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

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

(11) **1-0021632**

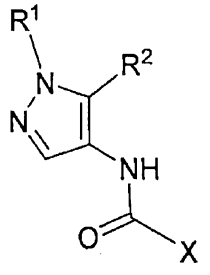
(51)[7] **C07D 405/14**, A61K 31/427, 31/4375, 31/4439, A61P 35/00, C07D 417/14, 471/04, 493/08

(13) **B**

(21) 1-2015-00983
(22) 25.09.2013
(86) PCT/EP2013/069892 25.09.2013
(87) WO2014/048939 03.04.2014
(30) 61/705,791 26.09.2012 US
61/864,882 12.08.2013 US
(45) 25.09.2019 378
(43) 25.09.2015 330
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) BLACKABY, Wesley (GB), BURCH, JASON (CA), HODGES, Alastair James (GB), SHARPE, Andrew (GB), SUN, Minghua (US), WANG, Xiaojing (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL-4-YL-HETEROXYCLYL-CARBOXAMIT ETE VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol-4-yl-heteroxyclyl-carboxamit ete vòng có công thức I, bao gồm các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học, các chất hỗ biến, và muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là ete vòng và X là thiazolyl, pyrazinyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, hữu dụng để ức chế Pim kinaza và để điều trị các chứng rối loạn như bệnh ung thư liên quan đến enzym Pim kinaza. Hợp chất có công thức I được dùng để chẩn đoán in vitro, in situ, và in vivo, để phòng ngừa hoặc điều trị các chứng rối loạn này ở tế bào động vật có vú, hoặc tình trạng bệnh lý kết hợp.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol-4-yl-heteroxyclyl-carboxamit ete vòng để điều trị rối loạn liên quan đến chất ức chế Pim kinaza (Pim-1, Pim-2, và/hoặc Pim-3), do đó, hợp chất này có tác dụng để làm thuốc điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm, cụ thể hơn bằng dược phẩm chứa các hợp chất này, riêng lẻ hoặc dưới dạng kết hợp, để điều trị nhiều dạng bệnh ung thư và chứng rối loạn tăng sinh khác nhau, cũng như hợp chất này dùng để chẩn đoán *in vitro*, *in situ*, và *in vivo* hoặc điều trị tế bào động vật có vú, hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pim kinaza là họ của ba serin và threonin protein kinaza có liên quan mạnh nhất được mã hóa bởi các gen Pim-1, Pim-2, và Pim-3. Các tên gen có nguồn gốc từ cụm từ Proviral Insertion, Moloney, vùng đính gắn thường xuyên đối với virut moloney ở chuột trong đó trình tự chèn vào gây ra biểu hiện quá mức của Pim kinaza và u lympho tế bào T *de novo*, hoặc tăng tốc mạnh mẽ gen tạo u ở mô hình u lympho được dẫn bởi Myc chuyển gen (Cuypers et al. (1984) Cell, vol. 37 (1) các trang 141-50; Selten et al. (1985) EMBO J. vol. 4 (7) các trang 1793-8; van der Lugt et al. (1995) EMBO J. vol. 14 (11) các trang 2536-44; Mikkers et al. (2002) Nature Genetics, vol. 32 (1) các trang 153-9; van Lohuizen et al. (1991) Cell, vol. 65 (5) các trang 737-52). Các thí nghiệm này cho thấy sự hiệp đồng giữa oncogen c-Myc, và gợi ý rằng sự ức chế Pim kinaza có thể có tác dụng điều trị.

