong tủ sấy được trang bị thanh khuấy từ được phủ PTFE,

được nạp 130 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,19 mmol, 1 đương lượng), 87 mg *1,3-benzothiazol-2-amin* (0,58 mmol, 3 đương lượng) và 168 μ L DIPEA (125 mg, 0,96 mmol, 5 đương lượng), được tạo huyền phù trong 1 mL CyOH và sau đó đặt dưới khí quyển trơ, xối rửa bằng argon. Sau khi khuấy 2 phút dưới khí quyển trơ 18 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,019 mmol, 0,1 đương lượng) và 23 mg XantPhos (0,038 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt đến 140°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 4 h, khi phản ứng đạt tới sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 1 mL DCM và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 85 mg (56%) sản phẩm mong muốn.

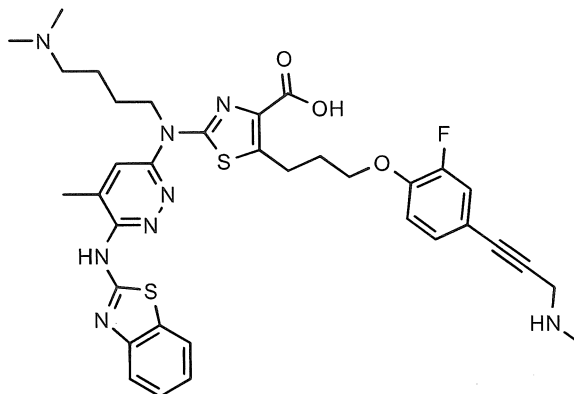
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,19 (br., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,20 (br., 3H), 4,14 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 2,84 (br., 2H), 2,13 (quint., 2H), 1,40 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,0, 160,0, 156,8, 151,7, 151,1, 141,7, 137,0, 135,1, 129,1, 127,3, 126,6, 123,2, 122,9, 122,7, 119,1, 116,4, 115,5, 112,1, 68,3, 38,5, 35,6, 33,8, 30,9, 28,5, 23,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 786,2150, phát hiện 786,2148.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C* làm metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 672,1469, phát hiện 672,1458.

Ví dụ 210: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(dimetylamino)butyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[4-(dimethylamino)butyl]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ Ví dụ điều chế 1a và 4-(dimethylamino)butan-1-ol, 401 mg (định lượng) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,60 (dd, 1H), 7,47 (dm, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 152,7, 147,0, 143,6, 135,5, 134,1, 125,0, 117,7, 84,0, 82,4, 68,2, 56,8, 52,1, 46,0, 42,6, 30,5, 28,2, 25,2, 23,2, 21,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FIN}_3\text{O}_5\text{S}$: 636,1399, phát hiện 636,1400.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-fluoro-phenoxy]propyl]-2-[4-(dimethylamino)butylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, methyl 2-[4-(dimethylamino)butylamino]-5-[3-(2-fluoro-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat thô (LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FIN}_3\text{O}_3\text{S}$: 536,1, phát hiện 536,2) thu được sau khi cô sau đó quy trình chung Sonogashira được áp dụng với tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbamat làm chất phản ứng alkyn để tạo ra 240 mg (67%) sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,59 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,18 (t, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,50 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 59,2, 51,7, 45,6, 44,5, 38,6, 33,9, 30,6, 28,5, 27,0, 24,9, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 577,2854, phát hiện 577,2854.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-

flo-phenoxy]propyl]-2-[4-(dimethylamino)butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 235 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,41 mmol, 1 đương lượng) và 249 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,61 mmol, 1,5 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 353 mg (90%) sản phẩm mong muốn thu được.

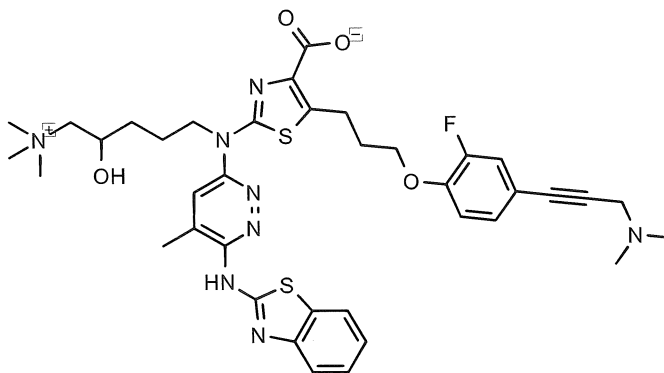
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (brd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (br, 2H), 4,21 (br, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,13 (br, 2H), 2,85 (brs, 3H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (quin, 2H), 1,75 (brm, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 157,6, 155,3, 151,5, 147,6, 147,4, 141,5, 137,6, 137,5, 135,0, 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,4, 117,5, 115,5, 114,8, 112,0, 85,3, 82,3, 72,9, 68,5, 66,9, 56,5, 52,1, 46,2, 42,7, 38,4, 34,0, 31,1, 28,4, 24,5/21,5, 23,2, 17,9, 17,8, -1,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 947,4138, phát hiện 947,4144.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(dimethylamino)butyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN), bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 703,2649, phát hiện 703,2637.

Ví dụ 211: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: [2-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-[[5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden] amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl]-trimetyl-amoni

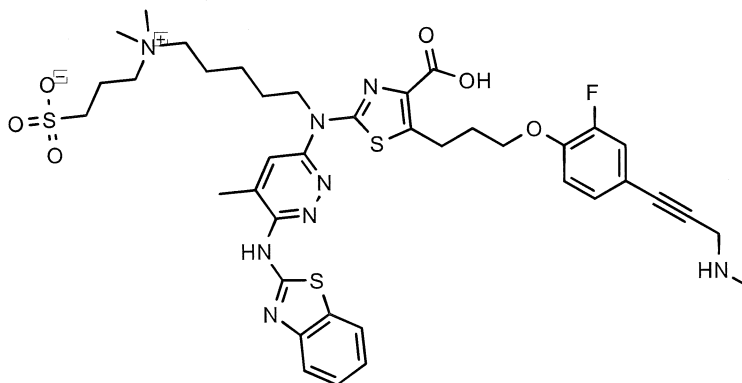
Sử dụng quy trình chung tạo ra muối bậc bốn bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và *N,N*-dimethylmetanamin làm amin bậc ba thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* làm muối bậc bốn, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₈H₄₆FN₈O₄S₂: 761,3062, phát hiện 761,3057.

Ví dụ 212: 3-[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-fluor-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]pentyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

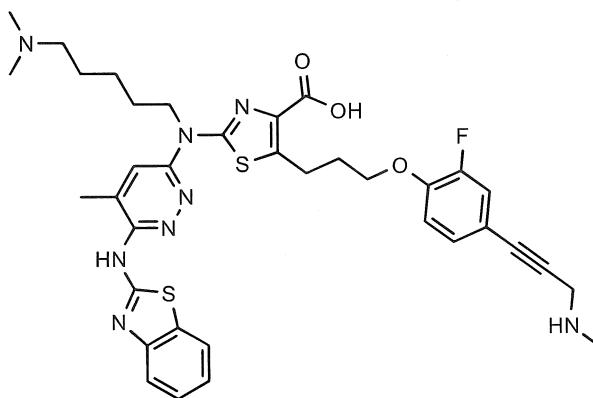


Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ

Ví dụ 213, Bước C và oxathiolan 2,2-dioxit, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₅₁H₇₂FN₈O₉S₃Si: 839,2843, phát hiện 839,2823.

Ví dụ 213: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(dimethylamino)pentyl]amino]-5-[3-[2-flu-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[5-(dimethylamino)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flu-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ Ví dụ điều chế 1b và 5-(dimethylamino)pentan-1-ol, 1,47 g (định lượng) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H), 2,35 (bs, 2H), 2,24 (bs, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,62-1,13 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 129,1, 119,2, 115,4, 85,2, 79,8, 68,1, 58,8, 52,0, 46,4, 45,0, 38,3, 33,8, 30,5, 28,5, 28,1, 23,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₅H₅₂FN₄O₇S: 691,3541, phát hiện 691,3524.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flu-phenoxy]propyl]-2-[5-(dimethylamino)pentylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, 0,66 g (52%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87

(br., 3H), 2,35 (br., 2H), 2,24 (brs., 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,51 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 58,9, 51,7, 45,0, 44,4, 38,6, 33,8, 30,6, 28,9, 28,5, 26,4, 24,5, 23,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: 591,3016, phát hiện 591,3005.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-(dimethylamino)pentyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B*, và **Ví dụ điều chế 4a**, 0,43 g (40%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

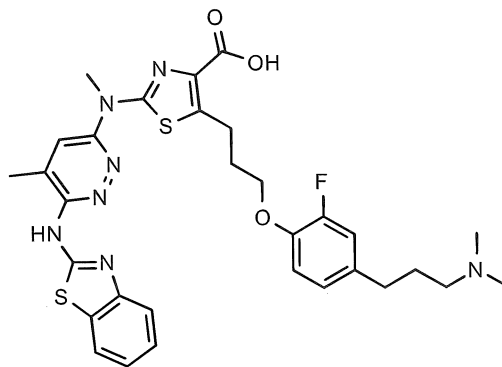
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,57 (br., 2H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (br., 6H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112, 72,9, 68,4, 66,7, 58,2, 52,0, 46,7, 44,2, 38,4, 33,8, 31,0, 28,5, 26,8, 25,4, 23,8, 23,2, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 961,4300, phát hiện 461,4293.

Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(dimethylamino)pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 717,2805, phát hiện 717,2779.

Ví dụ 214: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flu-phenoxy]propyl]-2-[metyl-5-metyl-6-[(E)-3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 59 mg **Ví dụ 50**, *Bước A* (0,075 mmol, 1 đương lượng) và 6 mg 10% paladi trên than (0,076 đương lượng) trong 5 mL *etanol* được giữ dưới 4 bar hydro ở rt trong 18 h. Sau khi lọc qua *Xelit*, sản phẩm được cô để tạo ra 59 mg (99%) sản phẩm mong muốn.

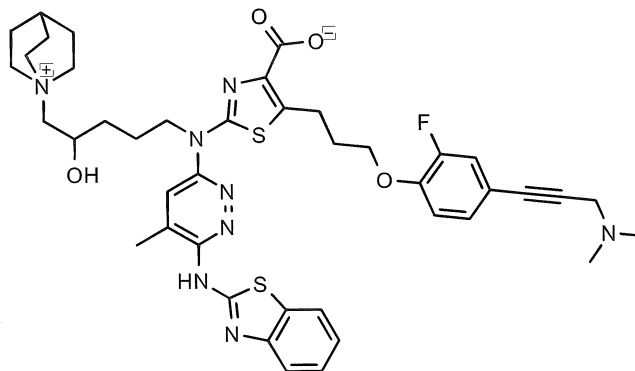
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,30 (brs, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,68 (q, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (dm, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,75 (d, 6H), 2,55 (t, 2H), 2,46 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 794,3354 phát hiện: 794,3356.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flu-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm 59 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,076 mmol, 1 đương lượng) trong 5 mL 1,4-dioxan được bổ sung 1,5 mL dung dịch 4 N của HCl (6,0 mmol) và được khuấy ở rt trong 18 h. Sau khi bổ sung 510 mg $\text{LiOH}\times\text{H}_2\text{O}$ (12,14 mmol, 160 đương lượng) hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 h. Sau khi cô, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng DCM và MeOH (chứa 1,2% NH_3) làm dung môi rửa giải sau đó bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) để tạo ra 3 mg (6%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 636,2226 phát hiện: 636,2221.

Ví dụ 215: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-quinuclidin-1-ium-1-yl-pentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: methyl 2-[[4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-quinuclidin-1-ium-1-yl-pentyl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

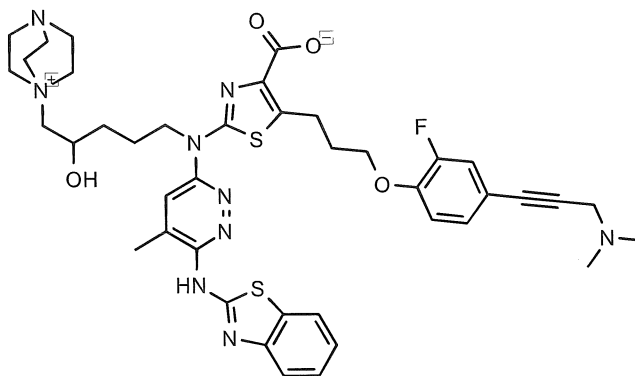
Sử dụng quy trình chung tạo ra muối bậc bốn bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và quinuclidin làm amin bậc ba thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-quinuclidin-1-ium-1-yl-pentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm muối bậc bốn, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₁FN₈O₄S₂: 407,1724, phát hiện 407,1724.

Ví dụ 216: 2-[[5-(1-aza-4-azoniabicyclo[2,2,2]octan-4-yl)-4-hydroxy-pentyl]-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: methyl 2-[[5-(1-aza-4-azoniabicyclo[2,2,2]octan-4-yl)-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxy-methyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

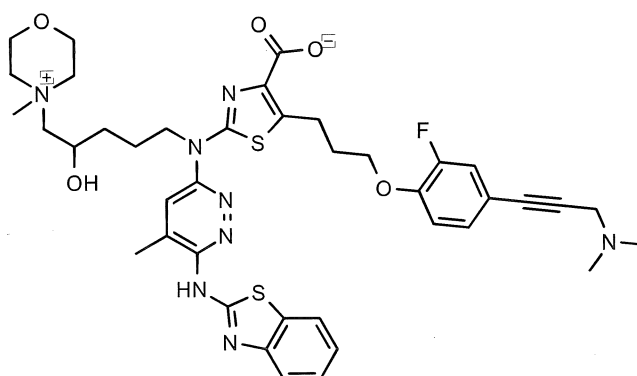
Sử dụng quy trình chung tạo ra muối bậc bốn bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan làm amin bậc ba thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: 2-[[5-(1-aza-4-azoniabicyclo[2,2,2]octan-4-yl)-4-hydroxy-pentyl]-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm muối bậc bốn, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ tính toán đối với $C_{41}H_{50}FN_9O_4S_2$: 407,6700, phát hiện 407,6699.

Ví dụ 217: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(4-metylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: methyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyloxy-5-(4-methylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl]-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

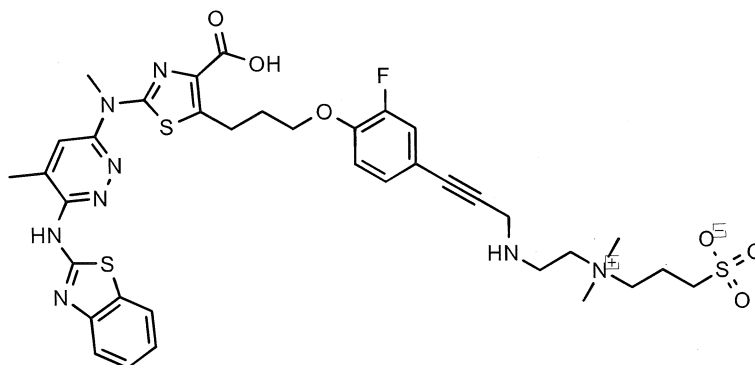
Sử dụng quy trình chung tạo ra muối bậc bốn bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và 4-methylmorpholin làm amin bậc ba thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(4-methylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A làm muối bậc bốn, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₀H₄₈FN₈O₅S₂: 803,3168, phát hiện 803,3165.

Ví dụ 218: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-fluorophenyl]prop-2-ynylamino]etyl-dimethyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Bước A: 3-[2-[tert-butoxycarbonyl-[3-[4-[3-[4-etoxy-carbonyl-2-[methyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-5-yl]propoxy]-3-fluorophenyl]prop-2-ynyl]amino]etyl-dimethyl-ammonio]propan-1-sulfonat

159 mg Ví dụ điều chế 5h (0,17 mmol, 1 đương lượng) và 208 mg oxathiolan 2,2-dioxit (1,70 mmol, 10 đương lượng) được trộn trong axetonitril (6 mL/mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2,5 h khi sự chuyển hóa đạt >90%. Hỗn hợp được cô trên Xelit và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (1,2%

NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 126 mg (70%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng.

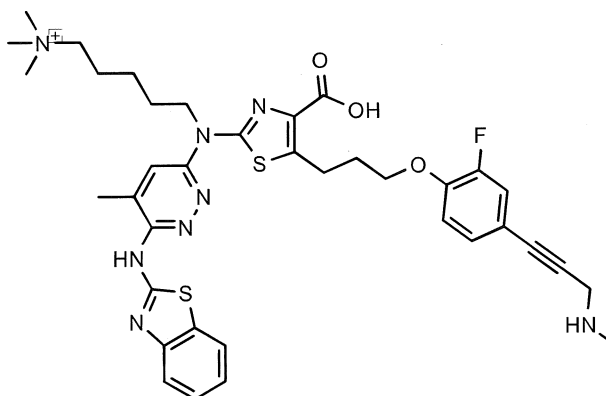
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (br., 1H), 7,25 (t, 1H), 7,25 (br., 1H), 7,18 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (br., 2H), 4,26 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,70 (brt., 2H), 3,46 (br., 2H), 3,46 (br., 2H), 3,27 (t, 2H), 3,08 (brs., 6H), 2,46 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,13 (quint., 2H), 2,02 (br., 2H), 1,44 (brs., 9H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 154,4, 129,2, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 111,9, 72,8, 68,4, 66,7, 63,3, 60,7, 59,9, 50,7, 48,0, 40,7, 37,8, 35,3, 31,1, 28,3, 23,2, 19,4, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₉H₆₈FN₈O₉S₃Si: 1055,4019, phát hiện 1055,4026.

Bước B: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₆H₄₂FN₈O₆S₃: 797,2368, phát hiện 797,2343.

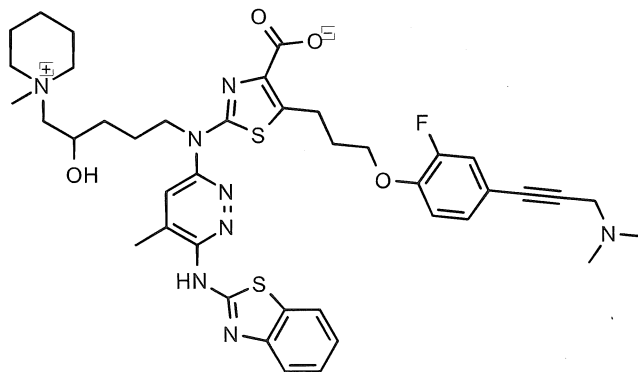
Ví dụ 219: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ **Ví dụ 213**, *Bước C* và iodometan, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$: 731,2956, phát hiện 731,2967.

Ví dụ 220: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(1-metylpiperidin-1-ium-1-yl)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: methyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(1-metylpiperidin-1-ium-1-yl)pentyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

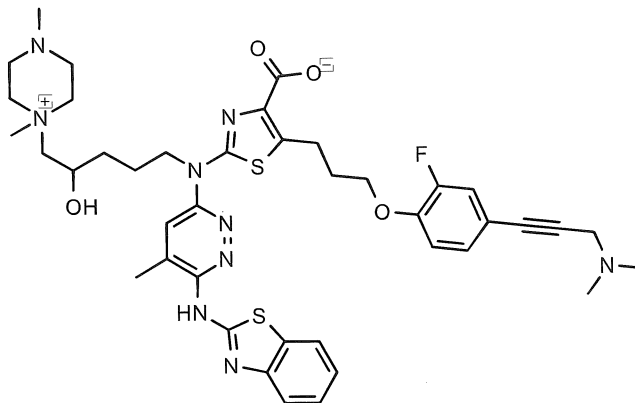
Sử dụng quy trình chung tạo ra muối bậc bốn bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5b** và 1-metylpiperidin làm amin bậc ba thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(1-metylpiperidin-1-ium-1-yl)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ sản phẩm từ **Bước A** làm muối bậc bốn, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{41}H_{50}FN_8O_4S_2$: 801,3375, phát hiện 801,3378.

Ví dụ 221: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-(1,4-dimetylpiperazin-1-ium-1-yl)-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: methyl 2-[[4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-5-(1,4-dimethylpiperazin-1-ium-1-yl)pentyl]-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyletoxy)methyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

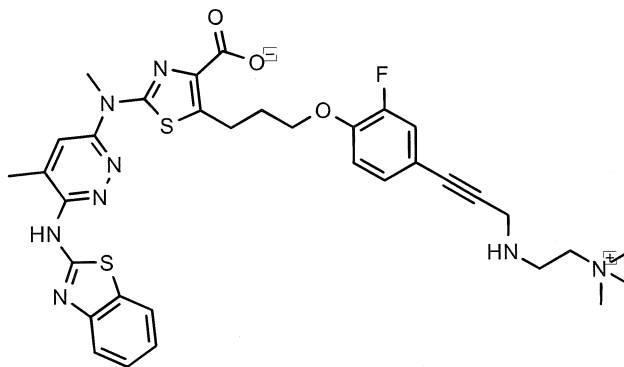
Sử dụng quy trình chung tạo ra muối bậc bốn bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5b và 1,4-dimethylpiperazin làm amin bậc ba thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-[5-(1,4-dimethylpiperazin-1-ium-1-yl)-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn bắt đầu từ sản phẩm trong Bước A làm muối bậc bốn, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₁FN₉O₄S₂: 816,3484, phát hiện 816,3489.

Ví dụ 222: 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-florophenyl]prop-2-ynylamino]etyl-trimetyl-amoni



Bước A: 2-[tert-butoxycarbonyl-3-[4-[3-[4-etoxy-carbonyl-2-[methyl-5-methyl-

6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl]amino]etyl-trimetyl-amoni

200 mg **Ví dụ điều chế 5h** (0,21 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong axetonitril (4 mL/mmol) sau đó 152 mg *iodometan* (1,07 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy ở rt trong 1,5 h. Phản ứng không tiến triển thêm nên được dừng lại tại thời điểm này, sự chuyển hóa một phần được quan sát thấy. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi và hỗn hợp thô (chứa **Ví dụ điều chế 5h** và sản phẩm mong muốn) được chuyển trực tiếp vào bước tiếp theo.

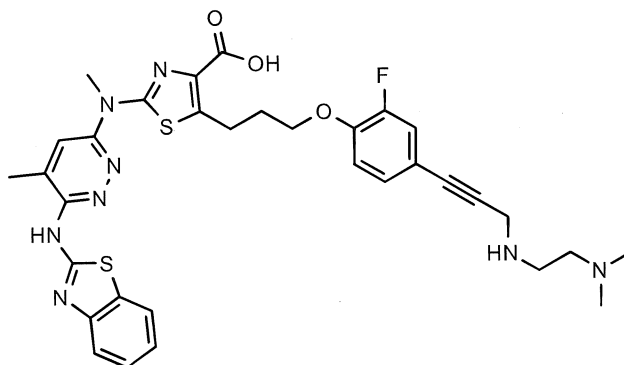
LC-MS-ESI (m/z): $[M]^+$ tính toán đối với $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947,4, phát hiện 947,4.