Di truyền ở chuột đề xuất rằng việc gây đối kháng Pim kinaza có thể có profin an toàn chấp nhận được; sự bất hoạt Pim 1 -/-; Pim-2 -/-, Pim-3 -/- ở chuột là khả thi mặc dù nhỏ hơn một chút so với cùng lứa kiểu dại (Mikkers et al. (2004) Mol Cell Biol vol. 24 (13) các trang 6104-154). Ba gen này làm phát sinh lên đến sáu dạng đồng đẳng protein bao gồm miền protein kinaza, và rõ ràng là không có miền điều tiết có thể nhận dạng được. Tất cả sáu dạng đồng đẳng là protein kinaza hoạt hóa cơ bản không cần biến đổi sau dịch mã để có hoạt tính, do đó Pim kinaza được điều hòa chủ yếu ở mức phiên mã (Qian et al. (2005) J Biol Chem, vol. 280 (7) các trang 6130-7). Sự biểu hiện pim kinaza được cảm ứng mạnh bởi xytokin và thụ thể yếu tố tăng trưởng và Pim

là đích phiên mã trực tiếp của các protein Stat, bao gồm Stat3 và Stat5. Pim-1, ví dụ, là cần cho tín hiệu tăng sinh Stat3 trung gian qua gp130 (Aksoy et al. (2007) Stem Cells, vol. 25 (12) các trang 2996-3004; Hirano et al. (2000) Oncogene vol. 19 (21) các trang 2548-56; Shirogane et al. (1999) Immunity vol. 11 (6) các trang 709-19).

Pim kinaza thực hiện chức năng trong việc tăng sinh tế bào và các con đường sinh tồn song song với trục tín hiệu PI3k/Akt/mTOR (Hammerman et al. (2005) Blood vol. 105 (11) các trang 4477-83). Thực vậy, một số đích phosphoryl hóa của trục PI3k bao gồm Bad và eIF4E-BP1 là chất điều hòa tăng trưởng tế bào và quá trình chết tế bào theo chương trình và cũng là đích phosphoryl hóa của Pim kinaza (Fox et al. (2003) Genes Dev vol. 17 (15) các trang 1841-54; Macdonald et al. (2006) Cell Biol vol. 7 các trang 1; Aho và cộng sự (2004) FEBS Letters vol. 571 (1-3) các trang 43-9; Tamburini và cộng sự (2009) Blood vol. 114 (8) các trang 1618-27). Pim kinaza có thể tác động đến sự sinh tồn của tế bào do sự phosphoryl hóa của Bad làm tăng hoạt tính Bcl-2 và do đó thúc đẩy sự tồn tại của tế bào. Tương tự như vậy, sự phosphoryl hóa eIF4E-BP1 bởi mTOR hoặc Pim kinaza làm ức chế eIF4E, thúc đẩy việc dịch mã mARN và tăng trưởng tế bào. Ngoài ra, Pim-1 đã được xác nhận bằng thúc đẩy sự tiến triển chu kỳ tế bào thông qua sự phosphoryl hóa CDC25A, p21, và Cdc25C (Mochizuki và cộng sự (1999) J Biol Chemvol. 274 (26) các trang 18659-66; Bachmann và cộng sự (2006) Int J Biochem Cell Biol vol. 38 (3) các trang 430-43; Wang và cộng sự (2002) Biochim Biophys Acta vol. 1593 (1) các trang 45-55.

Pim kinaza thể hiện sự hiệp đồng ở mô hình chuột chuyển gen có các khối u bị dẫn bởi c-Myc và khối u bị dẫn bởi Akt (Verbeek và cộng sự (1991) Mol Cell Biol vol. 11 (2) các trang 1176-9; Allen và cộng sự Oncogene (1997) vol. 15 (10) các trang 1133-41; Hammerman và cộng sự (2005) Blood vol. 105 (11) các trang 4477-83). Pim Kinaza tham gia vào hoạt tính biến đổi của oncogen được xác định bởi bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính (acute myeloid leukemia, AML) bao gồm Flt3-ITD, BCR-abl, và Tel-Jak2. Sự biểu hiện các oncogen này ở tế bào BaF3 dẫn đến điều hòa tăng biểu hiện của Pim-1 và Pim-2, kết quả là phát triển không phụ thuộc IL-3 và ức chế Pim sau đó dẫn đến gây chết tế bào theo chương trình và ngừng tăng trưởng tế bào (Adam và cộng sự (2006) Cancer Research 66 (7):3828-35). Sự biểu hiện quá mức và rối loạn điều hòa pim cũng được lưu ý là sự kiện thường xuyên ở nhiều bệnh ung thư máu, bao gồm bệnh bạch cầu và u bạch huyết (Amson và cộng sự (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86

(22):8857-61); Cohen và cộng sự (2004) Leuk Lymphoma 45 (5):951-5; Hüttmann và cộng sự (2006) Leukemia 20 (10):1774-82) cũng như đa u tủy (Claudio và cộng sự (2002) Blood 100 (6):2175-86. Bệnh đa u tủy (Multiple myeloma, MM) là bệnh ác tính bạch huyết bào B vô tính, đặc trưng bởi sự tích tụ của tế bào tạo kháng thể được biệt hóa cuối cùng ở tủy xương.

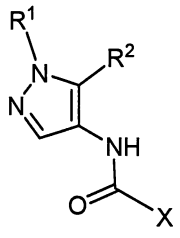
Pim 1 đã cho thấy được biểu hiện quá mức và có liên quan đến sự tiến triển bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Cibull và cộng sự (2006) J Clin Pathol 59 (3):285-8; Dhanasekaran và cộng sự (2001) Nature vol. 412 (6849):822-6). Biểu hiện Pim 1 tăng ở mô hình chuột có tiến triển bệnh (Kim và cộng sự (2002) Proc Natl Acad Sci USA 99 (5):2884-9). Pim-1 đã được báo cáo là mARN được biểu hiện cao quá mức nhất trong tập hợp các mẫu khối u tuyến tiền liệt ở người có chữ ký gen được dẫn bởi c-Myc (Ellwood-Yen và cộng sự (2003) Cancer Cell 4(3):223-38). Pim-3 cũng đã được chỉ ra là bị biểu hiện quá mức và có vai trò chức năng trong bệnh ung thư tuyến tụy và caxinom tế bào gan (Li và cộng sự (2006) Cancer Research 66 (13):6741-7; Fujii và cộng sự (2005) Int J Cancer 114 (2):209-18.

Trong việc điều trị bệnh ung thư và ứng dụng chẩn đoán, Pim kinaza có thể đóng vai trò quan trọng trong chức năng hệ miễn dịch bình thường và việc ức chế Pim có thể là phương pháp điều trị cho một số con đường bệnh lý miễn dịch khác nhau bao gồm sự tạo u (Nawijn et al (2011) Nature Rev. 11:23-34), viêm, tình trạng tự miễn, dị ứng, và ức chế miễn dịch do ghép cơ quan (Aho và cộng sự (2005) Immunology 116 (1):82-8).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