Bước B: 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-trimetyl-amoni

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, sản phẩm mong muốn và **Ví dụ 223** được tách và phân lập.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{38}FN_8O_3S_2$: 689,2487, phát hiện 689,2481.

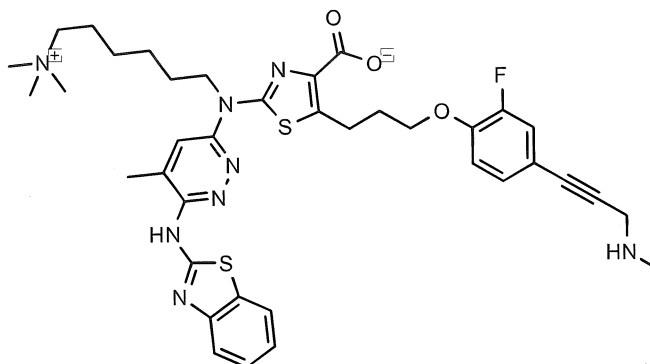
Ví dụ 223: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-[2-(dimethylamino)etylamino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 223 được tách dưới dạng sản phẩm phụ từ **Ví dụ 222**, *Bước B*.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675,2330, phát hiện 675,2324.

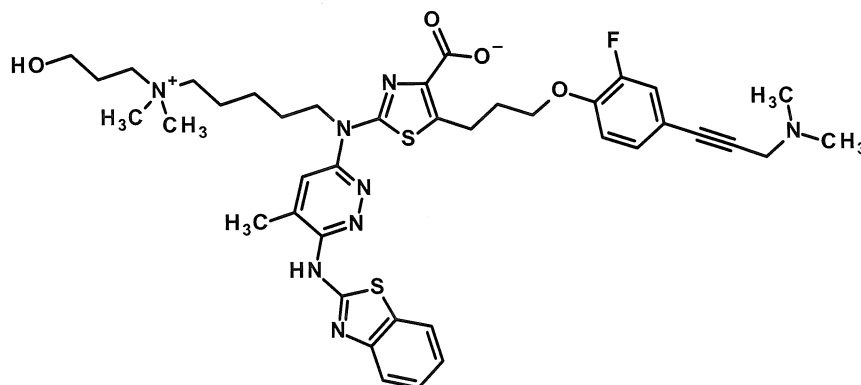
Ví dụ 224: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[6-(trimetylammonio)hexyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ **Ví dụ 199**, *Bước C* và *iodometan*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,90 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (brd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,44 (brs, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,03 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (quin, 2H), 1,72-1,39 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 151,5, 147,1, 128,8, 126,6, 122,6, 122,3, 119,1, 118,4, 117,0, 115,5, 88,5, 82,0, 69,0, 65,8, 52,6, 46,6, 40,3, 35,4, 31,2, 26,6-22,2, 23,2, 18,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 745,3118, phát hiện 745,3110.

Ví dụ 225: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[3-hydroxypropyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 5-[[5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-

metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl-(3-hydroxypropyl)-dimetyl-amoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** và 3-(dimetylamino)propan-1-ol làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

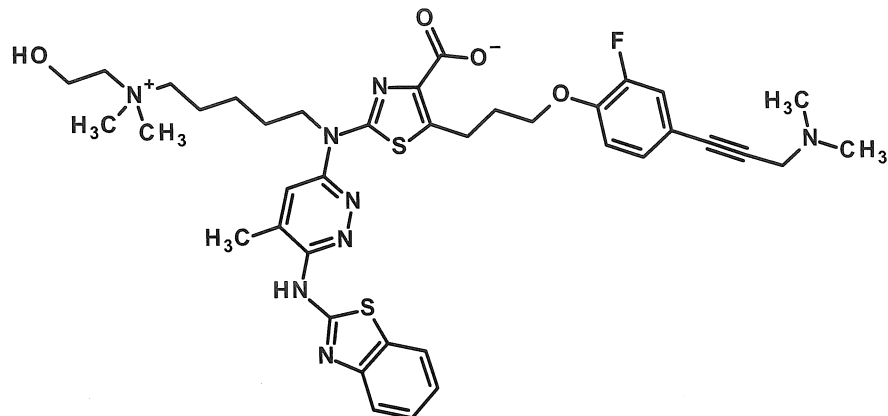
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,35 (brs, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (dm, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,79 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,86 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,98 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** [M]⁺ tính toán đối với C₄₇H₆₆FN₈O₅S₂Si: 933,4346, phát hiện 933,4342.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[3-hydroxypropyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₀H₅₀FN₈O₄S₂: 789,3375, phát hiện 789,3376.

Ví dụ 226: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-hydroxyetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 5-[[5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl-(2-hydroxyetyl)-dimethylamoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5f và 2-(dimethylamino)etanol làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,29 (br., 1H), 4,42 (t, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,81 (brt., 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,86 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,6, 127,3, 123,5, 123,2, 119,7, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,6, 66,8, 65,1, 64,4, 55,4, 52,0, 51,2, 46,9, 46,4, 42,2, 31,1, 26,7, 23,2, 23,2, 21,9, 17,9, 17,8, -0,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{FN}_8\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$: 919,4189, phát hiện 919,4192.

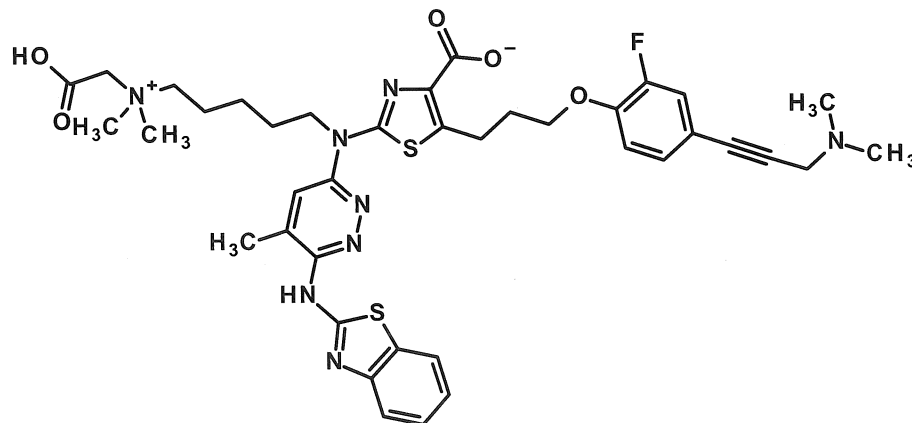
Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-hydroxyetyl(dimethyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ tính toán đối với $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{FN}_8\text{O}_4\text{S}_2$: 388,16455, phát

hiện 388,1639.

Ví dụ 227: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 5-[[5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl-(2-etoxy-2-oxo-etyl)-dimetyl-amoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5f** và *etyl 2-(dimetyl-amino)axetat* làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,33 (brs, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (dm, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,10(s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 961,4294, phát hiện 961,4293.

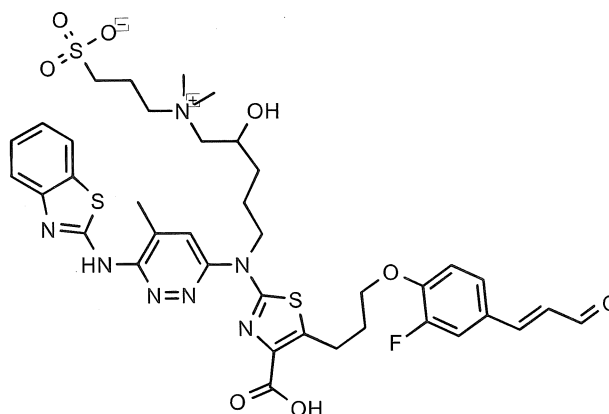
Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc

ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

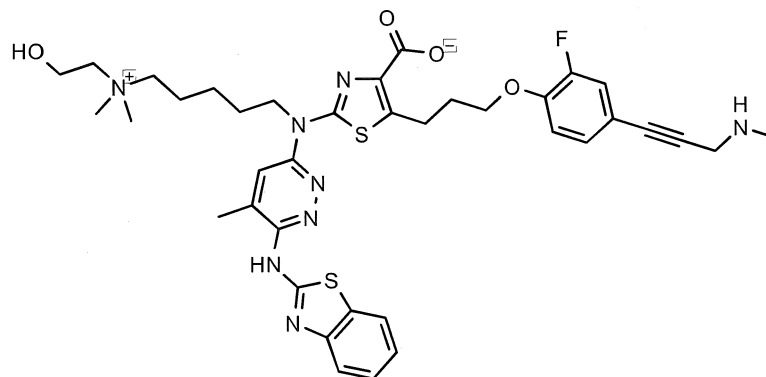
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{39}H_{46}FN_8O_5S_2$: 789,3011, phát hiện 789,2995.

Ví dụ 228: 3-[[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flo-4-[(*E*)-3-oxoprop-1-enyl]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]-2-hydroxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Ví dụ 228 được tách dưới dạng sản phẩm phụ từ quy trình tổng hợp **Ví dụ-146**,
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{38}H_{45}FN_7O_8S_3$: 842,2470, phát hiện 842,2494.

Ví dụ 229: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-hydroxyetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 5-[[5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-

trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl-(2-hydroxyethyl)-dimethyl-amoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 5e** và 2-(dimethylamino)etanol làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

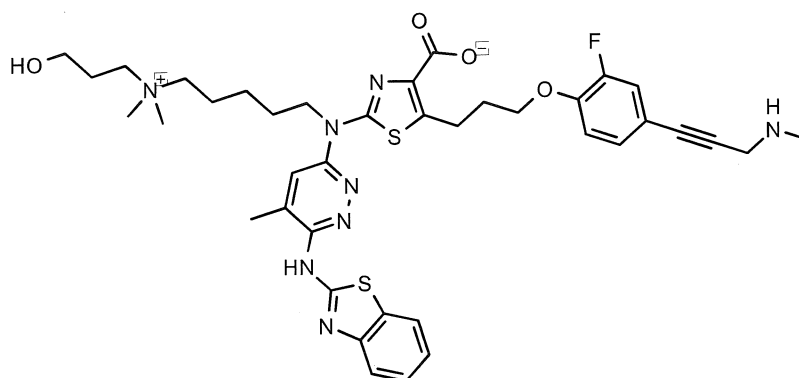
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,28 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,84 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{50}\text{H}_{70}\text{FN}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$: 1005,4557, phát hiện 1005,4554.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-hydroxyethyl(dimethyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{FN}_8\text{O}_4\text{S}_2$: 761,3062, phát hiện 761,3057.

Ví dụ 230: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[3-hydroxypropyl(dimethyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 5-[[5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-(*Z*)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl-(3-hydroxypropyl)-dimetyl-amoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5e và 3-(dimetylamino)propan-1-ol làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

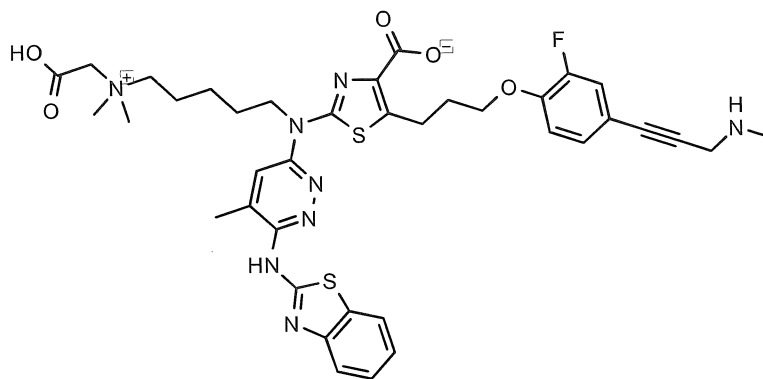
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,78 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,85 (brs, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ tính toán đối với C₅₁H₇₂FN₈O₇S₂Si: 1019,4713, phát hiện 1019,4713.

Bước B: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[3-hydroxypropyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₉H₄₈FN₈O₄S₂: 775,3218, phát hiện 775,3213.

Ví dụ 231: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 5-[[5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]pentyl-(2-etoxy-2-oxo-etyl)-dimetyl-amoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5e và etyl 2-(dimetylamino)axetat làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

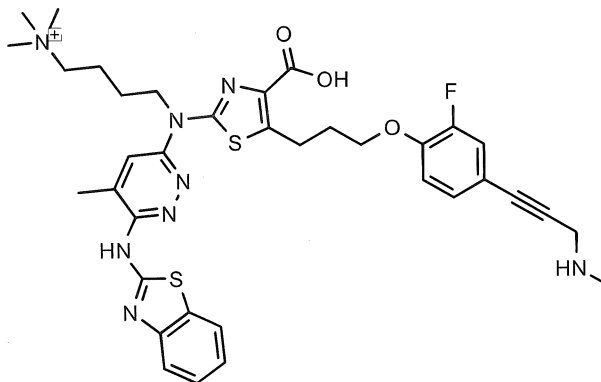
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (q, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,21 (brs, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,84 (brs, 3H), 2,47 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,10 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{FN}_8\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}$: 1047,4662, phát hiện 1047,468.

Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_8\text{O}_5\text{S}_2$: 775,2855, phát hiện 775,2857.

Ví dụ 232: 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(trimetylammonio)butyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: 4-[[5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]butyl-trimetyl-amoni

Sử dụng quá trình alkyl hóa với quy trình chung tạo ra tosylat tại chỗ bắt đầu từ Ví dụ điều chế 5c và *N,N*-dimetylmetyanamin làm amin thích hợp, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,33 (brd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (t, 2), 4,20 (brs, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,06 (s, 9H), 2,84 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,6, 123,2, 119,3, 117,5, 115,5, 112,1, 72,9, 68,4, 66,7, 65,4, 52,8, 52,1, 46,3, 38,8, 33,8, 31,0, 28,5, 24,4, 23,3, 19,8, 18,0, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 961,4294, phát hiện 961,4312.

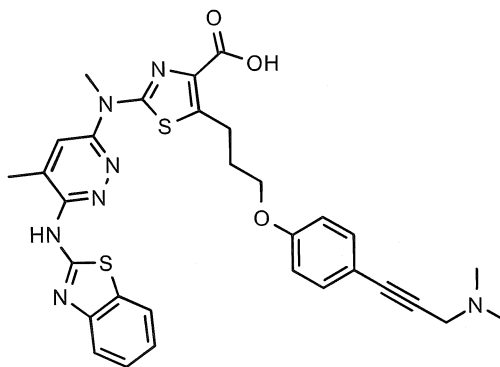
Bước B: 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-(trimetylammonio)butyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN), bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 717,2800, phát hiện

717,2800.

Ví dụ 233: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-2-[metyl-5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung để alkyl hóa phenol được bảo vệ bằng silyl bắt đầu từ 219 mg **Ví dụ điều chế 5g** (0,30 mmol, 1 đương lượng) và 100 mg **Ví dụ điều chế 6j** (0,30 mmol, 1 đương lượng) tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (chứa 1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 37 mg (12%) sản phẩm mong muốn là hợp chất nhớt màu vàng đậm.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,45 (d, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₉H₅₀N₇O₄S₂Si: 772,3129, phát hiện 772,3119.

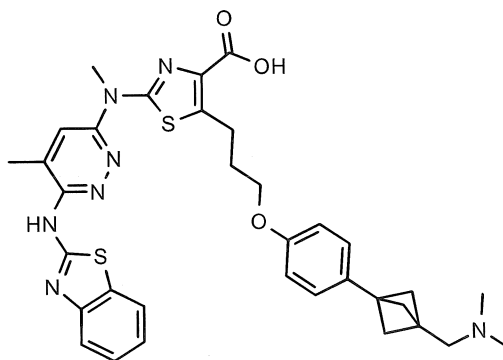
Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₃₁H₃₂N₇O₃S₂: 614,2002, phát hiện

614,1998.

Ví dụ 234: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimetyl-amino)metyl]-3-bicyclo[1,1,1]pentanyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-[4-[1-[(dimetyl-amino)metyl]-3-bicyclo[1,1,1]pentanyl]phenoxy]propyl]-2-[metyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ 47 mg **Ví dụ điều chế 6i** (0,22 mmol, 1 đương lượng) và 157 mg **Ví dụ điều chế 5g** (0,22 mmol, 1 đương lượng) tiếp đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng EtOAc và MeOH (chứa 1,2% NH₃) làm dung môi rửa giải để tạo ra 130 mg (74%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng.

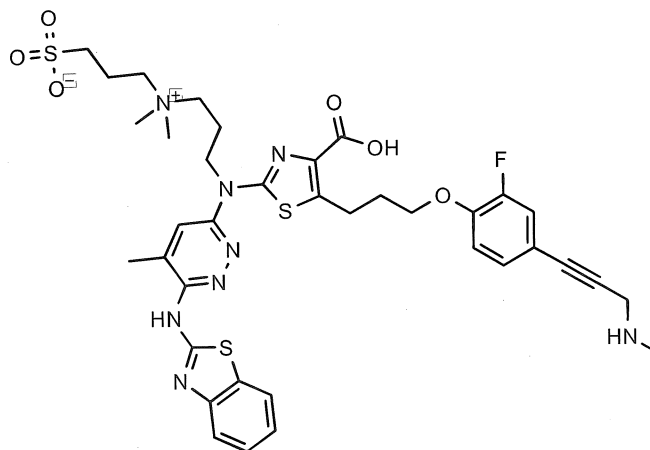
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,62 (brs, 1H), 7,83 (dm, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,44 (d, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,29 (t, 3H), 0,91 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₆N₇O₄S₂Si: 814,3599, phát hiện 814,3592.

Bước B: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimetyl-amino)metyl]-3-bicyclo[1,1,1]pentanyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{34}H_{38}N_7O_3S_2$: 656,2472, phát hiện 656,2467.

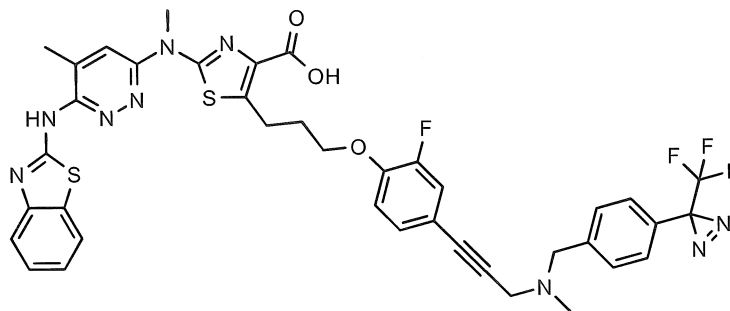
Ví dụ 235: 3-[3-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flu-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]propyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Sử dụng quá trình alkyl hóa, quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ **Ví dụ 200**, *Bước C* và *oxathiolan 2,2-dioxit*. Sau khi alkyl hóa, hợp chất trung gian được sulfonat hóa được tách (HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$: 1055,4025, phát hiện 1055,4028) sau đó phản ứng với $HF \times \text{Pyridin}$ (HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{38}H_{45}FN_8O_6S_3$: 825,2686, phát hiện 825,2675) và cuối cùng thủy phân bằng $LiOH \times H_2O$. Sau khi tinh chế tạo ra muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{37}H_{44}FN_8O_6S_3$: 811,2530, phát hiện 811,2525.

Ví dụ 236: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl-amino)-5-[3-(2-flu-4-{3-[metyl({4-[3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl]phenyl}metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: *etyl 5-[3-(2-flu-4-{3-[metyl({4-[3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl]phenyl}metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-2-[metyl(5-metyl-6-{{(2Z)-3-[[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}pyridazin-3-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5j (20 mg, 25,8 μmol , 1 đương lượng) trong dimetylformamit khan (1 mL) được bổ sung kali cacbonat (3,9 mg, 28,4 μmol , 1,1 đương lượng) tiếp đó là 3-[4-(bromometyl)phenyl]-3-(triflometyl)diazirin (7,9 mg, 28,4 μmol , 1,1 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được pha loãng với dung dịch amoni hydroxit 5% (10 mL), được chiết bằng etyl axetat (2 x 10 mL), và các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni hydroflorua 5% (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô (magie sulfat), và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g RediSep™ hộp silic oxit) tách rửa với gradien 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (27,4 mg) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính thêm.

Bước B: *etyl 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flu-4-{3-[metyl({4-[3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl]phenyl}metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat*

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước A (27,4 mg, 28 μmol , 1 đương lượng) trong axetonitril (1 mL) được bổ sung vào pyridini poly(hydro florua) (101 μL , 0,78 mmol, 28 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong 20 h. Phản ứng được pha loãng với dung dịch amoni hydroxit 5% (10 mL), được chiết bằng etyl axetat (2 x 10 mL), và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (magie sulfat) và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 5,5g RediSep aq Gold) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (6,7 mg, 0,01 mmol, 28%).

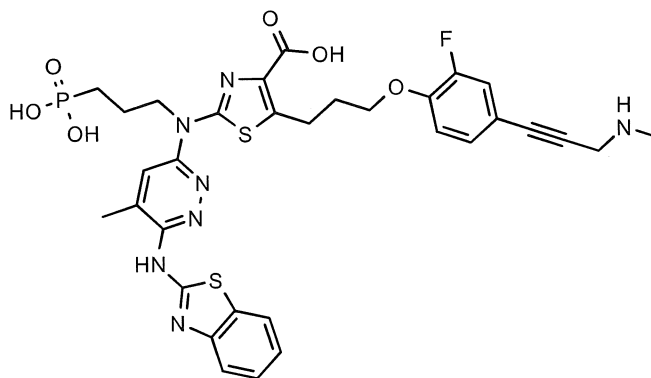
LC/MS (C₄₁H₃₇F₄N₉O₃S₂) 844 [M+H]⁺; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

Bước C: axit 2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[3-(2-flo-4-{3-[metyl({4-[3-(triflometyl)-3H-diazirin-3-yl]phenyl}metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ Bước B (6,7 mg, 0,01 mmol, 1 đương lượng) trong 1:1 tetrahydrofuran / metanol (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch nước natri hydroxit 2M (79,4 μL, 0,16 mmol, 20 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 h sau đó cô trong chân không. Cặn được pha loãng với nước (0,2 mL) và điều chỉnh đến pH 5 bằng dung dịch axit clohydric 2M. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 5,5g RediSep aq Gold) tách rửa với gradien 5 – 95% axetonitril trong nước tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam / màu nâu (3,5 mg, 4,29 μmol, 54%).

LC/MS (C₃₉H₃₃F₄N₉O₃S₂) 816 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

Ví dụ 237: axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-phosphonopropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl(3-dietoxyphosphorylpropyl)amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ 500 mg **Ví dụ điều chế 1b** (0,87 mmol, 1 đương lượng) và 336 mg 1-bromo-3-dietoxyphosphoryl-propan (1,30 mmol, 1,5 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 517 mg (79%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t,

1H), 4,23 (brs, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51/1,41 (s, 18H), 1,2 (t, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{35}H_{52}FN_3O_{10}PS$: 756,3090, phát hiện 756,3095.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-dietoxyphosphorylpropylamino)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 512 mg sản phẩm từ *Bước A* (0,68 mmol, 1 đương lượng), 210 mg (47%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,64 (brt, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,21 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 61,4, 51,8, 44,7, 38,6, 33,8, 30,6, 28,5, 23,3, 16,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{30}H_{44}FN_3O_8PS$: 656,2565, phát hiện 656,2555.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-dietoxyphosphorylpropyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyltoxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 450 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,69 mmol, 1 đương lượng) và 363 mg **Ví dụ điều chế 4a** (0,89 mmol, 1,3 đương lượng) làm halogenua thích hợp, 540 mg (77%) sản phẩm mong muốn thu được.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{48}H_{66}FN_7O_9PS_2Si$: 1026,3849, phát hiện 1026,3849.

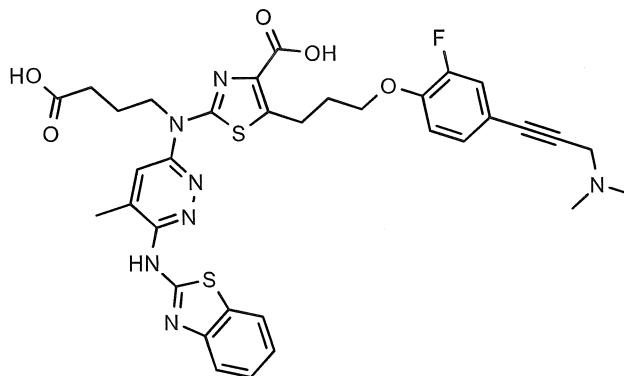
Bước D: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-phosphonopropyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân các dẫn xuất của axit phosphonic tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{32}H_{34}FN_7O_6PS_2$: 726,1728, phát

hiện 726,1707.

Ví dụ 238: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-carboxypropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-(4-etoxy-4-oxo-butyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ Ví dụ điều chế 1c và ethyl 4-bromobutanoat, 0,48 g (77%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,13 (t, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 60,3, 52,1, 48,2, 46,0, 44,3, 31,2, 30,5, 28,0, 23,2, 23,2, 14,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$: 606,2649, phát hiện 606,2640.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-(4-etoxy-4-oxo-butyl)amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, 0,32 g (83%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,04 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,118 (q, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,17 (t, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 173,1, 164,6, 163, 128,9, 119,2, 115,4, 68,0, 60,3, 51,7, 48,2, 44,3, 43,7, 31,3, 30,6, 24,5, 23,3, 14,6; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 506,2125, phát hiện 506,2114.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-

2-[4-etoxy-4-oxo-butyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B*, và **Ví dụ điều chế 4a**, 0,26 g (48%) sản phẩm mong muốn được tạo ra.

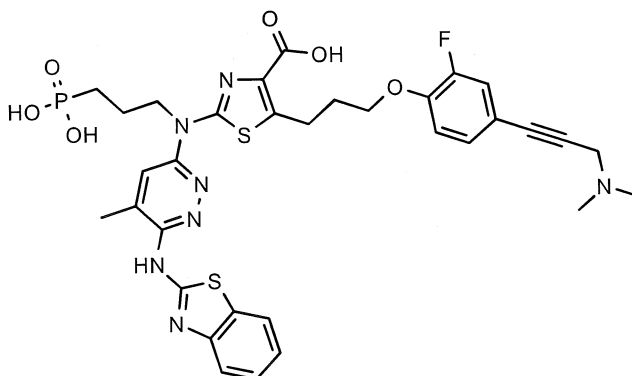
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,14 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 876,3409, phát hiện 876,3403; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$ (Me-este kép): 862,3252, phát hiện 862,3237.

***Bước D:* axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-carboxypropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic**

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 704,2125, phát hiện 704,2116.

***Ví dụ 239:* axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-phosphonopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic**



***Bước A:* metyl 2-[tert-butoxycarbonyl(3-dietoxyphosphorylpropyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat**

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1c** và *1-bromo-3-dietoxyphosphoryl-propan* làm halogenua thích hợp, 0,52 g (77%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,21 (t, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 156,5/153,0, 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 61,4, 52,1, 48,1, 46,9, 44,2, 30,5, 28,1, 23,2, 22,5, 21,3, 16,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{FN}_3\text{O}_8\text{PS}$: 670,2727, phát hiện 670,2716.

Bước B: *metyl 2-(3-dietoxyphosphorylpropylamino)-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat*

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, 0,37 g (86%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,64 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,99/3,95 (m+m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,21 (t, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_6\text{PS}$: 570,2203, phát hiện 570,2183.

Bước C: *metyl 2-[3-dietoxyphosphorylpropyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat*

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 0,51 g (87%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,40 (brt., 2H), 4,14 (t, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (br., 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,20 (t, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 128,9, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,4, 115,5, 112,0, 72,9, 68,5, 66,7, 61,5, 52,0, 48,1, 48,1, 44,2, 30,9, 23,1, 22,1, 20,5, 17,8, 17,8, 16,7, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{FN}_7\text{O}_7\text{PS}_2\text{Si}$: 940,3487, phát hiện 940,3471.

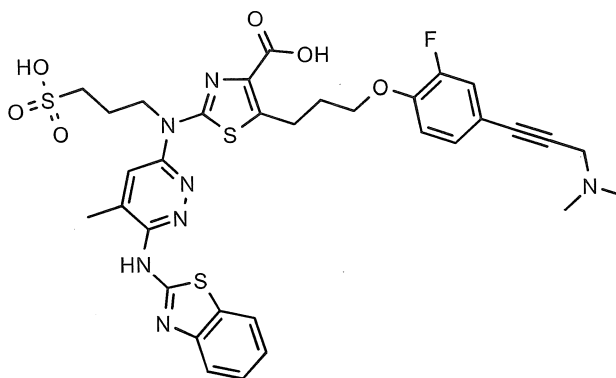
Bước D: *axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl})(3-phosphonopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-*

flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân các dẫn xuất của axit phosphonic tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{33}H_{36}FN_7O_6PS_2$: 740,1890, phát hiện 740,1871.

Ví dụ 240: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-sulfopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: axit 3-[tert-butoxycarbonyl]-[5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]amino]propan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1c** và natri 3-bromopropan-1-sulfonat làm halogenua thích hợp, 0,50 g (77%) sản phẩm mong muốn thu được.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,33 (dd, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,1, 52,0, 49,6, 47,9, 46,1, 43,8, 30,4, 28,1, 24,7, 23,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{27}H_{37}FN_3O_8S_2$: 614,2006, phát hiện 614,1993.

Bước B: axit 3-[[5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]amino]propan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ

Bước A, 0,26 g (63%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,00 (qn, 2H), 1,80 (qn, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,7, 163,0, 151,5, 147,6, 136,9, 136,2, 129,1, 119,3, 115,5, 114,8, 85,2, 83,4, 68,1, 51,7, 49,6, 47,9, 44,1, 43,8, 30,6, 25,5, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{NaO}_6\text{S}_2$: 536,1301, phát hiện 536,1293.

Bước C: axit 3-[[5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]propan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a** làm halogenua thích hợp, 0,27 g (66%) sản phẩm mong muốn thu được.

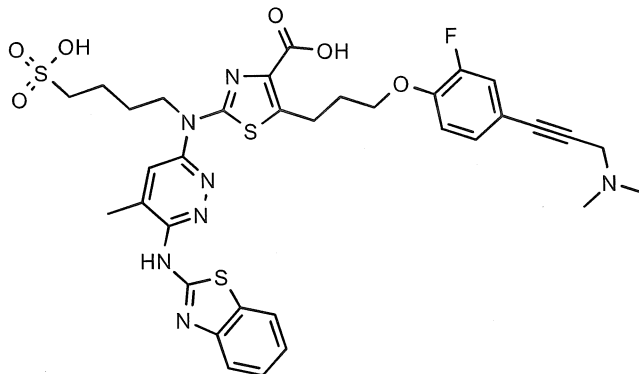
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,90 (br., 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,57 (br., 6H), 2,53 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,2, 156,1, 134,9, 129,4, 127,2, 123,4, 123,2, 119,4, 117,8, 115,5, 111,9, 72,9, 68,5, 66,7, 52,0, 48,7, 47,3, 46,2, 42,9, 30,9, 23,6, 23,1, 17,9, 17,8, -0,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_3\text{Si}$: 884,2765, phát hiện 884,2757.

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}{3-sulfopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp đó tinh chế lại bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, thu được muối TFA của sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_3$: 740,1795, phát hiện 740,1786.

Ví dụ 241: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-sulfobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylaminoprop-1-yn-1-yl)]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: axit 4-[tert-butoxycarbonyl-[5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl)]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]amino]butan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ oxathian 2,2-dioxit và Ví dụ điều chế 1c, 0,29 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,34 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,42 (t, 2H), 2,09 (qn, 2H), 1,65 (qn, 2H), 1,56 (qn, 2H), 1,51 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,5, 68,2, 52,0, 51,7, 47,7, 46,4, 43,5, 30,4, 28,2, 27,4, 23,2, 22,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{NaO}_8\text{S}_2$: 650,1982, phát hiện 650,1974.

Bước B: axit 4-[[5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl)]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]amino]butan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, 0,12 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}_2$: 528,1638, phát hiện: 528,1632.

Bước C: axit 4-[[5-[3-[4-[3-(dimetylaminoprop-1-ynyl)]-2-flo-phenoxy]propyl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-2-yl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]butan-1-sulfonic

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B và Ví dụ điều chế 4a, 0,16 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

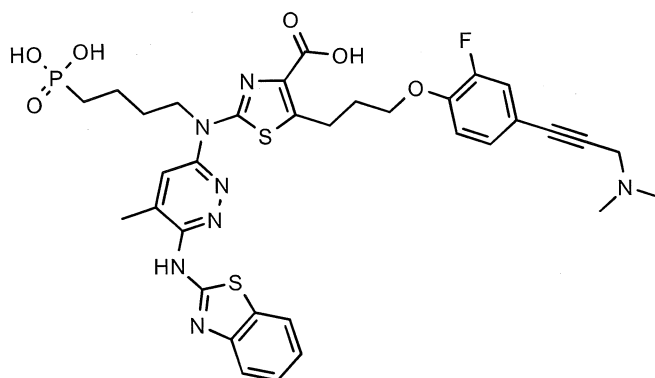
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,31 (dm, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,51 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,6, 127,2, 123,4, 123,2, 119,6, 117,8, 115,4, 111,9, 72,9, 68,4, 66,8, 51,9, 51,3, 47,0, 47,0, 42,2, 30,7, 26,2, 23,1, 22,9, 17,8, 17,8, -0,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_3\text{Si}$: 898,2922, phát hiện: 898,2907.

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-sulfobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, 64 mg sản phẩm mong muốn được tạo ra.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_3$: 754,1951, phát hiện: 754,1930.

Ví dụ 242: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-phosphonobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl(4-dietoxyphosphorylbutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ 1-bromo-4-dietoxyphosphorylbutan và **Ví dụ điều chế 1c**, 1,28 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1 H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,23

(s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 61,2, 52,0, 48,1, 45,9, 44,2, 30,5, 28,8, 28,0, 24,5, 23,2, 19,9, 16,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{FN}_3\text{O}_8\text{PS}$: 684,2884, phát hiện 684,2859.

Bước B: metyl 2-(4-dietoxyphosphorylbutylamino)-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A*, 0,92 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (brs., 2H), 3,17 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,21 (t, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,0, 129,0, 119,2, 115,4, 68,0, 61,2, 51,7, 48,0, 44,0, 43,8, 30,6, 29,8, 24,6, 23,3, 20,1, 16,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{O}_6\text{PS}$: 584,2359, phát hiện: 584,2340.

Bước C: metyl 2-[4-dietoxyphosphorylbutyl-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và Ví dụ điều chế 4a, 0,69 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

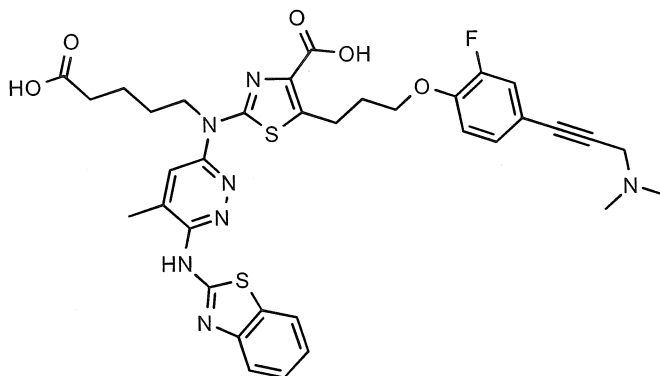
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,94/3,91 (m+m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,18 (t, 6H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{FN}_7\text{O}_7\text{PS}_2\text{Si}$: 954,3643, phát hiện: 954,3627.

Bước D: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-phosphonobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flo-phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân các dẫn xuất của axit phosphonic bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, 288 mg sản phẩm mong muốn được tạo ra.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{FN}_7\text{O}_6\text{PS}_2$: 754,2047, phát hiện: 754,2036.

Ví dụ 243: axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-carboxybutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-(5-metoxo-5-oxo-pentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung akyl hóa bắt đầu từ methyl 5-bromopentanoat và Ví dụ điều chế 1c, 0,99 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 52,1, 51,7, 48,2, 46,0, 44,3, 33,2, 30,5, 28,1, 27,3, 23,1, 22,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$: 606,2649, phát hiện 606,2644.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[(5-metoxo-5-oxo-pentyl)amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, 0,72 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,59 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 173,7, 164,6, 163,0, 128,9, 119,2, 115,4, 85,1, 84,1, 68,0, 51,7, 51,7, 48,2, 44,3, 44,0, 33,4, 30,6, 28,5, 23,3, 22,4; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 506,2125, phát hiện 506,2123.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-

2-[(5-methoxy-5-oxo-pentyl)-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* và **Ví dụ điều chế 4a**, 0,79 g sản phẩm mong muốn được tạo ra.

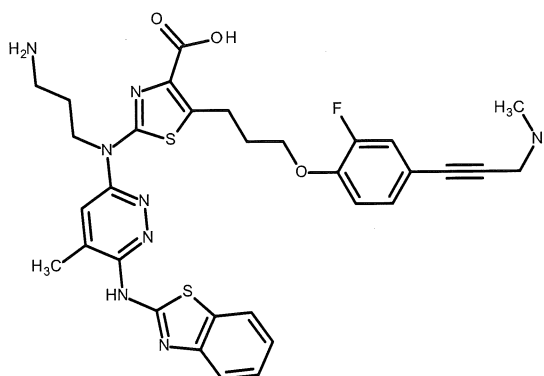
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z)**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 876,3409, phát hiện 876,3378.

***Bước D*: axit 2-[(6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](4-carboxybutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic**

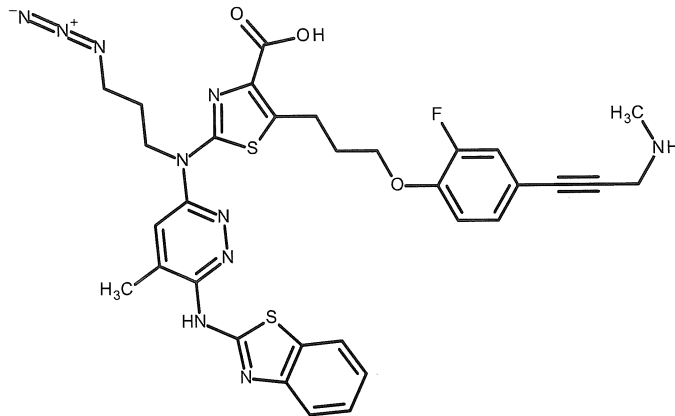
Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C*, 296 mg sản phẩm mong muốn được tạo ra.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 718,2282, phát hiện: 718,2263.

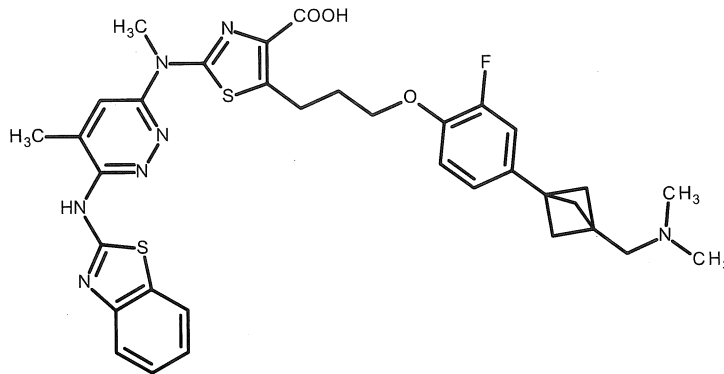
Ví dụ 244: axit 2-[(3-aminopropyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



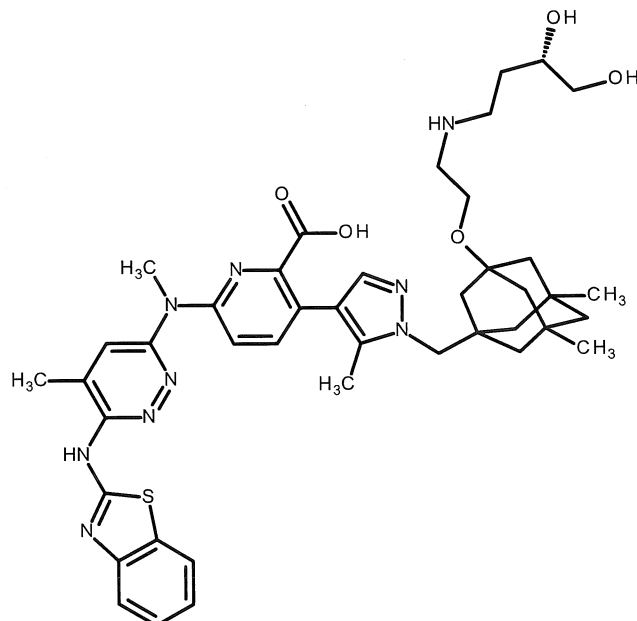
Ví dụ 245: axit 2-[(3-azidopropyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 246: axit 2-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-5-[3-(4-{3-[(dimetyl)amino]metyl}bicyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



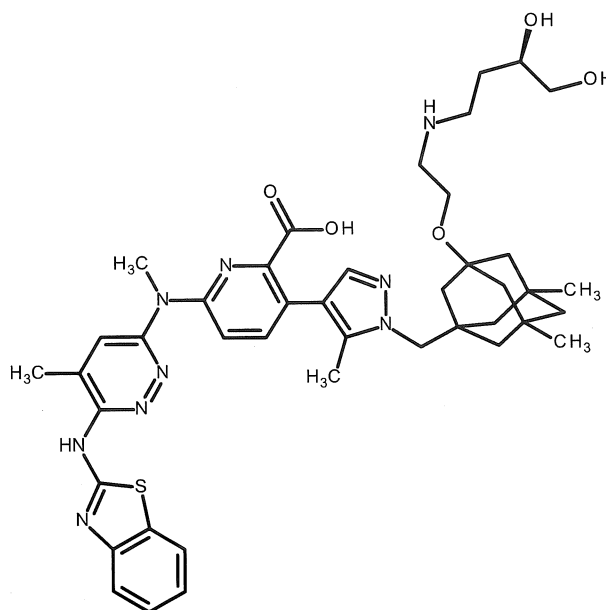
Ví dụ 247: axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-(1-{[3-(2-[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



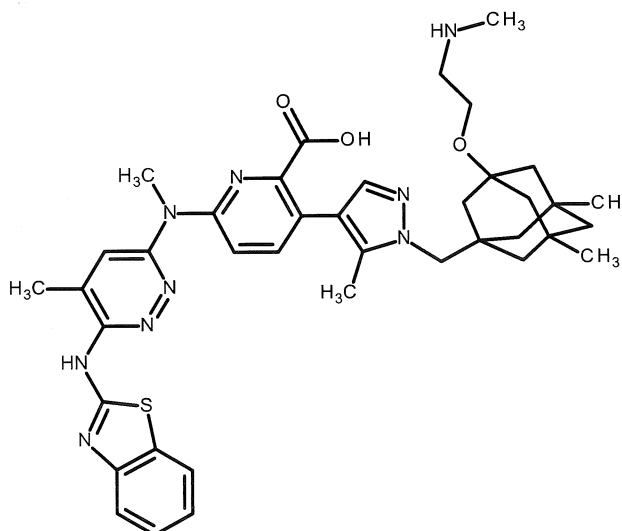
Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14 và 2-[(4*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etanamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₄N₉O₅S: 796,3969, phát hiện: 796,3965.

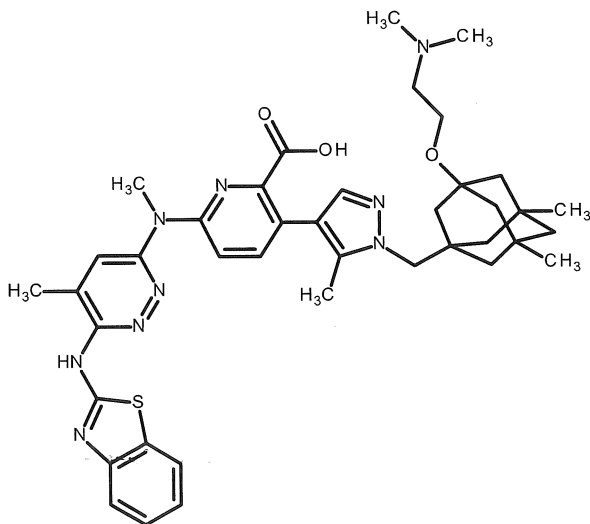
Ví dụ 248: axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-(1-{[3-(2-[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



Ví dụ 249: axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxy]adamantan-1-yl]metyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



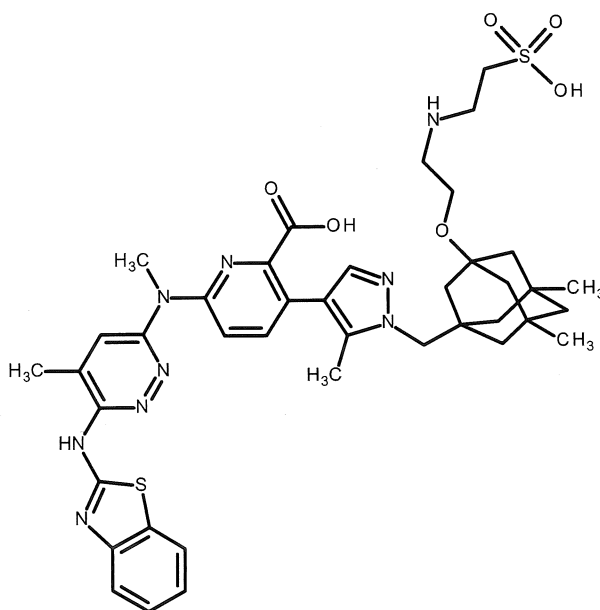
Ví dụ 250: axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-[1-({3-[2-(dimetyl)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



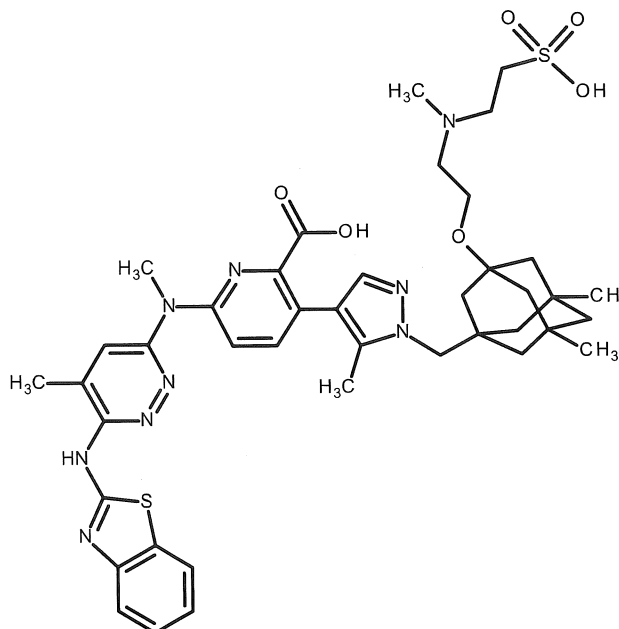
Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14 và dimetylamin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₀H₅₀N₉O₃S: 736,3757, phát hiện: 736,3751.