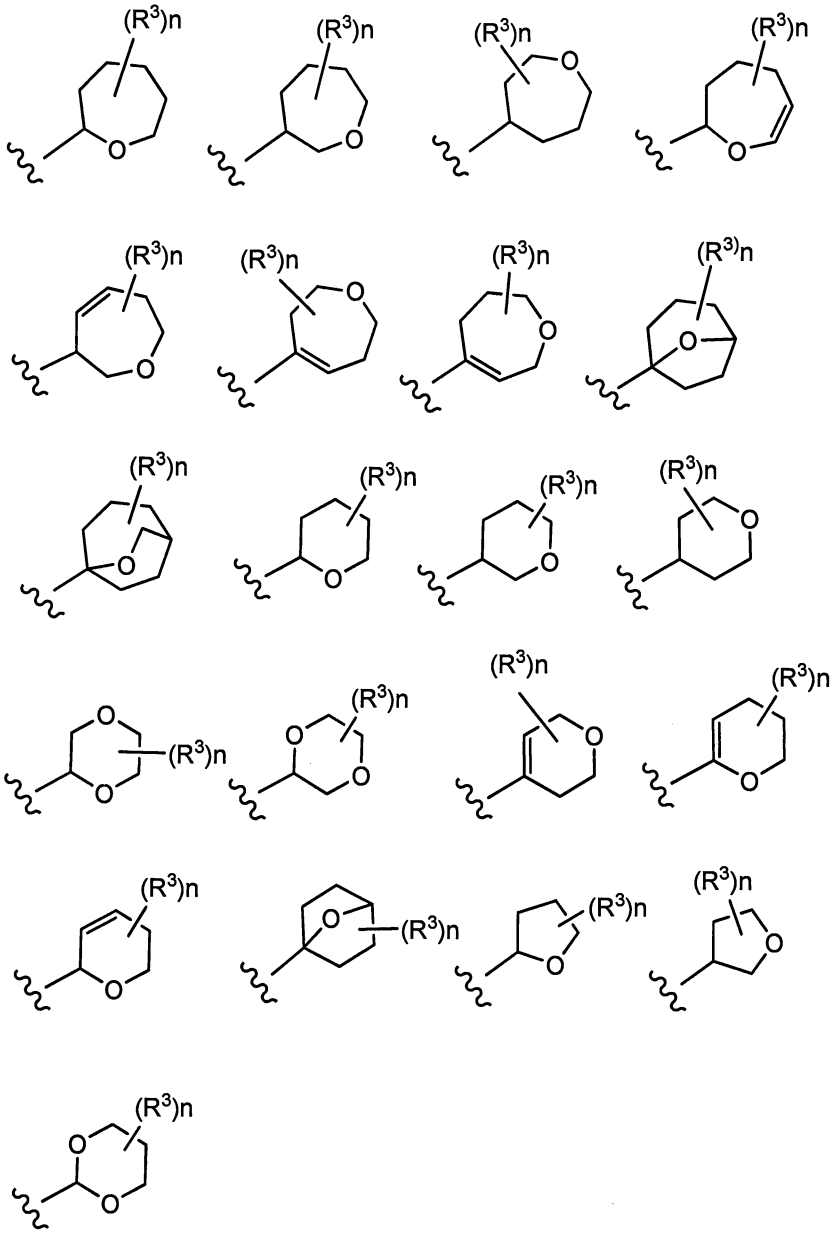
Mục đích của sáng chế đề xuất hợp chất pyrazol-4-yl-heteroxyclyl-carboxamit ete vòng để điều trị các rối loạn liên quan đến chất ức chế Pim kinaza (Pim-1, Pim-2, và/hoặc Pim-3) hợp chất có công thức I.

Hợp chất có công thức I có công thức cấu tạo:



I,

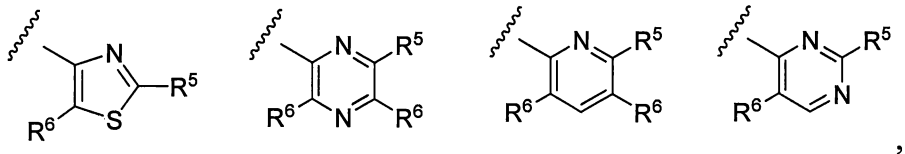
trong đó R^2 được chọn từ các hợp chất có công thức cấu tạo:



,

trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn và đường nét đứt chỉ liên kết đôi tùy ý;

X được chọn từ các hợp chất có công thức cấu tạo:



,

và chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học, các chất hỗ biến, và muối dược dụng của nó. Các phần tử thế khác nhau, bao gồm R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, và X là như được xác định ở đây.

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và chất mang, chất gây trượt, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Dược phẩm có thể còn chứa thêm chất hóa trị.