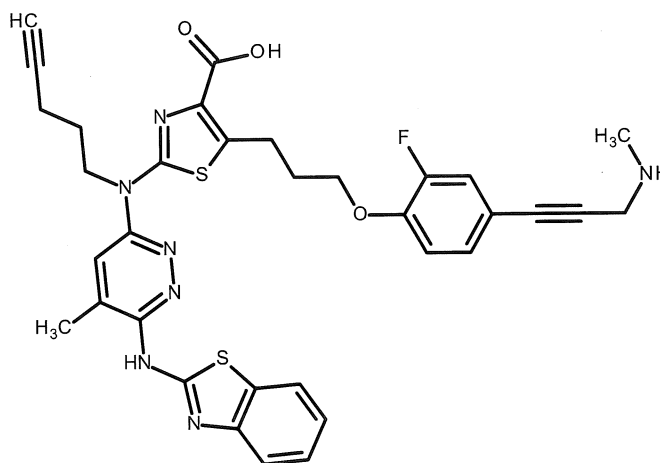
Ví dụ 251: axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-[1-[(3,5-dimetyl-7-{2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy}adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Ví dụ 252: axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-{1-[3,5-dimetyl-7-{2-[metyl(2-sulfoetyl)amino]etoxy}adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic



Ví dụ 253: axit 2-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](pent-4-yn-1-yl)amino]-5-(3-{2-flu-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[*tert*-butoxycarbonyl(5-trimetylsilylpent-4-ynyl)amino]-5-[3-(2-flu-4-iodo-phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ Ví dụ điều chế 1a (10 mmol) làm carbamat thích hợp và 5-trimetylsilylpent-4-yn-1-ol (2 đương lượng) làm rượu thích hợp, 6,0 g (89%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,91 (dm, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (dm, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 670,2070, phát hiện 670,2052.

Bước B: metyl 5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]-2-(5-trimetylsilylpent-4-ynylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* (6,0 g, 8,9 mmol, 1 đương lượng) làm amin được bảo vệ bằng Boc thích hợp, 4,46 g (87%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,11 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134,0, 124,9, 117,6, 107,8, 85,1, 68,1, 51,7, 43,5, 30,6, 28,0, 23,3, 17,1, 0,6; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FIN}_2\text{O}_3\text{SSi}$: 575,0697, phát hiện: 575,0695.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(5-trimetylsilylpent-4-ynylamino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* (4,46 g, 7,76 mmol, 1 đương lượng) và *tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-carbammat* (2,62 g, 15,53 mmol, 2 đương lượng) làm axetylen thích hợp, 4,44 g (93%) sản phẩm mong muốn thu được.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,30 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,87 (brs, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{FN}_3\text{O}_5\text{SSi}$: 616,2677, phát hiện: 616,2659.

Bước D: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]-5-trimetylsilylpent-4-ynyl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C* (4,44 g, 7,2 mmol) làm nguyên liệu ban đầu trong 1,4-dioxan ở 120°C, 3,85 g (54%) sản phẩm mong

muốn thu được.

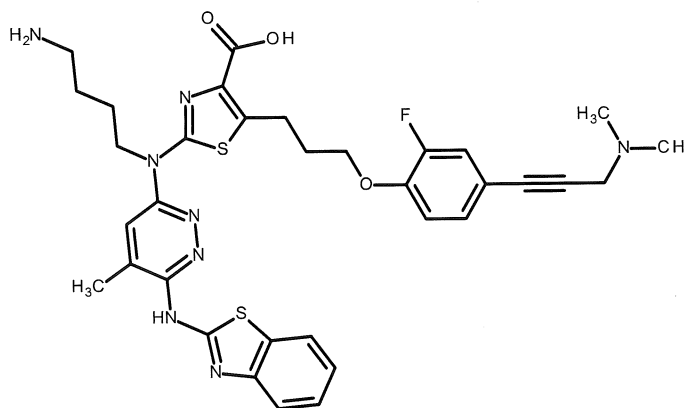
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,24 (td, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,09 (s, 9H), -0,12 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 157,5, 155,2, 150,9, 137,6, 129,1, 127,2, 125,4, 123,4, 123,2, 119,3, 117,4, 115,4, 111,9, 107,5, 85,2, 72,9, 68,4, 66,7, 52,0, 46,5, 38,6, 33,8, 31,0, 28,5, 26,2, 23,2, 17,9, 17,8, 17,1, 0,5, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{49}\text{H}_{65}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}_2$: 986,3960, phát hiện: 986,3932.

Bước E: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-pent-4-ynyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

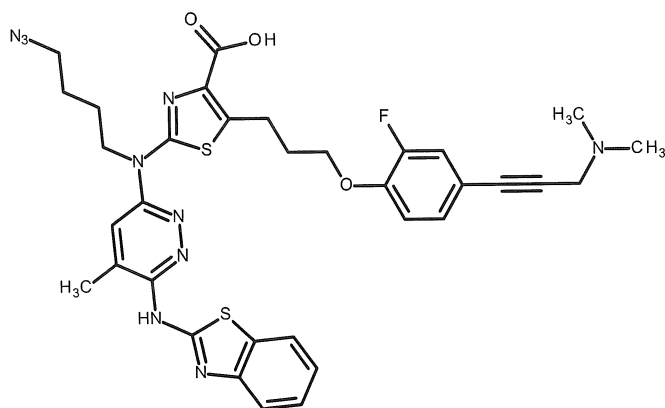
Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước D*, tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN), thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 670,2070, phát hiện: 670,2052.

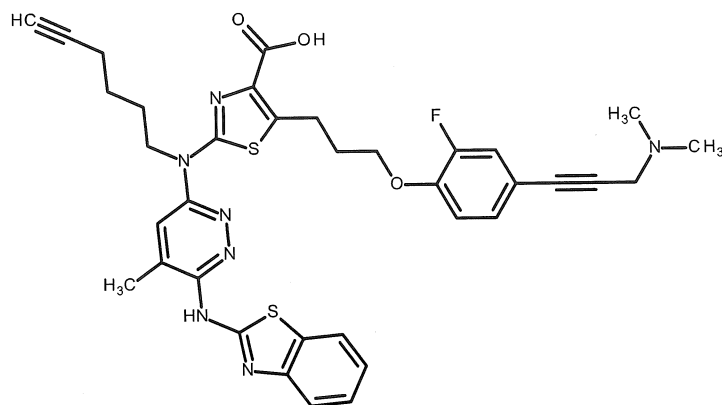
Ví dụ 254: axit 2-[(4-aminobutyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



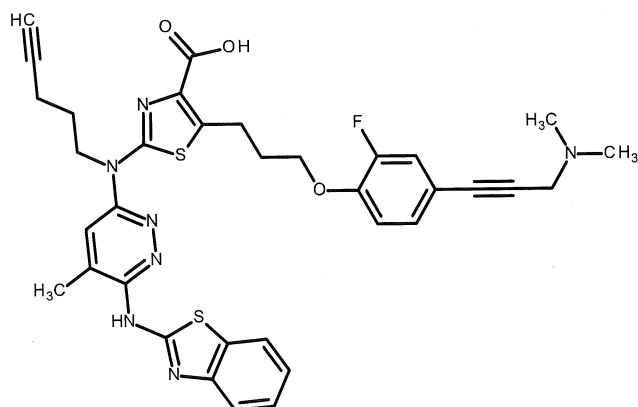
Ví dụ 255: axit 2-[(4-azidobutyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



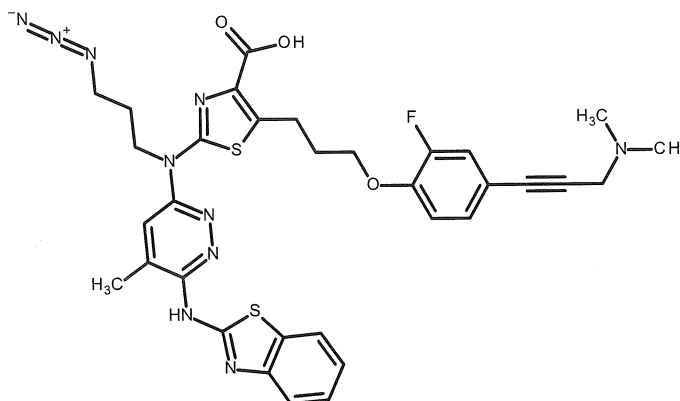
Ví dụ 256: axit 2-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](hex-5-yn-1-yl)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



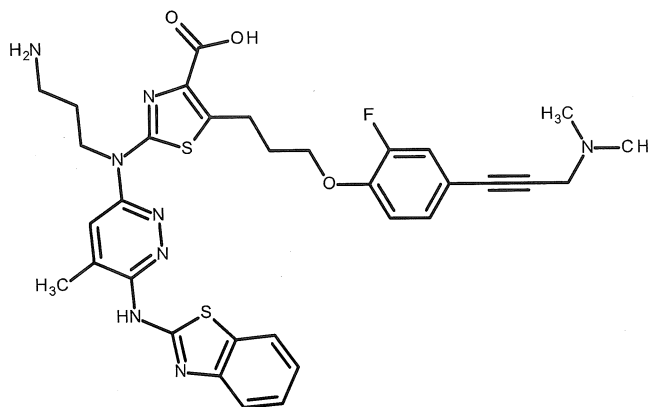
Ví dụ 257: axit 2-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](pent-4-yn-1-yl)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



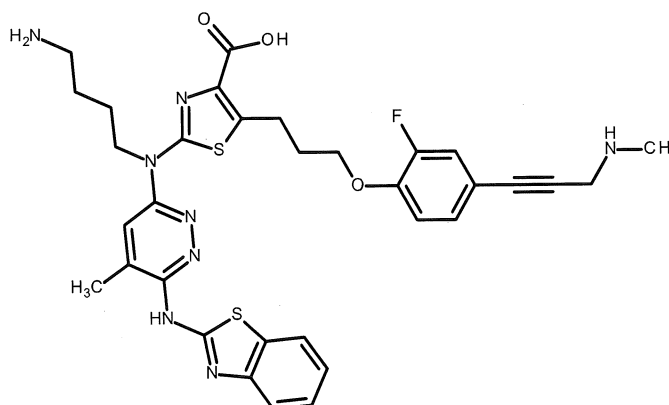
Ví dụ 258: axit 2-[(3-azidopropyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



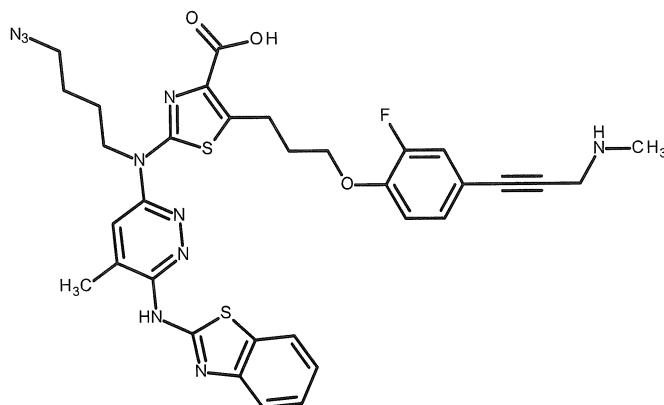
Ví dụ 259: axit 2-[(3-aminopropyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



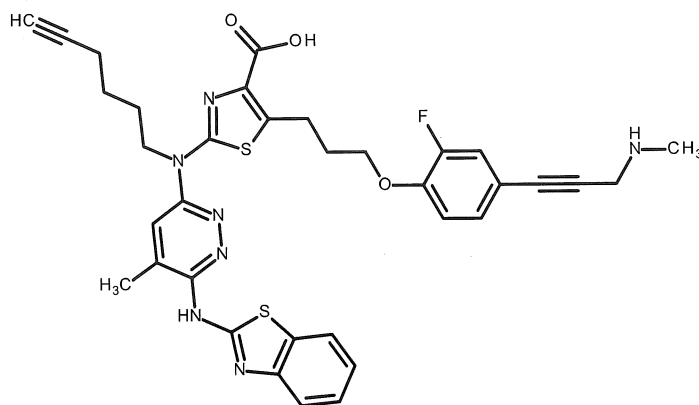
Ví dụ 260: axit 2-[(4-aminobutyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



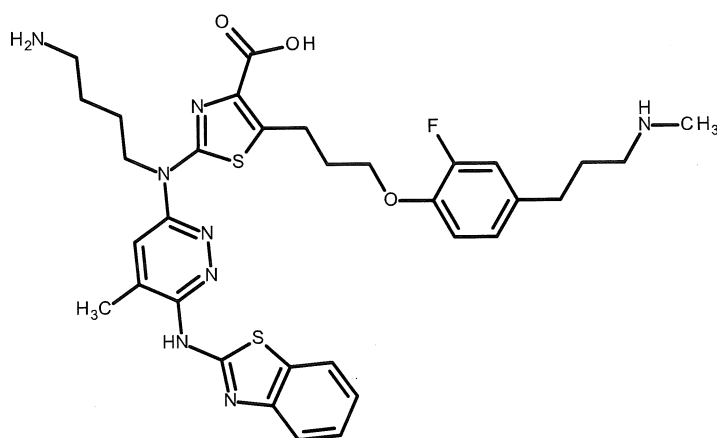
Ví dụ 261: axit 2-[(4-azidobutyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



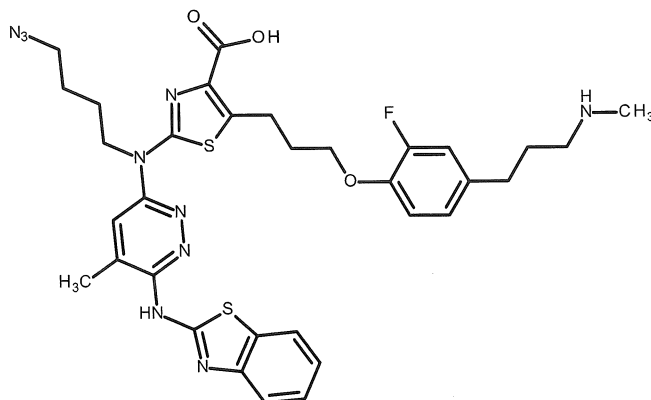
Ví dụ 262: axit 2-{{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(hex-5-yn-1-yl)amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



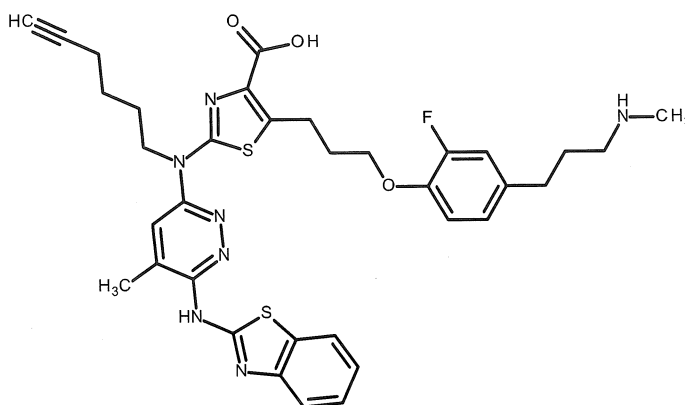
Ví dụ 263: axit 2-[(4-aminobutyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)propyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



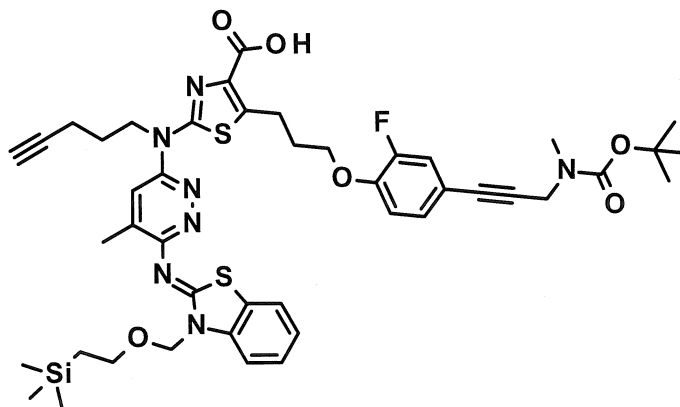
Ví dụ 264: axit 2-[(4-azidobutyl){6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)propyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 265: axit 2-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl](hex-5-yn-1-yl)amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(methylamino)propyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 266: axit 5-[3-[4-[3-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[[5-metyl-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]-pent-4-ynyl-amino]thiazol-4-carboxylic

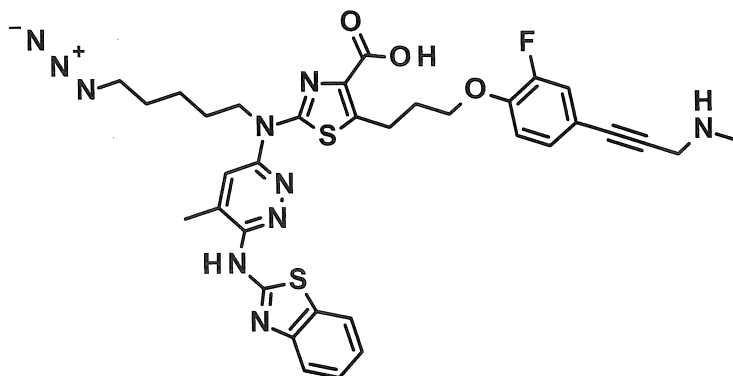


Hỗn hợp gồm 500 mg sản phẩm từ **Ví dụ 253**, *Bước D* và 106 mg (2,5 mmol, 5 đương lượng) LiOH·H₂O trong hỗn hợp gồm 5 mL THF và 2 mL nước được khuấy ở

40°C trong 16 h, sau đó tinh chế bằng cách kết tinh từ Et₂O để tạo ra 356 mg (78%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₅H₅₅FN₇O₆S₂Si: 900,3409, phát hiện: 900,3383

Ví dụ 267: axit 2-[5-azidopentyl-[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methylpyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[2-flu-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flu-phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ **Ví dụ điều chế 1b** (0,7 mmol) làm carbamat thích hợp và 5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypentan-1-ol (1,5 đương lượng) làm rượu thích hợp, 494 mg (91%) sản phẩm mong muốn thu được.

LC/MS (C₃₉H₆₀FN₃O₈SSiNa) 800 [M+Na]⁺.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flu-phenoxy]propyl]-2-[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypentylamino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ sản phẩm từ **Bước A** (490 mg, 0,63 mmol, 1 đương lượng) làm amin được bảo vệ bằng Boc thích hợp, 240 mg (56%) sản phẩm mong muốn thu được.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,57 (br., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,00 (quint., 2H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33

(m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 62,8, 51,7, 44,5, 38,6, 33,8, 32,4, 30,6, 28,9, 28,5, 26,3, 23,3, 23,2, -4,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 678,3408, phát hiện: 678,3393.

Bước C: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước B* (235 mg) làm nguyên liệu ban đầu trong 1,4-dioxan ở 120°C , 220 mg (60%) sản phẩm mong muốn thu được.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,2, 147,5, 137,6, 129, 127,1, 123,5, 123,1, 119,3, 117,7, 115,7, 111,9, 73,0, 68,6, 66,8, 62,7, 51,8, 47,0, 38,6, 33,8, 32,4, 31,0, 28,5, 27,1, 26,2, 23,1, 23,0, 17,9, 17,8, -1,0, -5,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{52}\text{H}_{75}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_2$: 1048,4692, phát hiện: 1048,4692.

Bước D: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[5-hydroxypropyl]-[5-metyl-6-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyletoxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]pyridazin-3-yl]amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ *Bước C* (0,3 mmol) và 18 mg axit sulfonic long não (0,07 mmol, 0,25 đương lượng) trong 2 mL hỗn hợp 1:1 của DCM và MeOH được khuấy ở 60°C trong 1,5 h. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 195 mg (66%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (qn, 2H), 1,69 (qn, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,4 (qn,

2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 61,0, 52,0, 47,0, 38,5, 33,9, 32,5, 31,0, 28,5, 27,1, 23,2, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{FN}_7\text{NaO}_7\text{S}_2\text{SiNa}$: 956,3641, phát hiện: 956,3646.

Bước E: methyl 2-[5-azidopentyl-[5-methyl-6-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 158 mg sản phẩm từ *Bước D*, 70 μL triethylamin (0,50 mmol, 3 đương lượng), và 83 mg *p*-tolylsulfonyl 4-methylbenzensulfonat (0,25 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1 mL DCM được khuấy trong 5 h. Sau khi cô, cặn được hòa tan trong 1 mL axetonitril và 133 mg natri azit (2,0 mmol, 12 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 0,5 h. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm dung môi rửa giải để tạo ra 120 mg (73%) sản phẩm mong muốn.

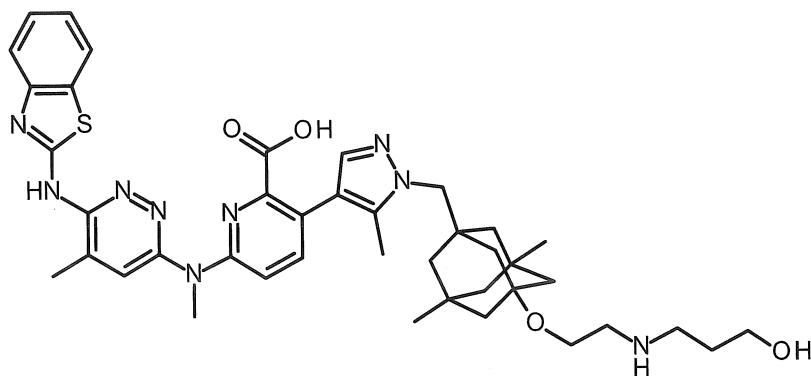
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (brd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9 H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{FN}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 959,3892, phát hiện: 959,3892.

Bước F: axit 2-[5-azidopentyl-[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-methyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước E*, tiếp đó tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước : MeCN), thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{FN}_{10}\text{O}_3\text{S}_2$: 715,2397, phát hiện: 715,2391.

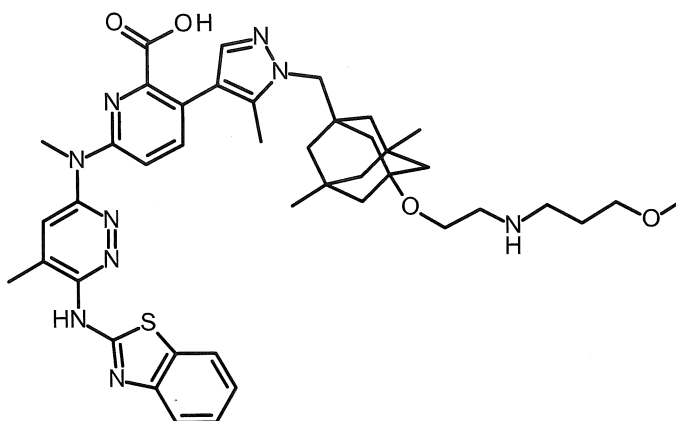
Ví dụ 268: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14 và 3-aminopropan-1-ol làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₂N₉O₄S: 766,3863, phát hiện: 766,3860.

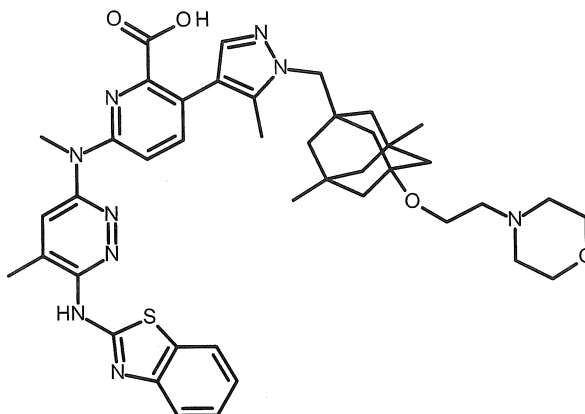
Ví dụ 269: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-metoxypopylamino)etoxyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14 và 3-metoxypopylan-1-amin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₄N₉O₄S: 780,4019, phát hiện: 780,4019.

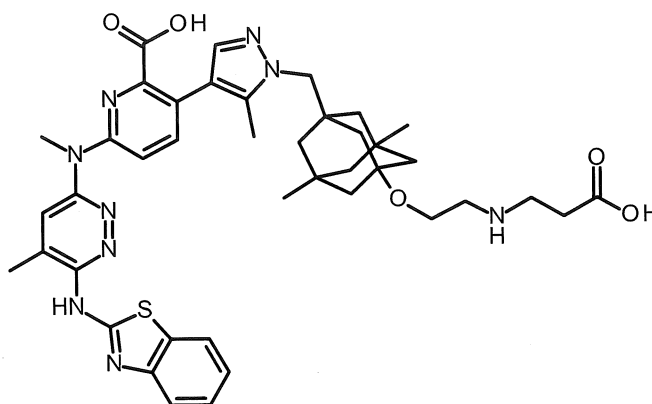
Ví dụ 270: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxyl)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14 và morpholin làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₂H₅₂N₉O₄S: 778,3863, phát hiện: 778,3858.

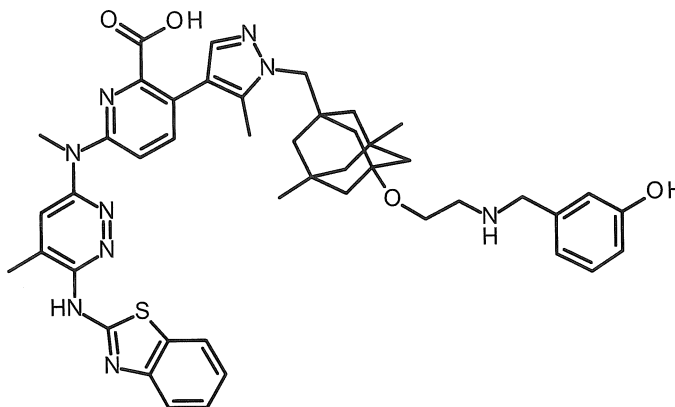
Ví dụ 271: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(2-carboxyetyl-amino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14, axit 3-aminopropanoic làm amin thích hợp, và 10 đương lượng K₂CO₃ làm bazơ, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ tính toán đối với C₄₁H₅₀N₉O₅S: 780,3656, phát hiện: 780,3658.

Ví dụ 272: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[(3-hydroxyphenyl)metyl-amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

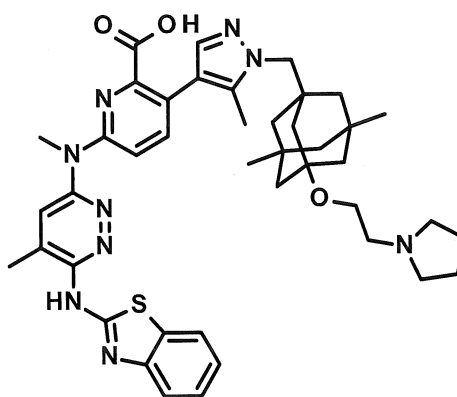


Sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ Ví dụ điều chế 14 và 3-(aminometyl)phenol làm amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

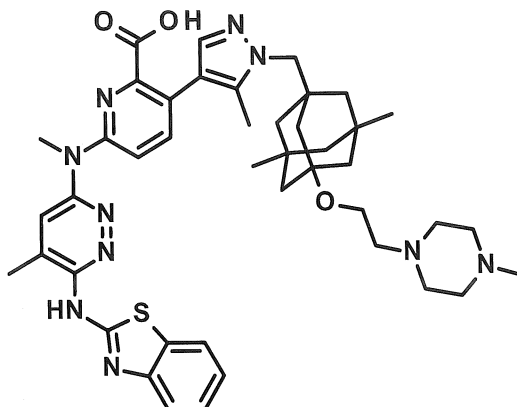
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ tính toán đối với $C_{45}H_{52}N_9O_4S$: 814,3863, phát hiện: 814,3861.

Các hợp chất trong các ví dụ 273-280 sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình chung thế amin và thủy phân bắt đầu từ hợp chất trong Ví dụ điều chế 14 và amin thích hợp.

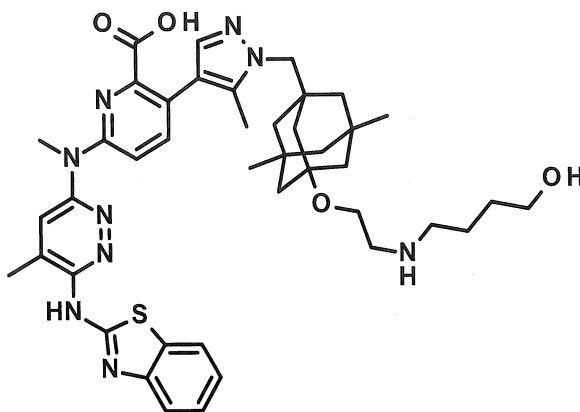
Ví dụ 273: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



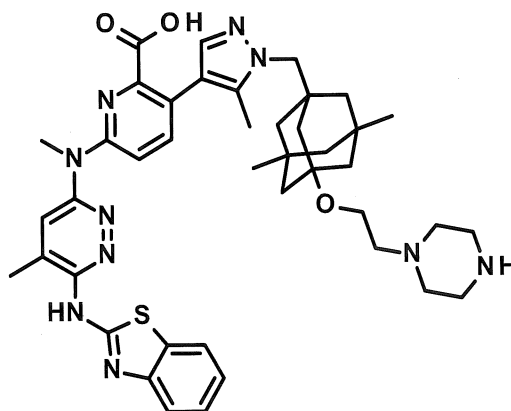
Ví dụ 274: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



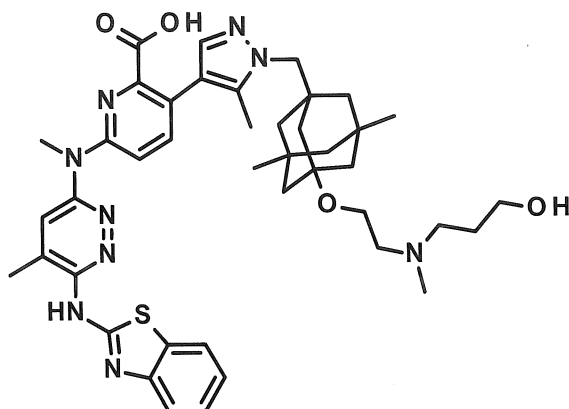
Ví dụ 275: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



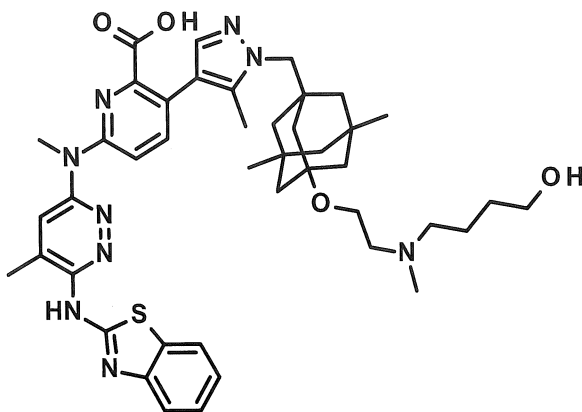
Ví dụ 276: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-5-dimetyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



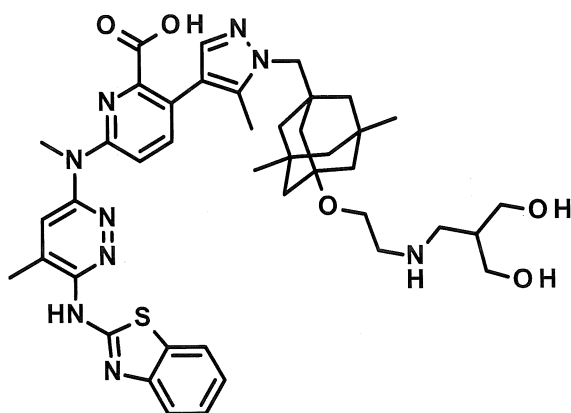
Ví dụ 277: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



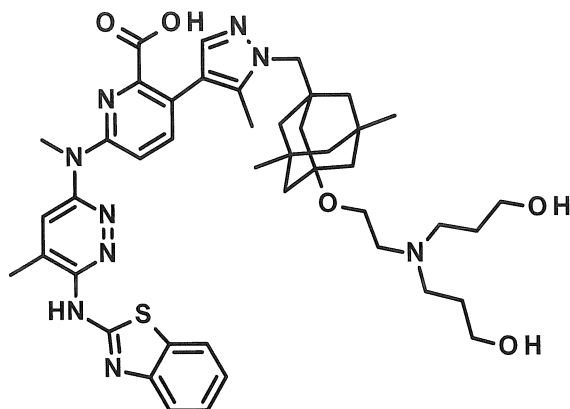
Ví dụ 278: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



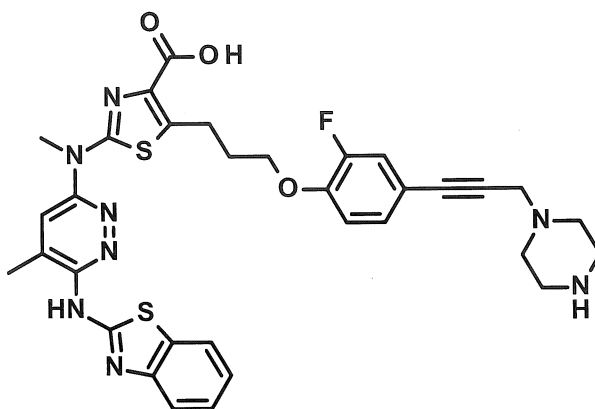
Ví dụ 279: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



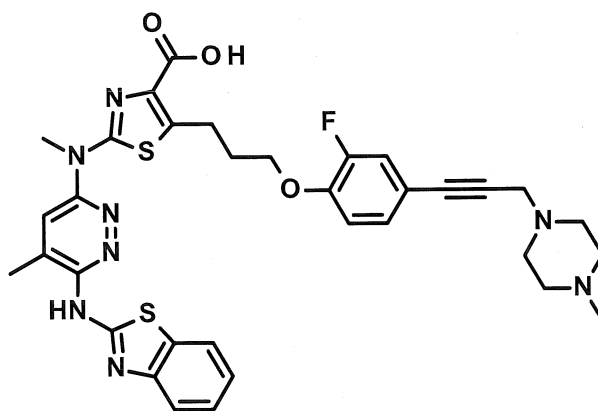
Ví dụ 280: axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



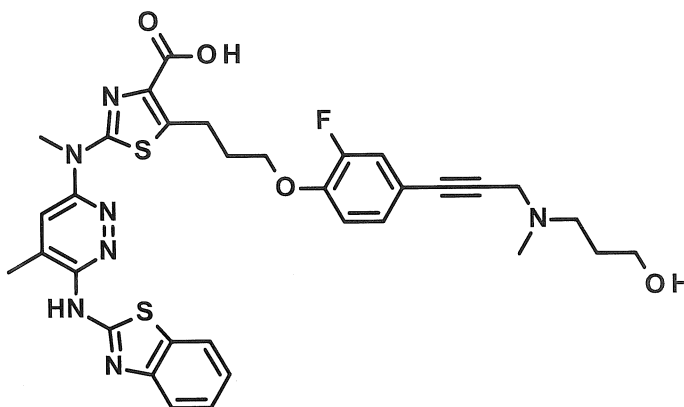
Ví dụ 281: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-(3-piperazin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



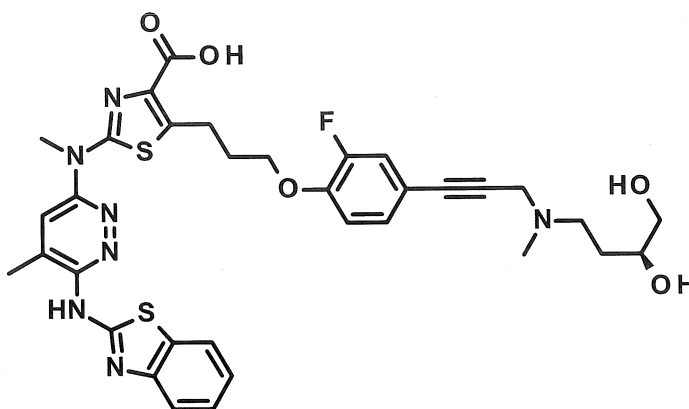
Ví dụ 282: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metyl)piperazin-1-yl]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



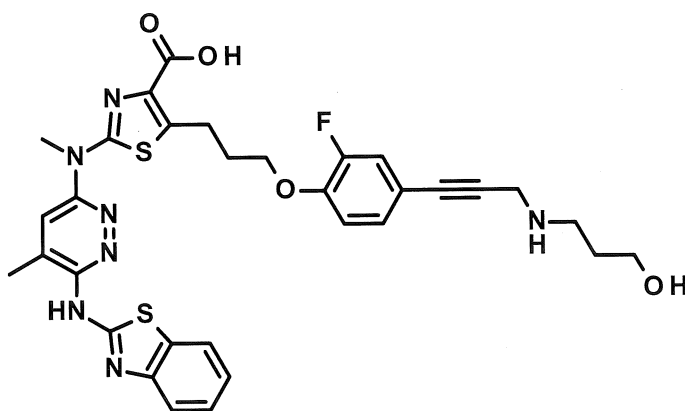
Ví dụ 283: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



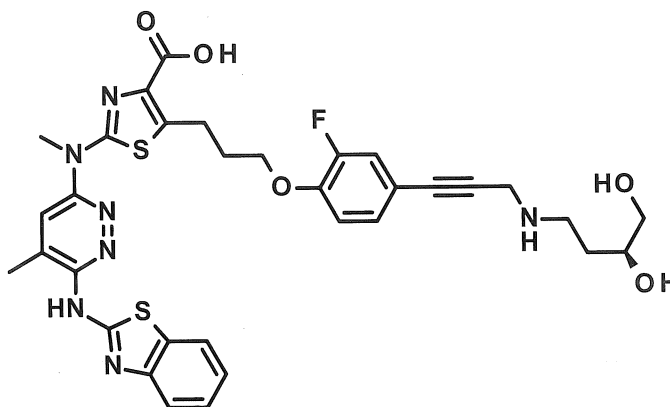
Ví du 284: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-[[[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



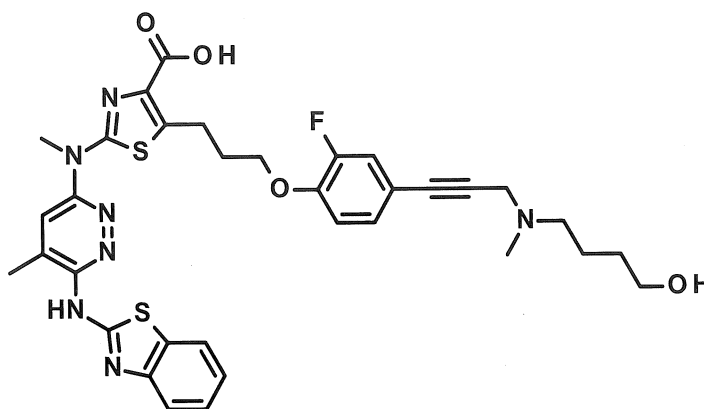
Ví du 285: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxypropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



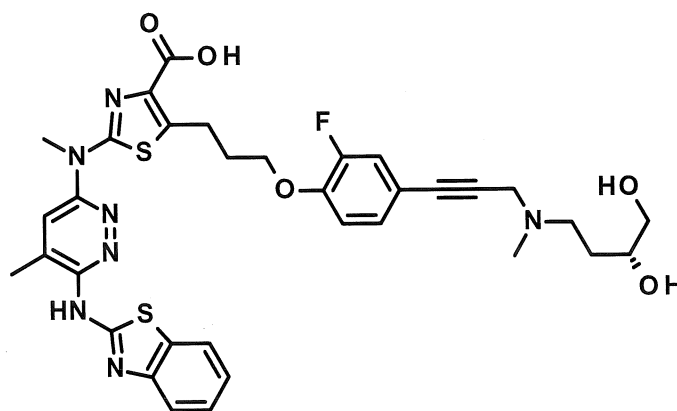
Ví du 286: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-[[[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



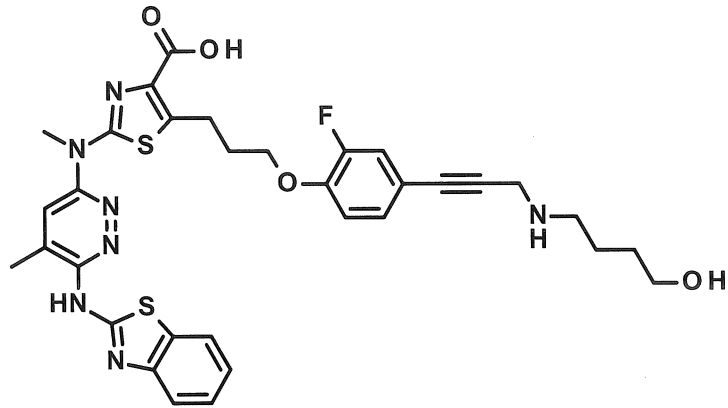
Ví dụ 287: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



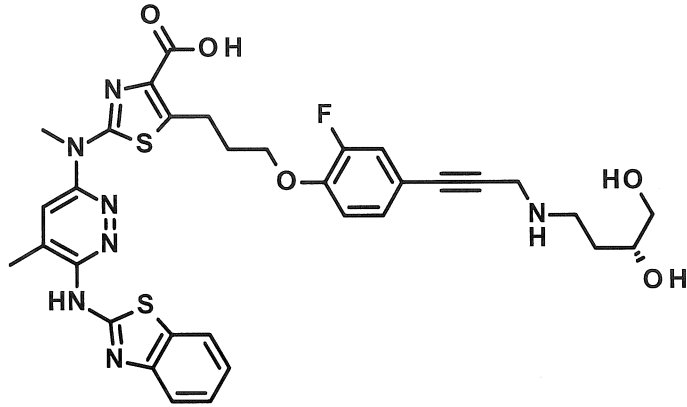
Ví dụ 288: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-[[3R]-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 289: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-hydroxybutylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 290: axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-[[[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



NGHIÊN CỨU DƯỢC LÝ

Ví dụ A: Dữ liệu xét nghiệm phân cực huỳnh quang

Độ phân cực huỳnh quang đo sự quay của một dạng phát huỳnh quang trong dung dịch, phân tử càng lớn thì sự phát huỳnh quang càng phân cực.

Đầu dò dựa trên PUMA huỳnh quang (UniProtKB® số truy cập chính Q9BXH1 – SEQ ID:01) Fluorescein-betaAla-Ahx-AREIGAQLRRMADDLNAQY-OH từ các peptit sinh học liên kết với GST(1–218)–(FACTOR_XA)–hsBCLXL(2–209) có trình tự axit amin (SEQ ID: 02):

[MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIRYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDI RYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFM LYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGW QATFGGGDHPPKSDLIEGRGIPEFEFSQSNREL VVDFLSYKLSQKGYSSWSQFSD VEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWHLADSPA VNGATGHSSSLDAREVIP MAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVNELFRDG VNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIA AWMATYLN DHLEPWIQEN GGWDTFVELYGNNA AEAESRKGQER] (GST UniProtKB® số truy cập chính P08515 và BCLXL UniProtKB® số truy cập chính Q07817-1),

dẫn đến tăng tính dị hướng. Nếu một hợp chất được thêm vào mà liên kết cạnh tranh với cùng vị trí với đầu dò, nhờ đó giải phóng nó, tính dị hướng sẽ giảm do lượng đầu dò tự do tăng lên.