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I với lượng cho tác dụng để điều trị bệnh hoặc rối loạn cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ bệnh ung thư, rối loạn miễn dịch, bệnh tim mạch, nhiễm virut, viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh, và liên quan đến Pim kinaza. Hợp chất có công thức I được sử dụng cùng chất điều trị bổ sung được chọn từ chất hóa trị, chất kháng viêm, chất điều biến miễn dịch, yếu tố hướng thần kinh, chất để điều trị bệnh tim mạch, chất để điều trị bệnh gan, chất chống virut, chất để điều trị rối loạn máu, chất điều trị bệnh đái tháo đường, và chất điều trị rối loạn thiếu hụt miễn dịch.

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I được dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư, rối loạn miễn dịch, bệnh tim mạch, nhiễm virut, viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh, trong đó thuốc làm trung gian cho Pim kinaza.

Sáng chế bao gồm kit để điều trị tình trạng bệnh liên quan đến Pim kinaza, chứa: a) dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I; và b) tờ rời kèm theo bao gói.

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I để sử dụng làm thuốc, và để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ bệnh ung thư, rối loạn miễn dịch, bệnh tim mạch, nhiễm virut, viêm, rối loạn chức năng chuyển hóa/nội tiết và rối loạn thần kinh, và qua trung gian bởi Pim kinaza.

Sáng chế bao gồm phương pháp điều chế hợp chất có công thức I.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một số phương án của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn nhằm mục đích tham khảo, ví dụ về các phương án được minh họa bằng công thức và công thức cấu tạo kèm theo. Trong khi sáng chế sẽ được mô tả kết hợp với các phương án được liệt kê, cần hiểu rằng chúng không nhằm để giới hạn sáng chế ở các phương án này. Ngược lại, sáng chế bao gồm tất cả các dạng thay đổi, biến đổi và các dạng tương đương được bao gồm trong phạm vi của sáng chế được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra nhiều phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây, có

thể được sử dụng khi thực hành sáng chế. Sáng chế không giới hạn ở các phương pháp và nguyên liệu được mô tả. Trong trường hợp một hoặc nhiều tài liệu, patent và tài liệu tương tự được kết hợp ở đây khác với hoặc mâu thuẫn với đơn này, bao gồm nhưng không giới hạn bởi các thuật ngữ được xác định, sử dụng thuật ngữ, các kỹ thuật được mô tả hoặc tương tự, thì quyền ưu tiên được dành cho sáng chế này. Trừ khi có quy định trái ngược hẳn, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng nghĩa với cách hiểu thông thường bởi một người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Tất cả các công bố, đơn sáng chế, patent và các tài liệu tham khảo khác được nói đến ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Danh pháp được sử dụng trong sáng chế này là dựa vào danh pháp theo hệ thống IUPAC, trừ khi có quy định khác.

Định nghĩa

Khi chỉ ra số phần tử thế, thuật ngữ "một hoặc nhiều" chỉ khoảng từ một nhóm thế đến số nhóm thế nhiều nhất có thể, nghĩa là thay thế một nguyên tử hydro đến thay thế tất cả các nguyên tử hydro bằng nhóm thế. Thuật ngữ "nhóm thế" chỉ nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử thay thế nguyên tử hydro trên phân tử gốc bố mẹ. Thuật ngữ "được thế" chỉ nhóm cụ thể mang một hoặc nhiều nhóm thế. Trong đó nhóm bất kỳ có thể mang nhiều nhóm thế và nhiều nhóm thế có thể có được đề cập, nhóm thế độc lập được chọn và không cần giống nhau. Thuật ngữ "không được thế" nghĩa là nhóm cụ thể không mang nhóm thế. Thuật ngữ "tùy ý được thế" nghĩa là nhóm cụ thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, độc lập được chọn từ nhóm các nhóm thế có thể. Khi chỉ số nhóm thế, thuật ngữ "một hoặc nhiều" nghĩa là từ một nhóm thế đến số nhóm thế nhiều nhất có thể, nghĩa là thay thế một nguyên tử hydro đến thay thế tất cả các nguyên tử hydro bằng nhóm thế.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một, no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến mười hai nguyên tử cacbon (C_1–C_{12}), trong đó gốc alkyl có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, gốc alkyl có từ một đến tám nguyên tử cacbon (C_1–C_8), hoặc từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_1–C_6). Ví dụ về nhóm

alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptyl, 1-octyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylen" như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh no có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon (C_1–C_{12}), trong đó gốc alkylen có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, gốc alkylen có từ một đến tám nguyên tử cacbon (C_1–C_8), hoặc từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_1–C_6). Ví dụ về nhóm alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2CH_2-$), propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) có ít nhất một vị trí chưa no, nghĩa là, liên kết đôi sp^2, carbon-carbon, trong đó gốc alkenyl có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây, và bao gồm gốc có hướng "cis" và "trans", hoặc theo cách khác hướng "E" và "Z". Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylenyl hoặc vinyl ($-CH=CH_2$), allyl ($-CH_2CH=CH_2$), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenylen" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) có ít nhất một vị trí không no, nghĩa là, liên kết đôi sp^2 carbon-carbon, trong đó gốc alkenylen có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây, và bao gồm các gốc có hướng "cis" và "trans", hoặc, hướng "E" và "Z". Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylenylen hoặc vinylen (-CH=CH-), allyl ($-CH_2CH=CH-$), và gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) có ít nhất một vị trí không no, nghĩa là, liên kết ba sp, carbon-carbon, trong đó gốc alkynyl có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl (-C≡CH), propynyl (propargyl, -CH_2C≡CH), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynylen" chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) có ít nhất một vị trí không no, nghĩa là, liên kết ba sp, carbon-carbon, trong đó gốc alkynylen có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynylen (-C≡C-), propynylen (propargylen, -CH_2C≡C-), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "vòng cacbon", "carboxyclyl", "vòng dạng vòng cacbon" và "xycloalkyl" chỉ vòng no hoặc no một phần, không thơm, hóa trị một có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon (C_3–C_{12}) là vòng một vòng hoặc từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon bằng vòng hai vòng. Vòng cacbon hai vòng có từ 7 đến 12 nguyên tử có thể được sắp xếp, ví dụ, là hệ vòng bixyclo [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], và vòng cacbon hai vòng có 9 hoặc 10 nguyên tử vòng có thể được sắp xếp là hệ vòng bixyclo [5,6] hoặc [6,6], hoặc hệ cầu như bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan và bixyclo[3.2.2]nonan. Gốc vòng xoắn cũng được bao gồm trong phạm vi của định nghĩa này. Các ví dụ về vòng cacbon một vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl, xycloоctyl, xyclononyl, xyclodecyl, xycloundecyl, xyclododecyl, và vòng tương tự. Nhóm carboxyclyl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

"Aryl" nghĩa là gốc hydrocacbon thơm, hóa trị một có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon (C_6–C_{20}) thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon đơn của hệ vòng thơm ban đầu. Một số nhóm aryl được thể hiện trong công thức cấu tạo lấy làm ví dụ minh họa là "Ar". Aryl bao gồm gốc hai vòng chứa vòng thơm ngưng tụ với vòng no, không no một phần, hoặc vòng dạng vòng cacbon thơm. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc thu được từ

benzen (phenyl), benzen được thế, naphtalen, anthracen, biphenyl, indenyl, indanyl, 1,2-dihydronaphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, và các gốc tương tự. Nhóm aryl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