Sự pha loãng theo dãy 11 điểm của mỗi hợp chất được chuẩn bị trong DMSO, điều kiện đệm cuối cùng là 10 mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 và 5% DMSO. Nồng độ protein cuối cùng trong thử nghiệm là 20 nM với đầu dò huỳnh quang có mặt ở 10 nM. Các thử nghiệm được ủ trong 2 giờ ở 23°C trước khi sự phân cực huỳnh quang được xác định trên đầu đọc đĩa Biotek SynergyNeo (kích thích 485nm, phát xạ 525nm, đọc song song và vuông góc). Đường cong đáp ứng liều được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 thông số (Sigmoidal DoseResponse Model) và nồng độ ức chế làm tăng 50% cường độ huỳnh quang (IC₅₀) được xác định. Các giá trị K_I được xác định từ các giá trị IC₅₀ theo Cer *et al*, *Nucleic acids Res*, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Các kết quả được được tóm tắt trong bảng 1. Kết quả cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Bcl-xL và peptit huỳnh quang được mô tả ở trên trong bản mô tả này.

Bảng 1

Ví dụ	Ki (M)				
1	3,1E-08	27	3,1E-07	54	1,4E-09
2	3,3E-07	28	1,3E-07	55	8,2E-08
3	1,9E-09	29	3,3E-08	56	> 1E-05
4	9,1E-07	30	8,1E-08	57	3,5E-07
5	1,8E-07	31	2,6E-09	58	4,9E-08
6	4,9E-07	32	2,6E-07	59	< 1E-09
7	7,2E-08	33	6,4E-08	60	1,5E-09
8	8,7E-08	34	8,9E-09	61	< 1E-09
9	4,0E-09	35	5,9E-08	62	< 1E-09
10	4,1E-07	36	2,8E-08	63	< 1E-09
11	6,0E-07	37	1,5E-08	64	3,1E-08
12	2,7E-08	38	2,5E-04	65	< 1E-09
13	3,8E-09	39	5,4E-08	66	1,9E-09
14	3,2E-09	40	2,0E-08	67	< 1E-09
15	3,7E-08	41	3,7E-08	68	5,7E-09
16	5,2E-08	42	4,7E-09	69	4,2E-09
17	2,2E-08	43	1,9E-08	70	3,0E-08
18	7,8E-08	44	6,9E-08	71	> 1E-05
19	3,0E-08	45	1,4E-08	72	1,6E-07
20	3,9E-08	46	1,9E-07	73	< 1E-09
21	7,5E-09	47	2,3E-08	74	1,1E-09
22	2,9E-09	48	1,9E-06	75	< 1E-09
23	4,0E-08	49	8,1E-09	76	< 1E-09
24	1,4E-07	50	1,2E-09	77	1,1E-07
25	9,9E-07	51	6,4E-08	78	1,1E-07
26	6,5E-06	52	9,0E-08	79	9,2E-08
		53	1,5E-08	80	8,1E-08

81	1,6E-08
82	< 1E-09
83	3,2E-07
84	4,9E-08
85	< 1E-09
86	1,6E-07
87	5,3E-07
88	2,8E-09
89	1,6E-07
90	< 1E-09
91	6,4E-09
92	6,8E-08
93	6,8E-09
94	6,7E-08
95	2,4E-08
96	2,2E-07
97	1,3E-07
98	2,3E-09
99	2,4E-06
100	1,6E-09
101	< 1E-09

102	2,2E-07
103	1,4E-08
104	1,6E-08
105	3,8E-07
106	2,7E-08
107	1,3E-07
108	< 1E-09
109	< 1E-09
119	< 1E-09
123	< 1E-09
124	< 1E-09
127	< 1E-09
130	< 1E-09
134	< 1E-09
138	2,9E-08
139	6,4E-07
140	< 1E-09
141	< 1E-09
142	5,0E-08
143	6,2E-08
144	< 1E-09

145	1,8E-07
146	< 1E-09
149	1,3E-07
150	< 1E-09
151	< 1E-09
156	8,9E-07
157	1,2E-06
158	4,7E-08
159	1,8E-07
160	2,2E-07
161	< 1E-09
163	< 1E-09
164	< 1E-09
165	< 1E-09
166	< 1E-09
167	< 1E-09
168	< 1E-09
169	< 1E-09
170	< 1E-09
171	< 1E-09
172	< 1E-09

Ví dụ B: Dữ liệu thử nghiệm AlphaLISA

Thử nghiệm AlphaLISA đo sự gia tăng tín hiệu alpha khi liên kết **GST(1–218)–(FACTOR_XA)–*hs*BCLXL(2–209)** (SEQ ID:02 - GST UniProtKB® số truy cập chính P08515 và BCLXL UniProtKB® số truy cập chính Q07817-1) biotin hóa được kết hợp với hạt cho Alpha được đánh dấu Streptavidin với peptit được đánh dấu tận cùng N có nguồn gốc từ BIM (Fluorescein-betaAla-Ahx- SEQ ID:05, trong đó SEQ ID:05 là DMRPEIWIAQELRRIGDEANAYYARR) được kết hợp với hạt nhận AlphaLISA kháng FTIC.

GST(1–218)–(FACTOR_XA)–*hs*BCLXL(2–209) được biotin hóa trong dung dịch đệm phosphat 50mM bằng cách sử dụng lượng EZ Link NHS-LC-Biotin vượt quá 20 lần (thermoFisher danh mục số 21336) qua đêm ở 4°C.

Việc bổ sung hợp chất liên kết cạnh tranh với cùng vị trí như peptit sẽ dẫn đến giảm tín hiệu Alpha của phức hợp hạt cho-protein-peptit-hạt nhận có sẵn do sự dịch chuyển của peptit.

Sự pha loãng theo dãy 11 điểm của mỗi hợp chất được chuẩn bị trong DMSO, điều kiện đệm cuối cùng là 10 mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 và 4% DMSO. Nồng độ protein cuối cùng trong thử nghiệm là 20 nM với peptit có mặt ở 1 nM). Hạt alpha được sử dụng ở nồng độ cuối cùng là 5ug/mL. Các thử nghiệm được ủ qua đêm ở 23°C sau khi bổ sung hạt nhận. Cuối cùng, hạt cho được thêm vào và ủ trong 2 giờ ở 23°C trước khi đo tín hiệu Alpha trên đầu đọc đĩa Biotek Synergy2 (kích thích 680nm, phát xạ 615nm). Đường cong đáp ứng liều được vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 thông số (Sigmoidal DoseResponse Model) và nồng độ ức chế làm tăng 50% cường độ huỳnh quang (IC₅₀) được xác định.

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ	IC50 (M)	89	1,5E-07	109	1,1E-11
3	9,6E-11	90	2,3E-11	110	4,8E-10
50	7,4E-12	91	5,3E-09	111	2,7E-08
54	2,5E-11	92	4,6E-08	112	2,8E-11
59	1,4E-10	93	6,4E-09	113	2,8E-11
60	9,6E-10	94	5,1E-08	114	5,5E-12
62	1,1E-10	95	2,2E-08	115	8,9E-11
63	1,0E-10	96	2,7E-07	116	1,7E-11
65	1,0E-09	97	2,1E-07	117	9,9E-12
73	7,7E-12	98	1,8E-09	118	1,8E-11
74	7,4E-11	100	3,2E-11	119	6,0E-12
76	7,7E-11	101	2,2E-12	120	9,9E-11
85	1,2E-08	108	6,6E-12	121	5,8E-11

122	9,8E-12
123	4,0E-12
124	7,6E-12
125	8,6E-09
126	2,3E-11
127	6,6E-12
128	1,3E-11
130	5,4E-12
131	2,7E-09
132	7,7E-09
133	8,9E-09
134	5,3E-12
135	3,9E-09
136	7,7E-09
137	2,7E-10

138	1,1E-08
139	2,7E-07
140	2,4E-11
141	1,4E-11
142	1,0E-08
143	2,2E-08
144	1,4E-11
145	1,9E-07
146	2,2E-11
147	7,1E-12
148	5,7E-12
150	1,3E-11
151	5,0E-12
152	2,3E-09
153	8,0E-08

161	3,2E-11
162	1,9E-09
163	1,8E-10
164	7,1E-12
165	1,9E-11
166	9,2E-12
167	1,3E-11
168	1,2E-11
169	9,9E-12
170	1,4E-11
171	1,3E-11
172	7,8E-12
173	7,9E-12
174	6,0E-10

Ví dụ C: Dữ liệu thử nghiệm Quench

Thử nghiệm dập tắt huỳnh quang đo sự thay đổi cường độ huỳnh quang của protein BCL-xL được đánh dấu ở đầu tận cùng C bằng Cy5, His-His-(EK)-*hsBCLXL*(2-197)[N197C] (UniProtKB® số truy cập chính Q07817-1) có trình tự axit amin (SEQ ID:03):

[MHHHHHHHHGATGSTAGSGTAGSTGASGASTGGTGATHHHHHHHHDD
DDDKSPMGSQSNRELVVDFLSYKLSQKGYSSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEM
ETPSAINGNPSWHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFE
LRYRRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALC
VESVDKEMQVLVSRIAAWMATYLNDHLEPWIQENGGWDTFVELYG] được
liên kết trong vùng tận cùng C với axit amin X tương ứng với xystein được đánh dấu
trên lưu huỳnh bằng Sulfo-Cyanine5 từ Lumiprobe GmbH danh mục số 13380,

khi liên kết với peptit được đánh dấu ở đầu tận cùng C có nguồn gốc từ PUMA
(UniProtKB® số truy cập chính Q9BXH1) có trình tự axit amin (SEQ ID:04):
[QWAREIGAQLRRMADDLNAQY] được liên kết trong vùng tận cùng C với axit amin
X' trong đó X' là xystein được đánh dấu trên lưu huỳnh bằng TQ5WS từ AAT Bioquest
danh mục số 2079.

Việc bổ sung hợp chất liên kết cạnh tranh vào cùng vị trí với peptit sẽ làm tăng
cường độ huỳnh quang của protein do sự dịch chuyển của chất dập tắt huỳnh quang.

Sự pha loãng theo dãy 11 điểm của mỗi hợp chất được chuẩn bị trong DMSO,
điều kiện đệm cuối cùng là 10 mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic
[HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 và 5% DMSO. Nồng độ protein cuối
cùng trong thử nghiệm là 1 nM với peptit có mặt ở 400 nM. Các thử nghiệm được ủ
trong 2 giờ ở 23°C trước khi cường độ huỳnh quang được xác định trên đầu đọc đĩa
Biotek SynergyNeo (kích thích 620nm, phát xạ 680nm). Đường cong đáp ứng liều được
vẽ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 thông số (Sigmoidal
DoseResponse Model) và nồng độ ức chế làm tăng 50% cường độ huỳnh quang (IC₅₀)
được xác định. Các giá trị K_I được xác định từ các giá trị IC₅₀ theo Cer *et al*, *Nucleic
acids Res*, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ	Ki (M)
50	4,4E-12
62	6,0E-12
73	2,8E-12
74	6,1E-12
101	5,2E-13
108	5,9E-13
109	1,1E-12
114	1,1E-11
116	8,6E-12
117	6,6E-12
118	3,3E-11
119	5,5E-13
122	3,0E-12
123	8,4E-13
124	1,7E-12
127	6,8E-13
128	2,8E-11
130	3,7E-13
134	1,0E-12
141	5,5E-12
144	3,9E-12
146	1,2E-12
147	9,7E-12
148	1,2E-12
150	1,7E-12
151	8,5E-13
163	2,0E-11
164	1,9E-12
165	5,9E-12
166	2,6E-12

167	2,9E-12
168	2,6E-12
169	4,4E-12
170	5,0E-12
171	3,5E-12
172	2,6E-12
173	3,3E-12
174	4,3E-11
175	1,1E-12
176	1,1E-12
177	3,0E-12
178	7,4E-12
179	6,8E-12
180	5,2E-12
181	4,3E-12
182	7,4E-12
183	7,8E-12
184	3,6E-12
185	1,2E-12
186	1,0E-12
187	2,5E-12
188	1,8E-12
189	2,4E-12
190	3,2E-12
191	2,8E-12
192	2,9E-12
193	1,5E-12
194	3,2E-12
195	1,8E-12
196	9,0E-13
197	1,3E-12

198	7,3E-12
199	1,0E-12
200	7,7E-12
201	1,9E-12
202	8,9E-13
203	2,2E-12
204	6,0E-12
205	2,3E-12
206	9,0E-12
207	3,7E-12
208	8,8E-12
209	2,3E-11
210	8,5E-13
211	6,5E-12
212	1,0E-12
213	1,5E-12
214	4,0E-12
215	3,9E-12
216	4,0E-12
217	4,1E-12
218	1,2E-12
219	8,2E-13
220	3,5E-12
221	1,7E-12
222	1,4E-12
223	1,8E-12
224	2,0E-12
225	3,5E-12
226	5,3E-12
227	3,5E-12
228	2,2E-10

229	1,4E-12
230	1,4E-12
231	1,3E-12
232	1,7E-12
233	4,3E-12
234	1,6E-12
235	1,1E-12
237	1,8E-12

238	4,5E-12
239	2,7E-12
240	7,3E-12
241	9,4E-12
242	7,8E-12
243	5,0E-12
247	1,2E-12
250	2,2E-12

253	7,0E-11
267	1,6E-11
268	2,5E-12
269	2,7E-12
270	3,0E-12
271	3,3E-12
272	2,3E-12

Kết quả của Bảng 1-3 cho thấy các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế hữu hiệu đối với protein Bcl-xL.

Ví dụ D: Ảnh hưởng của chất ức chế Bcl-xL đối với khả năng tồn tại của tế bào MOLT-4 hoặc H146 bằng cách sử dụng thử nghiệm MTT

Thử nghiệm đo màu MTT dựa trên quá trình khử muối tetrazolium của ty thể bởi các tế bào sống. Số lượng tế bào sống được tỷ lệ thuận với việc sản xuất muối formazan, mà có thể đọc được bằng quang phổ kế ở bước sóng 540 nm.

Tế bào MOLT-4 và H146 được mua từ ATCC và được nuôi cấy trong RPMI 1640 được bổ sung 10% huyết thanh thai bò đã bất hoạt bằng nhiệt, penicillin (100 IU/ml), streptomycin (100 µg/ml) và L-glutamin (2 mM). Tế bào được nuôi cấy ở 37°C trong môi trường làm ẩm có chứa 5% CO₂. Các tế bào được cấy trong đĩa 96 vi lỗ (150µL mỗi lỗ) và tiếp xúc với các hợp chất trong 48 giờ (pha loãng tương ứng 3,16 lần; mỗi lần 9 nồng độ, ba mẫu lặp lại). Vào cuối thời gian ủ, 15µL dung dịch MTT (5mg/ml) được thêm vào mỗi lỗ và các tế bào được ủ trong 4 giờ nữa. Sau đó, 100µL natri dodecyl sulfat (SDS)/HCl 10mM 10% được thêm vào mỗi giếng và ủ đĩa này qua đêm, trước khi đo mật độ quang ở bước sóng 540 nm. Các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng cách sử dụng việc khớp đường cong bốn thông số chuẩn. IC₅₀ được xác định là nồng độ hợp chất mà tại đó tín hiệu MTT được giảm xuống 50% tín hiệu đã được đo đối với mẫu đối chứng. Kết quả thể hiện giá trị trung bình của ít nhất 2 thử nghiệm độc lập và được trình bày trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Ví dụ	H146 IC50 (M)	MOLT-4 IC50 (M)
1	>1,5E-05	#Không có
2	1,25E-05	#Không có
3	4,2E-08	9E-08
5	8,21E-06	#Không có
6	>=1,49E-05	#Không có
7	>1,5E-05	#Không có
8	1,05E-05	#Không có
9	2,07E-07	2,32E-06
10	8,31E-06	#Không có
12	9,13E-07	1,62E-06
13	2,92E-07	2,23E-06
14	2,11E-06	#Không có
15	>1,5E-05	#Không có
16	8,04E-06	#Không có
17	1,34E-05	7,88E-06
18	>1,5E-05	#Không có
19	>=1,28E-05	#Không có
20	3,35E-06	7,21E-06
21	9,58E-06	#Không có
22	2,13E-06	#Không có
23	>=1,27E-05	1,3E-05
24	6,93E-06	3,31E-06
25	3,18E-06	7,13E-06
26	>1,5E-05	>1,5E-05
27	>1,5E-05	>1,5E-05
28	>1,5E-05	>1,5E-05
29	>1,5E-05	>1,5E-05
30	>1,5E-05	8,67E-06

31	4,19E-06	2,34E-06
32	>=7,42E-06	1,33E-05
33	4,37E-06	6,25E-06
34	5,32E-06	3,89E-06
35	2,33E-06	3,7E-06
36	1,99E-06	3,47E-06
37	1,1E-05	7,39E-06
38	>1,5E-05	>1,5E-05
39	>1,5E-05	>1,5E-05
40	3,8E-06	1,49E-06
41	>=9,76E-06	>1,5E-05
42	2,04E-06	1,02E-06
44	>1,5E-05	>1,5E-05
45	>=1,18E-05	1,17E-05
46	>1,5E-05	>1,5E-05
47	>=9,62E-06	>1,5E-05
49	>1,5E-05	>1,5E-05
50	2,84E-09	4,62E-10
51	>1,5E-05	>1,5E-05
52	1,3E-05	8,36E-06
53	1,65E-06	7,01E-07
54	3,52E-08	5,07E-09
56	>1,5E-05	>1,5E-05
57	1,34E-05	>1,5E-05
58	>1,5E-05	>1,5E-05
59	2,71E-07	7,61E-08
60	5,8E-06	2,74E-06
61	5,93E-07	1,92E-07
62	4,66E-09	4,44E-10
63	2,05E-07	8,53E-08
64	2,24E-08	3,59E-06

65	8,65E-07	2,36E-07
66	1,16E-06	5,27E-07
67	7,1E-07	7,54E-07
68	2,6E-06	2,79E-07
69	6,86E-07	4,46E-07
70	>1,5E-05	>=1,16E-05
71	>1,5E-05	>1,5E-05
73	4,8E-09	1,51E-09
74	6,78E-09	6,72E-09
75	>1,5E-05	2,92E-06
76	1,13E-08	2,37E-09
77	>=1,49E-05	6,59E-06
78	>1,5E-05	>1,5E-05
82	9,88E-08	6,83E-08
83	>1,5E-05	>1,5E-05
84	>1,5E-05	7,57E-06
85	>1,5E-05	>1,5E-05
86	>=1,24E-05	1,46E-05
87	>1,5E-05	>1,5E-05
88	1,1E-05	1,61E-06
89	>1,5E-05	1,31E-05
90	2,01E-07	2,33E-08
91	5,39E-06	1,13E-06
92	>1,5E-05	>1,5E-05
93	>1,5E-05	9,4E-06
94	4,07E-06	>=1E-05
95	9,27E-06	5,01E-06
98	>1,5E-05	>1,5E-05
100	3,86E-08	1,26E-08
101	1,19E-06	4,83E-07
102	>1,5E-05	>1,5E-05

105	>1,5E-05	>1,5E-05
106	>1,5E-05	>1,5E-05
108	2,23E-08	4,67E-08
109	6,38E-09	1,98E-08
112	3,09E-08	7,75E-08
113	1,3E-08	2,57E-08
114	1,58E-09	3,81E-09
115	>1,5E-07	>1,5E-07
116	1,91E-08	3,06E-09
117	4,96E-08	4,86E-07
118	3,26E-08	0,000000096
119	2,14E-08	9,74E-08
120	2,8E-07	5,57E-07
122	5,14E-08	0,00000028
123	6,25E-09	1,65E-08
124	5,06E-08	1,92E-08
127	9,04E-09	1,13E-08
128	2,08E-08	1,81E-08
130	2,01E-07	1,08E-07
134	1,91E-09	7,83E-10
135	5,29E-06	3,24E-06
137	3,2E-07	6,14E-08
140	1,42E-07	2,34E-08
144	1,45E-07	4,3E-07
146	9,71E-07	6,68E-07
150	1,68E-08	1,36E-07
151	#Không có	1,94E-07
161	3,02E-08	3,23E-09
162	6,59E-06	3,17E-06
163	1,04E-06	9,62E-08
164	3,46E-08	1,29E-08

165	2,11E-07	4,3E-07
166	1,42E-07	1,72E-07
167	4,32E-07	4E-07
168	#Không có	1,78E-07
169	7,91E-08	1,06E-07
170	1,56E-07	1,54E-07
171	1,1E-07	4,11E-07
172	4,02E-08	1,6E-07
173	2,08E-07	1,27E-07
174	1,26E-05	1,66E-06
175	7,5E-08	2,04E-07
176	1,24E-07	7,62E-08
177	3,63E-08	0,000000225
182	1,99E-07	1,29E-07
183	1,87E-07	4,65E-08
184	1,07E-07	1,84E-07
185	7E-09	1,68E-08
186	1,69E-08	8,53E-08
187	2,34E-07	1,03E-07
188	5,44E-09	3,41E-08
189	9,48E-08	1,71E-07
190	7,83E-08	5,49E-08
191	8,38E-08	2,2E-06
192	1,19E-08	9,64E-08
193	6,5E-08	9,25E-08
194	2,7E-08	1,29E-07
195	5,25E-07	5,29E-07
196	1,62E-06	8,79E-07
197	4,39E-08	#Không có
198	1,42E-08	1,59E-09
199	6,41E-08	2,59E-08

200	1,15E-07	6,95E-07
201	7,53E-08	4,17E-07
202	7,48E-08	6,11E-07
203	3,9E-09	7,53E-10
204	7,3E-09	7,03E-10
205	<=5,93E-09	3,74E-10
206	1,5E-08	1,48E-09
207	1,08E-06	3,28E-06
208	7,33E-09	7,53E-10
210	2,14E-08	2,03E-08
211	6,68E-08	4,84E-07
212	3,24E-06	2,88E-06
213	7,28E-08	9,36E-08
214	2,67E-08	2,25E-08
215	1,74E-07	4,06E-07
216	2,22E-07	1,46E-07
217	8,62E-08	1,8E-07
218	8,91E-07	2,7E-07
219	1,29E-07	1,27E-06
220	2,21E-07	9,84E-07
221	9,44E-08	2,95E-08
222	3,24E-08	6,1E-08
223	7,46E-09	3,13E-09
224	1,16E-06	2,18E-06
225	3,51E-07	1,08E-06
226	#Không có	7,52E-07
227	#Không có	8,02E-07
228	>3E-05	#Không có
229	4,37E-07	1,64E-06
230	1,38E-06	2,18E-06
231	1,61E-06	1,19E-06

233	2,55E-09	8,79E-10
234	1,5E-08	3,8E-09
235	4,13E-07	4,13E-07
237	#Không có	7,5E-07
238	#Không có	1,49E-07
239	#Không có	3,14E-07
240	#Không có	1,32E-06
241	#Không có	1,19E-06
242	#Không có	5,25E-07
243	#Không có	1,12E-07

247	#Không có	2,81E-09
250	#Không có	2,46E-10
253	#Không có	3,17E-08
267	#Không có	4,38E-08
268	#Không có	2,55E-10
269	#Không có	1,82E-10
270	#Không có	1,99E-10
271	#Không có	3,08E-08
272	#Không có	2,84E-10

Những dữ liệu này cho thấy rằng phần lớn các hợp chất này có hoạt tính trong tế bào và có thể gây ra sự giảm khả năng sống sót của các dòng tế bào H146 và Molt-4 phụ thuộc vào liều lượng.