"Arylen" nghĩa là gốc hydrocacbon thơm hóa trị hai có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon (C_6–C_{20}) thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi hai nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu. Một số nhóm arylen được thể hiện trong công thức cấu tạo được lấy làm ví dụ minh họa là "Ar". Arylen gồm gốc hai vòng chứa vòng thơm ngưng tụ với vòng no, không no một phần, hoặc vòng dạng vòng cacbon thơm. Các nhóm arylen điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (phenylen), benzen được thế, naphtalen, anthracen, biphenylen, indenylen, indanylen, 1,2-dihydronaphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, và nhóm tương tự. Nhóm arylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "dị vòng," "heteroxyclyl" và "vòng dị vòng" được sử dụng thay thế lẫn nhau và chỉ gốc vòng cacbon no hoặc không no một phần (nghĩa là, có một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba trong vòng) có từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử trong vòng, trong đó ít nhất một nguyên tử vòng là dị nguyên tử được chọn từ nitơ, oxy, phospho và lưu huỳnh, nguyên tử vòng còn lại là C, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả dưới đây. Dị vòng có thể là một vòng có từ 3 đến 7 cạnh trong vòng (2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, O, P, và S) hoặc hai vòng có từ 7 đến 10 cạnh trong vòng (4 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 6 dị nguyên tử được chọn từ N, O, P, và S), ví dụ: hệ vòng hai vòng bixyclo [4,5], [5,5], [5,6], hoặc [6,6]. Dị vòng được mô tả trong Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 đến nay), cụ thể Volumes 13, 14, 16, 19, và 28; và J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heteroxyclyl" cũng bao gồm các gốc trong đó gốc dị vòng được ngưng tụ với vòng no, không no một phần, hoặc vòng cacbon thơm hoặc vòng dị vòng. Các ví dụ về các vòng dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl, pyrolidinyl,

tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinylimidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabixyco[3.1.0]hexanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, azabixyclo[2.2.2]hexanyl, 3H-indolyl quinolizinyl và N-pyridyl ure. Các gốc vòng xoắn cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này. Ví dụ về nhóm dị vòng trong đó 2 nguyên tử trong vòng được thế bằng các gốc oxo (=O) là pyrimidinonyl và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Nhóm dị vòng ở đây tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ gốc thơm hóa trị một của vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh, và chứa hệ vòng ngưng tụ (ít nhất một trong số chúng là thơm) có từ 5 đến 20 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ về nhóm heteroaryl là pyridinyl (bao gồm, ví dụ, 2-hydroxypyridinyl), imidazolyl, imidazopyridinyl, pyrimidinyl (bao gồm, ví dụ, 4-hydroxypyrimidinyl), pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, và furopyridinyl. Nhóm heteroaryl tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

Nhóm dị vòng hoặc heteroaryl có thể là carbon (liên kết carbon), hoặc nitơ (liên kết nitơ) được kết hợp ở vị trí có thể. Để làm ví dụ và không giới hạn ở những ví dụ này, dị vòng hoặc các heteroaryl liên kết cacbon được kết hợp ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrol hoặc tetrahydropyrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của

aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin.

Để làm ví dụ và không giới hạn ở những ví dụ này, dị vòng hoặc heteroaryl liên kết nitơ được kết hợp ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β-carbolin.

Thuật ngữ "điều trị" dùng để chỉ cả điều trị bệnh và biện pháp phòng hoặc ngăn ngừa, trong đó mục đích là ngăn ngừa hoặc làm chậm (làm giảm) rối loạn hoặc thay đổi sinh lý không mong muốn, như phát triển hoặc lan rộng bệnh ung thư. Cho mục đích này của sáng chế, các kết quả lâm sàng mong muốn hoặc có lợi bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm thuyên giảm các triệu chứng, giảm bớt mức độ lan rộng của bệnh, trạng thái ổn định (nghĩa là, không xấu đi) của bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, làm dịu hoặc làm giảm nhẹ tình trạng bệnh và làm thuyên giảm (hoặc là một phần hoặc là hoàn toàn), hoặc là có thể phát hiện được hoặc không phát hiện được. "Điều trị" cũng có thể có nghĩa là kéo dài sự sống so với sự sống sót mong muốn nếu không được điều trị. Những đối tượng cần điều trị bao gồm những đối tượng đã bị tình trạng bệnh hoặc rối loạn này cũng như những đối tượng dễ bị tình trạng bệnh hoặc các rối loạn hoặc đối tượng trong đó tình trạng hoặc rối loạn có thể được ngăn chặn.