Ví dụ E: Dược lực học và nghiên cứu hồi quy khối u

Tác dụng điều trị in vivo và dược lực học của các phân tử nhỏ nhắm mục tiêu Bcl-xL được xác định trong mô hình bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL) MOLT-4 khi tiêm tĩnh mạch (IV). Các hợp chất được thử nghiệm được phối chế trong Hydroxypropyl- β -cyclodextrin 20%/Hydro Clorua 25 mM (HPBCD/HCl).

Nguyên liệu và phương pháp

Tế bào MOLT-4 (ATCC No. CRL-1582) được nuôi cấy trong RPMI có bổ sung 10% FBS. Tế bào được tạo huyền phù lại trong 50% matrigel (BD Biosciences) và 0,1 mL chứa 5×10^6 tế bào được cấy dưới da vào sườn phải của chuột NOD SCID cái (Charles River). Đối với các nghiên cứu về hiệu quả, khi khối u đạt đến thể tích thích hợp, các con chuột được chia nhóm ngẫu nhiên (8 con mỗi nhóm) bằng phần mềm Easy stat. Chất dẫn đối chứng (HPBCD/HCl), Ví dụ 73 (3,75 hoặc 7,5 mg/kg) hoặc Ví dụ 100 (3,75 mg/kg) được tiêm IV (hai lần mỗi tuần trong 3 tuần - Q3D6). Khối lượng cơ thể chuột được theo dõi ba lần một tuần và kích thước khối u được đo bằng thước cặp điện tử. Thể tích khối u được ước tính bằng cách đo đường kính khối u tối thiểu và tối đa

bằng công thức: $(\text{đường kính tối thiểu})^2(\text{đường kính tối đa})/2$. Vào cuối chu kỳ điều trị (ngày 17), mức độ ức chế sự phát triển của khối u được tính theo công thức:

$$\left[1 - \frac{\text{Giá trị trung bình (TV ở Dx trong nhóm được điều trị)}}{\text{Giá trị trung bình (TV ở Dx trong nhóm đối chứng)}} \right] \times 100$$

Mức độ đáp ứng được đánh giá như sau: CR (đáp ứng hoàn toàn) nếu kích thước khối u $\leq 25\text{mm}^3$ trong ít nhất ba lần đo liên tiếp, PR (đáp ứng một phần) nếu kích thước khối u nằm trong khoảng từ 25mm^3 đến một nửa kích thước ban đầu trong ít nhất ba lần đo liên tiếp. Những con chuột bị giết ở lần đo đầu tiên mà thể tích khối u vượt quá 2000mm^3 hoặc với những dấu hiệu đầu tiên của sự suy giảm sức khỏe động vật.

Đối với các nghiên cứu về dược lực học, khi khối u đạt đến thể tích thích hợp, các con chuột được chia nhóm ngẫu nhiên (3 con mỗi nhóm) bằng phần mềm Easy stat. Chất dẫn đối chứng (HPBCD/HCl) hoặc các phân tử nhỏ nhắm mục tiêu Bcl-xL được tiêm IV (một lần mỗi ngày - QD) với liều $7,5\text{ mg/kg}$. Các mẫu khối u được thu thập 6 giờ sau khi dùng liều và được phân giải (10 mM HEPES pH 7,4, 142,5 mM KCl, 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 1% NP40, hỗn hợp chất ức chế proteaza và phosphatasa - Calbiochem). Các sản phẩm phân giải đã làm sạch được chuẩn bị để phát hiện miễn dịch đối với PARP và Caspase 3 bị phân cắt bằng cách sử dụng kit phân giải toàn tế bào theo bảng phân tích sự chết tế bào theo chương trình MSD (MSD) trong các đĩa 96 lỗ theo hướng dẫn của nhà sản xuất, và được phân tích trên QuickPlex SQ 120. Các mẫu máu toàn phần được phân tích trên Máy phân tích huyết học Coulter Ac•T diff (Beckman Coulter).

Tất cả các thử nghiệm được tiến hành theo các quy định của Pháp có hiệu lực sau khi được Ủy ban Đạo đức của Viện Nghiên cứu Servier (IdRS) phê duyệt. Chuột NOD SCID được duy trì theo các hướng dẫn của viện.

Kết quả

Tính hiệu quả của hợp chất trong Ví dụ 73 và Ví dụ 100 đối với mẫu ghép ngoại lai MOLT-4 được minh họa trong Bảng 5. Việc điều trị được bắt đầu 12 ngày sau khi cấy tế bào khối u (kích thước trung bình: 214 mm^3). Chất dẫn (HPBCD/HCl), hợp chất

trong Ví dụ 73 (3,75 và 7,5 mg/kg) hoặc Ví dụ 100 (3,75 mg/kg) được dùng IV mỗi 3 ngày với tổng số 6 lần sử dụng.

Vào ngày thứ 17 sau khi bắt đầu điều trị, sự ức chế tăng trưởng khối u (% TGI) của hợp chất trong Ví dụ 73 là 56,9% với 3,75 mg/kg và 83,3% với 7,5 mg/kg ($p < 0,05$), như được mô tả trong Bảng 5. Tại cùng thời điểm, % TGI gây ra bởi hợp chất trong Ví dụ 100 với 3,75 mg/kg là 64,6% ($p < 0,05$).

Không thấy sự giảm khối lượng cơ thể có liên quan về mặt lâm sàng do việc điều trị.

Bảng 5: Mức độ ức chế sự phát triển khối u MOLT-4 khi điều trị bằng hợp chất trong Ví dụ 73 (3,75 và 7,5 mg/kg, tiêm IV, Q3D6) hoặc Ví dụ 100 (3,75 mg/kg, tiêm IV, Q3D6).

Hợp chất được thử nghiệm	Liều dùng (mg/kg)	%TGI (ngày 17)
Ví dụ 73	3,75	56,9*
Ví dụ 73	7,5	83,3*
Ví dụ 100	3,75	64,6*

* Giá trị $p < 0,05$ so với nhóm chứng.

Hiệu quả của các phân tử nhỏ nhằm mục tiêu Bcl-xL đối với việc gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tế bào khối u MOLT-4 và số lượng tiểu cầu tuần hoàn được minh họa trong Bảng 6. Việc điều trị được bắt đầu 18 ngày sau khi cấy tế bào khối u (kích thước trung bình: 349 mm³). Chất dẫn (HPBCD/HCl), hợp chất trong Ví dụ 74, Ví dụ 76 và Ví dụ 73 (7,5 mg/kg) được dùng IV một lần và các mẫu được thu thập 6 giờ sau đó. Tất cả các hợp chất cho thấy khả năng gây ra các dấu hiệu chết tế bào theo chương trình, cụ thể là PARP bị phân cắt (từ 14,2 - 26,6 lần so với mẫu đối chứng) và Caspase 3 bị phân cắt (từ 4,7 - 5,1 lần so với mẫu đối chứng). Ngoài ra, với vai trò đã được mô tả rõ ràng của Bcl-xL trong việc điều hòa tuổi thọ tối đa của tiểu cầu, tất cả các hợp chất được thử nghiệm đều gây ra sự giảm đáng kể số lượng tiểu cầu (đến 2 - 4% giá trị đối chứng).

Bảng 6: PARP đã phân cắt và Caspase 3 đã phân cắt trong tế bào khối u và sự giảm tiểu cầu ở chuột NOD SCID cái được ghép MOLT-4 6 giờ sau khi điều trị với các hợp chất được chỉ định ở mức 7,5 mg/kg, tiêm IV.

Hợp chất được thử nghiệm	Liều (mg/kg) và đường dùng thuốc	Thời điểm (giờ)	PARP đã phân cắt (tăng gấp nhiều lần so với đối chứng)	Caspase 3 đã phân cắt (tăng gấp nhiều lần so với đối chứng)	Số lượng tiểu cầu ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	% tiểu cầu còn lại (so với đối chứng)
Ví dụ 74	7,5, IV	6	17,1	5,1	18	2
Ví dụ 76	7,5, IV	6	14,2	4,9	40	3
Ví dụ 73	7,5, IV	6	21,4	4,7	51	4

Kết luận, các tác giả sáng chế cho thấy ở đây các phân tử nhỏ nhắm mục tiêu Bcl-xL được mô tả trong các Ví dụ 73, 74, 76 và 100 có hoạt tính in vivo sau khi tiêm tĩnh mạch. Các tác giả sáng chế đã quan sát thấy sự thoái triển của khối u, gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình trong các tế bào khối u và sự giảm mạnh lượng tiểu cầu tuần hoàn, phù hợp với vai trò được mô tả trước đây của Bcl-xL trong việc kiểm soát quá trình chết tế bào theo chương trình và điều hòa tuổi thọ tối đa của tiểu cầu (Youle and Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 Jan;9(1):47-59; Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* 2007 May;14(5):943-51; Mason *et al.*, *Cell* 2007 Mar 23;128(6):1173-86). Ngoài ra, không thấy giảm khối lượng cơ thể có liên quan về mặt lâm sàng khi điều trị với các liệu hiệu quả và lượng tiểu cầu giảm đi được phục hồi sau khi ngừng điều trị (dữ liệu không được thể hiện). Nhìn chung, những dữ liệu này chỉ ra rằng có thể có một biên độ điều trị cho việc sử dụng các phân tử nhỏ nhắm mục tiêu Bcl-xL này trong điều trị ung thư.

Ví dụ F: Profin được lực học in vivo của các hợp chất có công thức (I)

Profin được động học của các hợp chất có công thức (I) được đánh giá ở loài gặm nhấm (chuột nhắt, chuột cống) sau khi dùng bằng đường miệng (PO) và/hoặc trong tĩnh mạch (IV). Công thức được lựa chọn dựa trên các đặc tính hóa lý của thuốc được thử

nghiệm cũng như đường dùng. Một liều duy nhất của thuốc (<5mg/kg) được bào chế theo công thức đã điều chỉnh được sử dụng theo đường IV (liều lớn hoặc truyền 10 phút) hoặc PO (đưa bằng ống vào dạ dày) cho động vật (3 con/đường). Mẫu máu của mỗi con vật (tối đa 6 mẫu/con) được thu thập trong 24 giờ sau khi dùng thuốc và nồng độ trong huyết tương của hợp chất thử nghiệm được xác định sau khi chiết xuất, tiếp theo là sắc ký lỏng kết hợp với phát hiện khối phổ song song (LC/MS-MS).

Trong một số trường hợp, quy trình thử nghiệm sau được sử dụng để xác định profin được động học của các hợp chất theo sáng chế ở chuột Wistar:

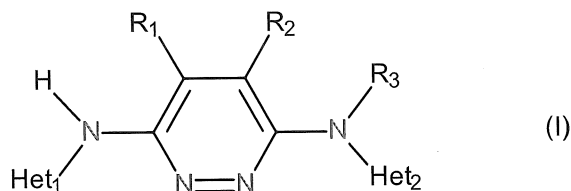
Thuốc được bào chế theo công thức bao gồm hỗn hợp polyetylen glycol 300/Etanol khan/NaCl 0,9% (40/10/50 thể tích/thể tích/thể tích). Công thức phối chế này được sử dụng theo đường IV cho chuột Wistar đực (3 con) với liều 0,75mg/kg (truyền 10 phút, 5mL/kg). Mẫu máu được lấy từ mỗi con vào các thời điểm sau: kết thúc truyền (10 phút), 0,5 giờ, 1 giờ, 3 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ trong huyết tương của hợp chất được thử nghiệm được xác định sau khi chiết xuất, tiếp theo là sắc ký lỏng kết hợp với phát hiện khối phổ song song (LC/MS-MS).

Giới hạn định lượng dưới là 2,5ng/mL.

Kết quả cho phép xếp hạng các hợp chất theo sáng chế dựa trên sự tiếp xúc với huyết tương của chúng, hằng số tốc độ loại bỏ, độ thanh thải và thể tích phân bố để đánh giá phạm vi điều trị của các hợp chất trong mô hình động vật.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

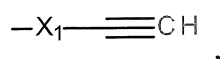


trong đó:

♦ R_1 và R_2 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy; C_3 - C_6 xycloalkyl; triflometyl; C_1 - C_6 alkylen-heteroxycloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

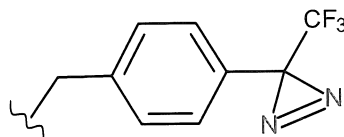
hoặc R_1 và R_2 cùng với các nguyên tử cacbon mang các gốc này tạo ra nhóm C_3 - C_6 xycloalkylen,

♦ R_3 là nhóm được chọn từ: hydro; C_3 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ và :



♦ R_a và R_b độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; $-SO_2$ -phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- NR_dR_e ; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R_dR_eR_f$; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R_a và R_b cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_1 ;

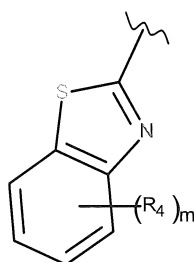
hoặc R_a , R_b và R_c cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heteroxycloalkyl liên kết cầu,

♦ R_c , R_d , R_e , R_f , độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

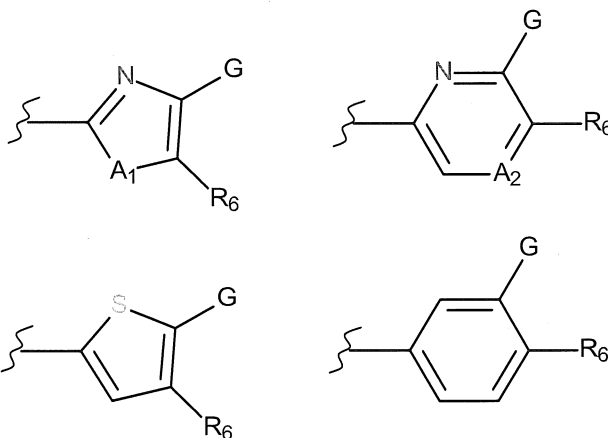
hoặc R_d và R_e cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B_2 ,

hoặc R_d , R_e và R_f cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C_3 - C_8 heteroxycloalkyl liên kết cầu,

♦ Het_1 là nhóm sau đây:



♦ Het_2 là nhóm được chọn từ:



♦ A_1 là $-NH-$, $-N(C_1-C_3alkyl)$, O, S hoặc Se,

♦ A_2 là N, CH hoặc $C(R_5)$,

♦ G được chọn từ nhóm bao gồm:

$-C(O)OR_{G3}$, $-C(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)NR_{G1}R_{G2}$,

$-OC(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)OR_{G3}$, $-C(=NOR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$,

$-NR_{G1}C(=NCN)NR_{G1}R_{G2}$, $-NR_{G1}S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$, $-S(O)_2R_{G3}$, $-S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$,

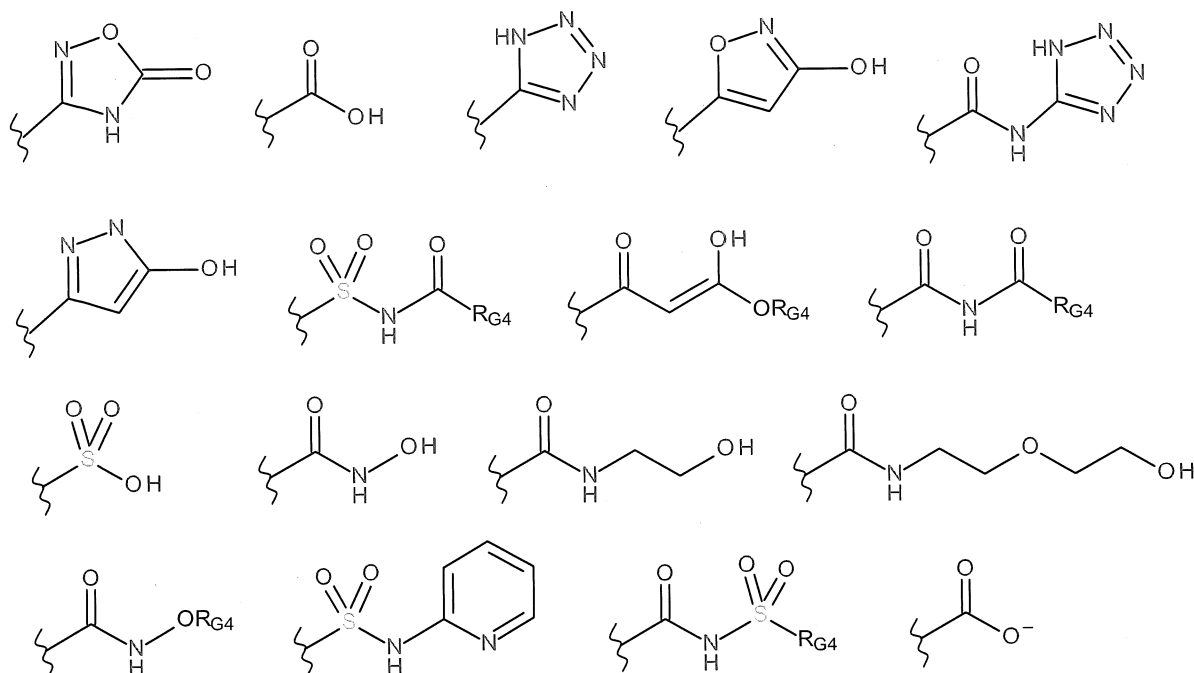
$-NR_{G1}S(O)_2R_{G2}$, $-NR_{G1}C(=NR_{G2})NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=S)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=NR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$,

halogen, $-NO_2$, và $-CN$, trong đó:

- R_{G1} và R_{G2} mỗi lần xuất hiện mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl và $-(CH_2)_{1-4}$ -phenyl;

- R_{G3} được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl và $-(CH_2)_{1-4}$ -phenyl; hoặc

R_{G1} và R_{G2} , cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào được kết hợp để tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl; hoặc theo cách khác, G được chọn từ nhóm bao gồm:



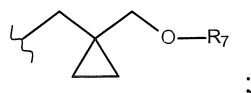
trong đó R_{G4} được chọn từ C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl và C_3 - C_6 xycloalkyl,

- ◆ R_4 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc brom, metyl, hydroxyl hoặc nhóm metoxy,
- ◆ R_5 là nhóm được chọn từ: C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; C_2 - C_6 alkenyl; C_2 - C_6 alkynyl; halogen hoặc $-CN$,
- ◆ R_6 là nhóm được chọn từ:

hydro;

$-C_2$ - C_6 alkenyl;

$-X_2-O-R_7$;



-X₂-NSO₂-R₇;

-C=C(R₉)-Y₁-O-R₇;

C₃-C₆xycloalkyl;

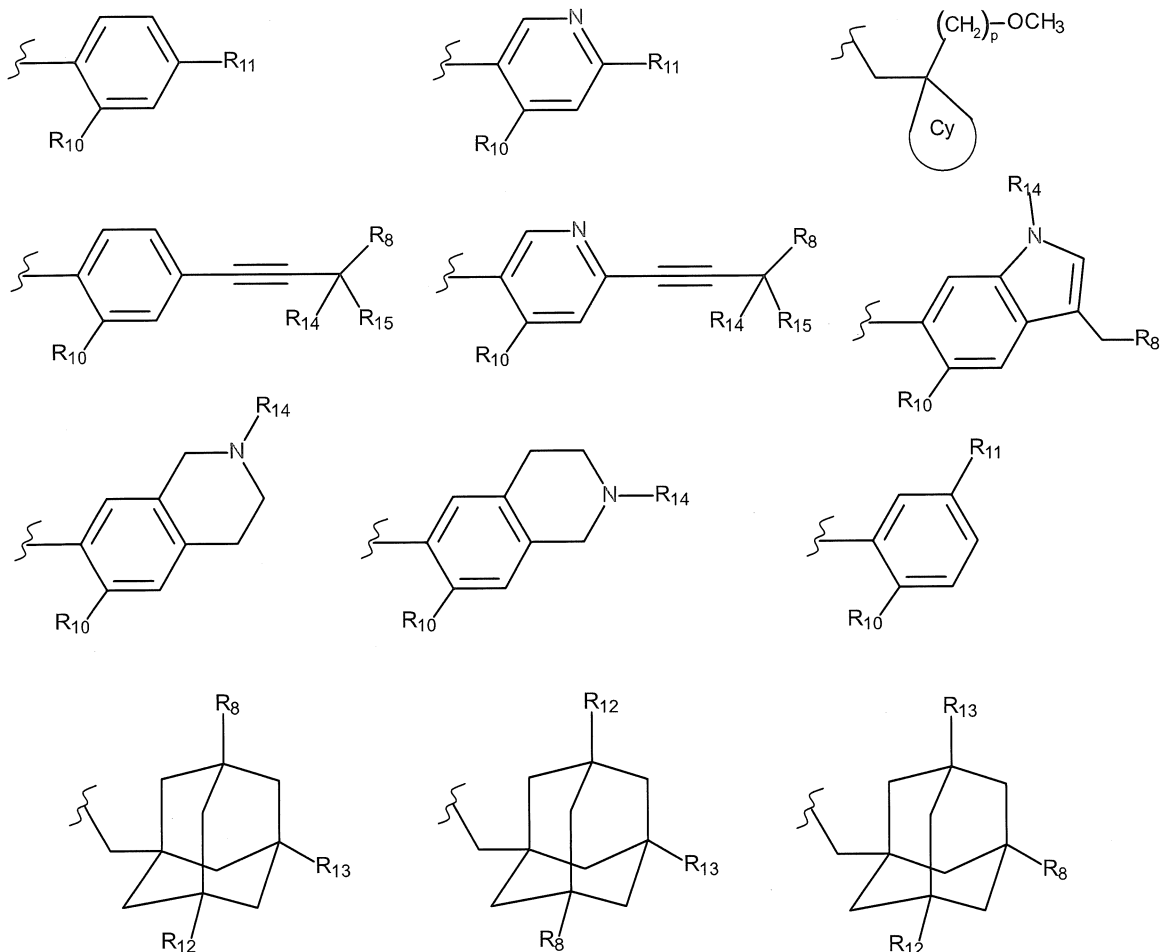
C₃-C₆heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl;

C₃-C₆xycloalkylen-Y₂-R₇;

nhóm C₃-C₆heteroxycloalkylen-Y₂-R₇,

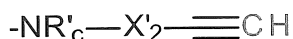
nhóm heteroarylen-R₇ tùy ý được thế bằng nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

♦ R₇ là nhóm được chọn từ: nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; (C₃-C₆)xycloalkylen-R₈; hoặc:

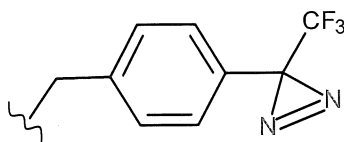


trong đó Cy là C₃-C₈xycloalkyl,

♦ R₈ là nhóm được chọn từ: hydro; C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -NR'_aR'_b; -NR'_a-CO-OR'_c; -NR'_a-CO-R'_c; -N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-R'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-X'₂-NR'_aR'_b, -X'₂-NR'_aR'_b, -NR'_c-X'₂-N₃ và :



- ◆ R₉ là nhóm được chọn từ C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometyl, hydroxyl, halogen, C₁-C₆alkoxy,
 - ◆ R₁₀ là nhóm được chọn từ hydro, flo, clo, brom, -CF₃ và metyl,
 - ◆ R₁₁ là nhóm được chọn từ hydro, C₁-C₃alkylen-R₈, -O-C₁-C₃alkylen-R₈, -CO-NR_hR_i và -CH=CH-C₁-C₄alkylen-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, C₃-C₈xxycloalkylen-CH₂-R₈, C₃-C₈heteroxycloalkylen-CH₂-R₈,
 - ◆ R₁₂ và R₁₃, độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,
 - ◆ R₁₄ và R₁₅, độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, hoặc R₁₄ và R₁₅ cùng với nguyên tử cacbon mang các gốc này tạo ra xyclohexyl,
 - ◆ R_h và R_i, độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
 - ◆ X₁ và X₂, độc lập với nhau, là nhóm C₁-C₆alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ triflometyl, hydroxyl, halogen, C₁-C₆alkoxy,
 - ◆ X'₂ là C₁-C₆alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
 - ◆ R'_a và R'_b, độc lập với nhau, là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; -SO₂-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc C₁-C₆alkoxy; C₁-C₆alkylen-SO₂OH; C₁-C₆alkylen-SO₂O; C₁-C₆alkylen-COOH; C₁-C₆alkylen-PO(OH)₂; C₁-C₆alkylen-NR'_dR'_e; C₁-C₆alkylen-N⁺R'_dR'_eR'_f; C₁-C₆alkylen-O-C₁-C₆alkylen-OH; C₁-C₆alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng hydroxyl hoặc nhóm C₁-C₆alkoxy;
- nhóm:



- hoặc R'_a và R'_b cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B₃,
 hoặc R'_a, R'_b và R'_c cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C₃-C₈heteroxycloalkyl liên kết cầu,

- ◆ R'_c, R'_d, R'_e, R'_f, độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng

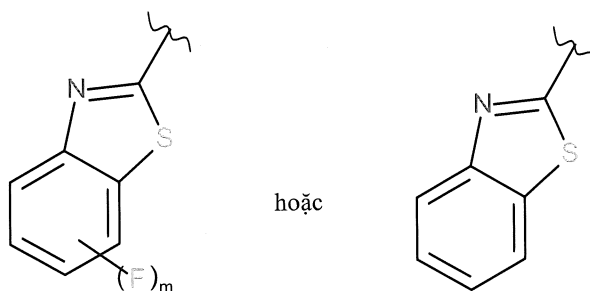
hoặc mạch nhánh,

hoặc R'_d và R'_e cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra vòng B₄,

hoặc R'_d, R'_e và R'_f cùng với nguyên tử nitơ mang các gốc này tạo ra C₃-C₈heteroxycloalkyl liên kết cầu,

- ◆ Y₁ là C₁-C₄alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ Y₂ là liên kết, -O-, -O-CH₂-, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,
- ◆ m=0, 1 hoặc 2,
- ◆ p=1, 2, 3 hoặc 4,
- ◆ B₁, B₂, B₃ và B₄, độc lập với nhau, là nhóm C₃-C₈heteroxycloalkyl, nhóm này có thể: (i) là nhóm một hoặc hai vòng, trong đó nhóm hai vòng bao gồm hệ vòng được ngưng tụ, liên kết cầu hoặc spiro, (ii) có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (iii) được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ: flo, brom, clo, C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hydroxyl, -NH₂, oxo hoặc piperidinyl, các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het₁ là:



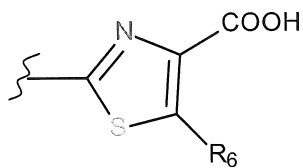
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R₁ là nhóm methyl và R₂ là nguyên tử hydro.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R₁ và R₂ mỗi nhóm là nhóm methyl hoặc nguyên tử hydro.

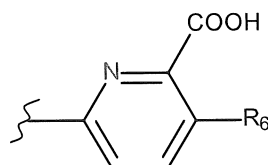
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 hoặc R_2 là nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bởi hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R_1 hoặc R_2 là nhóm được chọn từ: metyl, metoxymetyl, hydroxymetyl, etyl và prop-2-yl.
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 hoặc R_2 là C_3 - C_6 cycloalkyl,
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R_1 hoặc R_2 là nhóm cyclopropyl.
9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 là nhóm triflometyl.
10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_2 là C_1 - C_6 alkylen-heteroxycloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_2 là nhóm (4-metyl-piperazin-1-yl)propyl.
12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_1 và R_2 cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành nhóm cyclohexen hoặc cyclopenten.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl.
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là $-X_1-PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_a hoặc R_b , hoặc cả hai nhóm này, là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH , C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- và C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_8 là $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, trong đó R'_a và R'_b , hoặc cả hai nhóm này, là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH và C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$.
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là nhóm được chọn từ: etyl, propyl; 2-metoxetyl, 2-(morpholin-4-yl)etyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl, 3-dietyl-amino-propyl, 3-

metoxy-propyl, 3-hydroxy-propyl, 3,4-dihydroxy-butyl, 4-metoxy-3-hydroxy-butyl, 4-hydroxy-3-metoxy-butyl, 2,3-dihydroxy-propyl, 4,5-dihydroxy-pentyl, 4-hydroxy-butyl, 3-hydroxy-2-morpholino-propyl, 5-hydroxy-4-metoxy-pentyl, 5-morpholino-4-hydroxy-pentyl, 3-hydroxy-2-metoxy-propyl, 5-[2-(dimethylamino)ethyl-methyl-amino]-4-hydroxy-pentyl, 5-hydroxy-pentyl, 5-metoxy-4-hydroxy-pentyl, 5-(dimethylamino)-4-hydroxy-pentyl, 4-hydroxy-5-(trimethylammonio)pentyl, 5-[3-sulfonat-propyl-dimethyl-ammonio]-4-hydroxy-pentyl, 4-hydroxy-5-(methylamino)pentyl, 3-carboxy-propyl, 5-[methyl(4-piperidyl)amino]pentyl, 5-(2-morpholinoethylamino)pentyl, 5-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethylamino]pentyl, 4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethylamino]butyl, 4-hydroxy-5-[methyl-[2-(methylamino)ethyl]amino]pentyl, 5-[2-(diethylamino)ethylamino]-4-hydroxy-pentyl, 5-(4-Amino-1-piperidyl)-4-hydroxy-pentyl, 4-hydroxy-5-piperazin-1-yl-pentyl, 5-[2-(1-piperidyl)ethylamino]pentyl, 4-(4-Amino-1-piperidyl)butyl, 4-[2-(diethylamino)ethylamino]butyl, 5-(4-Amino-1-piperidyl)pentyl, 4-[methyl-[2-(methylamino)ethyl]amino]butyl, 4-(2-morpholinoethylamino)butyl, 4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethylamino]butyl, 4-[(1-methyl-4-piperidyl)amino]butyl, 5-[2-(diethylamino)ethylamino]pentyl, 4-piperazin-1-ylbutyl, 4-(methylamino)butyl, 5-piperazin-1-ylpentyl, 5-[methyl-[2-(methylamino)ethyl, 5-aminopentyl, 4-aminobutyl, 5-(methylamino)pentyl, 5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]pentyl, 4-hydroxy-5-[methyl(2-phosphonoethyl)amino]pentyl, 6-(dimethylamino)hexyl, 3-(dimethylamino)propyl, 2-(trimethylammonio)ethyl, 3-(trimethylammonio)propyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 4-(dimethylamino)butyl, 5-[3-sulfonat-propyl-dimethyl-ammonio]pentyl, 4-(trimethylammonio)butyl, 4-hydroxy-5-quinuclidin-1-ium-1-yl-pentyl, 4-hydroxy-5-(1-aza-4-azoniabicyclo[2.2.2]octan-4-yl)pentyl, 4-hydroxy-5-(4-methylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl, 5-(trimethylammonio)pentyl, 4-hydroxy-5-(1-methylpiperidin-1-ium-1-yl)pentyl, 5-(1,4-dimethylpiperazin-1-ium-1-yl)-4-hydroxy-pentyl, 6-(trimethylammonio)hexyl, 5-[3-hydroxypropyl(dimethyl)ammonio]pentyl, 5-[2-hydroxyethyl(dimethyl)ammonio]pentyl, 5-[carboxymethyl(dimethyl)ammonio]pentyl, 5-[carboxymethyl(dimethyl)ammonio]pentyl, 3-phosphonopropyl, 3-[3-sulfonat-propyl-dimethyl-ammonio]propyl, 3-sulfopropyl, 4-sulfobutyl, 4-phosphonobutyl, 4-carboxybutyl, 3-aminopropyl, 3-azidopropyl, pent-4-yn-1-yl, 4-aminobutyl, 4-azidobutyl, hex-5-yn-1-yl, 5-azidopentyl.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het₂ là:



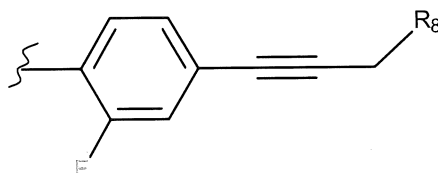
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het₂ là:



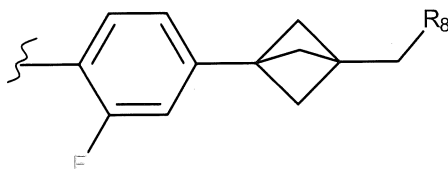
19. Hợp chất theo điểm 14 hoặc 18, trong đó R₆ là nguyên tử hydro.

20. Hợp chất theo điểm 17, trong đó R₆ là nhóm -X₂-O-R₇ trong đó X₂ là nhóm propylen.

21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R₇ là nhóm sau:

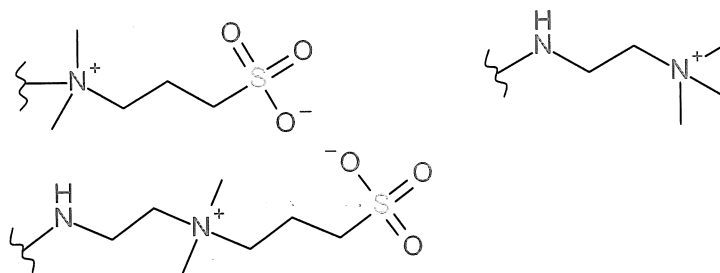


22. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R₇ là nhóm sau:



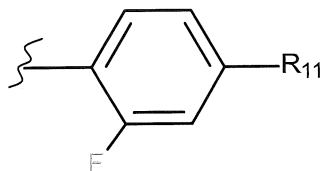
23. Hợp chất theo điểm 21 hoặc 22, trong đó R₈ là nhóm được chọn từ: dimetylamo, metylamo, metyletylamino, dietylamino, metyl[2-(metylamo)etyl]amino, (2-hydroxyetyl)(metyl)amino, 4-morpholiny, pyrrolidin-1-yl, 1-piperidyl, [(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino, hydroxyl, bis(3-sulfopropyl)amino, 3-

sulfopropylamino, methyl(3-sulfopropyl)amino, methyl(p-tolylsulfonyl)amino, (4-metoxypheyl)methyl-methyl-amino, 2-(dimethylamino)ethylamino và :



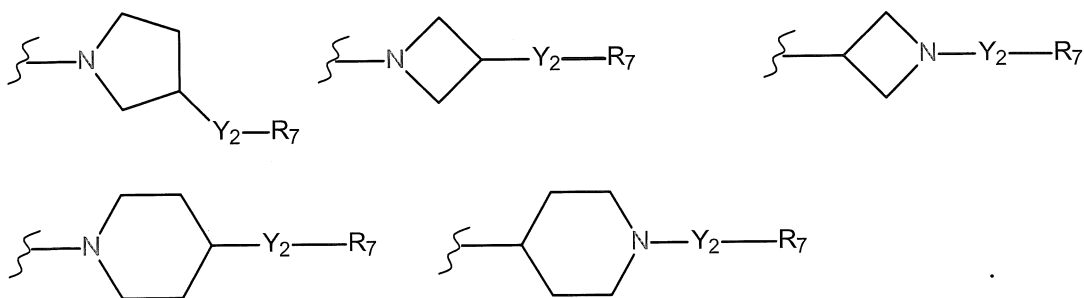
24. Hợp chất theo điểm 21 hoặc 22, trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: 3-piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-hydroxypropyl(methyl)amino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]-methyl-amino, 3-hydroxypropylamino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, 4-hydroxybutyl(methyl)amino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]-methyl-amino, 4-hydroxybutylamino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino.

25. Hợp chất theo điểm 20, trong đó R_7 là:



trong đó R_{11} được chọn từ dimethylcarbamoyl, 3-(dimethylamino)propyl, 3-(methylamino)propyl, 3-(methylamino)propyl.

26. Hợp chất theo điểm 17, trong đó R_6 là nhóm C_3 - C_6 heterocycloalkylen- Y_2 - R_7 , trong đó nhóm heterocycloalkylen được chọn từ:



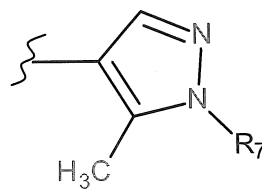
27. Hợp chất theo điểm 26, trong đó R_7 được chọn từ: methyl, metyletyl, tert-butyl, 2-

methylpropyl và phenyl.

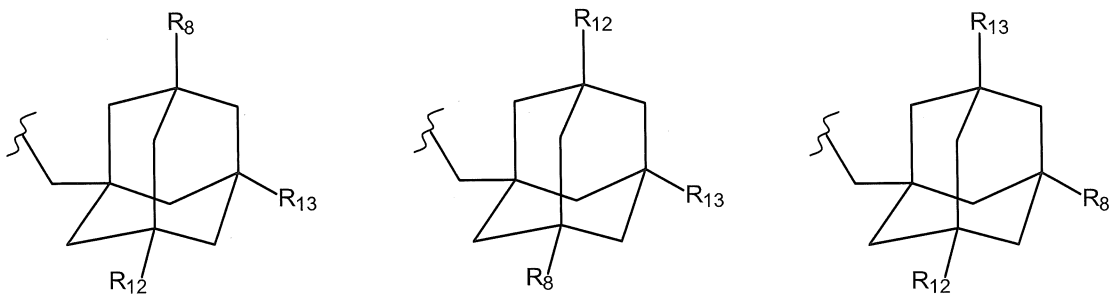
28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó R_7 là phenyl.

29. Hợp chất theo điểm 17 hoặc 18, trong đó R_6 là $-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$ trong đó Y_1 là nhóm metylen.

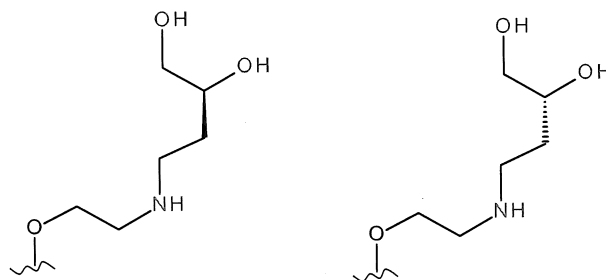
30. Hợp chất theo điểm 17 hoặc 18, trong đó R_6 là:



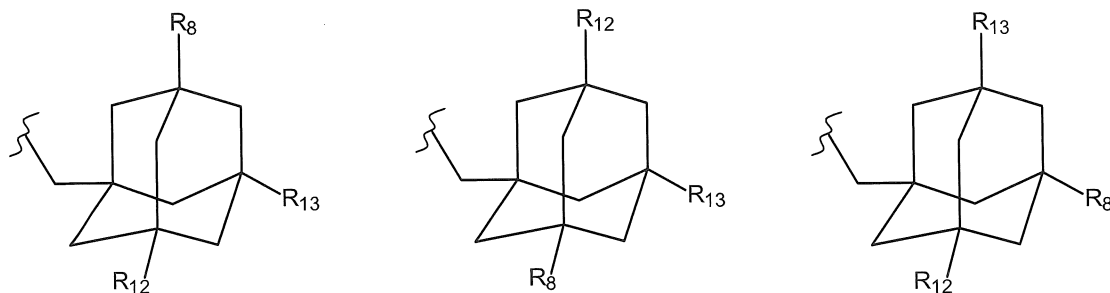
31. Hợp chất theo điểm 30, trong đó R_7 là nhóm được chọn từ:



trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: hydro, 2-(metylamino)etoxy và:



32. Hợp chất theo điểm 30, trong đó R_7 là nhóm được chọn từ:



trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: 2-(dimetylamin)etoxy, 2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 2-[metyl(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 2-(3-hydroxypropylamino)etoxy, 2-(3-metoxypopylamino)etoxy, 2-morpholinoetoxy, 2-(2-carboxyetylamin)etoxy, 2-[(3-hydroxyphenyl)metylamin]etoxy, 2-(metylamin)etoxy, 2-pyrrolidin-1-yletoxy, 2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy, 2-(4-hydroxybutylamin)etoxy, 2-piperazin-1-yletoxy, 2-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]etoxy, 2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy; 2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy; 2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy.

33. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm sau:

- axít 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-hydroxybutyl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamin)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axít 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamin)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axít 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamin)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axít 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamin)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axít 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxy-4-metoxi-butyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamin)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axít 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamin)prop-1-

- ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4,5-dihydroxypentyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3,4-dihydroxybutyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-hydroxypropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 3-[[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]-2-hydroxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxybutyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-[metyl(3-sulfopropyl)amino]prop-1-yny]l]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-({6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-xyclopropylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(dietylamino)etylamino]-4-hydroxy-pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etylamino]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-yny]l]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(4-hydroxy-5-

- piperazin-1-yl-pentyl)amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(metyl)amino)-5-[(2*S*)-3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}-2-metylpropyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[4-Aminobutyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[5-Aminopentyl-[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(trimetylammonio)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-hydroxy-5-(4-metylmorpholin-4-ium-4-yl)pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-trimetyl-amoni,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[6-(trimetylammonio)hexyl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[2-

- hydroxyetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
- 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[5-[carboxymetyl(dimetyl)ammonio]pentyl]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat,
 - 3-[[5-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-[4-carboxy-5-[3-[2-flo-4-[(*E*)-3-oxoprop-1-enyl]phenoxy]propyl]thiazol-2-yl]amino]-2-hydroxy-pentyl]-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimetylamino)metyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-(3-phosphonopropyl)amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-carboxypropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-phosphonopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(3-sulfopropyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-sulfobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-phosphonobutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-({6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl}(4-

carboxybutyl)amino)-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](pent-4-yn-1-yl)amino]-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylaminoprop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[[6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-{metyl[2-(metylaminoprop-1-yn-1-yl]phenoxy]propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[[6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino)-5-[3-(2-flo-4-{3-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[[6-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino)-5-{3-[2-flo-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[5-azidopentyl-[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl]amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylaminoprop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic,

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng.

34. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm sau:

- axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-[1-({3-[2-(dimethylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metylpyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metylpyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-metoxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metylpyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[[6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5-metylpyridazin-3-yl](metyl)amino]-3-(1-{3-(2-[[3*S*]-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-

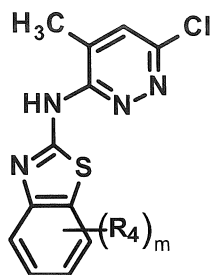
- dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-(2-carboxyetyl-amino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - axit 6-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-3-[1-[[3-[2-[(3-hydroxyphenyl)metyl-amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-3-hydroxypropyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - axit 2-[[6-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-5-metyl-pyridazin-3-yl]-metyl-amino]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng.

35. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34, hoặc muối cộng của nó với bazơ hoặc axit được dụng, kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

36. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 34 cùng với tác nhân chống ung thư được chọn từ các tác nhân gây độc gen, chất gây độc nguyên phân, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và kháng thể.

37. Dược phẩm chứa tổ hợp theo điểm 36 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

38. Hợp chất trung gian tổng hợp là:



trong đó R_4 và m là như được định nghĩa trong công thức chung (I).

39. Hợp chất trung gian tổng hợp theo điểm 38, trong đó R_4 là nguyên tử hydro.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Les Laboratoires Servier và Vernalis (R&D) Limited
 <120> Dẫn xuất 3,6-diamino-pyridazin-3-yl, dược phẩm và tổ hợp chứa
 dẫn xuất này
 <130> XLPAT1
 <160> 5
 <170> Patent phiên bản 3.5
 <210> 1
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

Ala Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp Leu Asn
 1 5 10 15

Ala Gln Tyr

<210> 2
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Ile Glu Gly
 210 215 220

Arg Gly Ile Pro Glu Phe Glu Phe Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val
 225 230 235 240

Val Asp Phe Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser
 245 250 255

Gln Phe Ser Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr
 260 265 270

Glu Ser Glu Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp
 275 280 285

His Leu Ala Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser

290 295 300
 Ser Leu Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala
 305 310 315 320
 Leu Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe
 325 330 335
 Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln
 340 345 350
 Ser Phe Glu Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp
 355 360 365
 Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu
 370 375 380
 Ser Val Asp Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp
 385 390 395 400
 Met Ala Thr Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn
 405 410 415
 Gly Gly Trp Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala
 420 425 430
 Glu Ser Arg Lys Gly Gln Glu Arg
 435 440

 <210> 3
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 3

 Met His His His His His His His His Gly Ala Thr Gly Ser Thr Ala
 1 5 10 15

 Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Thr Gly Ala Ser Gly Ala Ser Thr Gly
 20 25 30

Gly Thr Gly Ala Thr His His His His His His His His Asp Asp Asp
35 40 45

Asp Lys Ser Pro Met Gly Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp
50 55 60

Phe Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe
65 70 75 80

Ser Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser
85 90 95

Glu Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu
100 105 110

Ala Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser Ser Leu
115 120 125

Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg
130 135 140

Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe
165 170 175

Glu Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp Gly Arg
180 185 190

Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val
195 200 205

Asp Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala
210 215 220

Thr Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly
225 230 235 240

Trp Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly
245

<210> 4
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Trp Ala Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Leu Asn Ala Gln Tyr
 20

<210> 5
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Asp Met Arg Pro Glu Ile Trp Ile Ala Gln Glu Leu Arg Arg Ile Gly
1 5 10 15

Asp Glu Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Arg Arg
 20 25