Cụm từ "lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế để (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm suy giảm, làm cải thiện tình trạng bệnh, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Trong trường hợp bệnh ung thư, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của thuốc có thể làm giảm một số tế bào ung thư; làm giảm kích thước khối u; ức chế (nghĩa là, làm chậm đến mức nào đó và tốt hơn là ngừng) sự thâm nhiễm tế bào ung thư vào trong các cơ quan ngoại vi; ức chế (nghĩa là, làm chậm đến mức nào đó và tốt hơn là ngừng) sự di căn của khối u; ức chế, đến một mức độ nào đó, sự phát triển của khối u; và/hoặc làm nhẹ bớt đến một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng liên

quan đến bệnh ung thư. Đến mức độ nào đó thuốc có thể ngăn ngừa sự phát triển và/hoặc giết tế bào bệnh ung thư đang tồn tại, nó có thể cản phân bào và/hoặc gây độc tế bào. Để điều trị bệnh ung thư, hiệu quả có thể được xác định, ví dụ, bằng cách đánh giá thời gian tiến triển bệnh (TTP) và/hoặc xác định tỷ lệ đáp ứng (RR).

Thuật ngữ "bệnh ung thư" chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú mà thường được đặc trưng bởi sự tăng trưởng tế bào không được điều hòa. "Khối u" gồm một hoặc nhiều tế bào ung thư. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom, u bạch huyết, u nguyên bào, sacom, và bệnh bạch cầu hoặc bệnh ung thư ác tính dạng bạch huyết. Ví dụ cụ thể hơn về bệnh ung thư này bao gồm bệnh ung thư tế bào vảy (*ví dụ,* bệnh ung thư tế bào vảy biểu mô), bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, caxinom phổi tế bào không nhỏ ("NSCLC"), ung thư tuyến của phổi và caxinom có vảy của phổi, bệnh ung thư màng bụng, ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày hoặc bụng bao gồm ung thư dạ dày-ruột non, bệnh ung thư tuyến tụy, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, ung thư gan, bệnh ung thư bàng quang, ung thư gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, caxinom màng trong tử cung hoặc tử cung, caxinom tuyến nước bọt, ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư tuyến giáp, ung thư gan, caxinom hậu môn, caxinom dương vật, cũng như ung thư đầu và cổ.

"Chất hóa trị" là hợp chất hóa học hữu dụng để điều trị bệnh ung thư, bất kể cơ chế tác động. Các nhóm chất hóa trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, alkaloit từ cây gây độc mọc thẳng, chất kháng sinh gây độc tế bào/kháng khối u, chất ức chế topoisomeraza, kháng thể, chất nhạy sáng, và chất ức chế kinaza. Chất hóa trị bao gồm các hợp chất được sử dụng trong "liệu pháp hướng đích" và hóa trị liệu thông thường. Các ví dụ về chất hóa trị bao gồm: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (flouraxil, 5-flouraxil, CAS No. 51-21-8), gemcitabin (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatin (cis-diamin, dicloplatinum(II), CAS No. 15663-27-1), carboplatin (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomit (4-metyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabixyclo [4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamit, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering

Plough), tamoxifen ((*Z*)-2-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]-*N*,*N*-dimetyletanamin, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), và doxorubixin (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, và rapamyxin.

Các ví dụ khác về chất hóa trị bao gồm: oxaliplatin (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesylat (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (chất ức chế MEK, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (chất ức chế MEK, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (chất ức chế PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (chất ức chế PI3K, Novartis), XL-147 (chất ức chế PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (axit folinic), rapamyxin (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), chất tương tự rapamyxin, chất ức chế mTOR như everolimus, chất ức chế MEK (GDC-0973), chất ức chế Bcl-2 như navitoclax, (ABT-263) hoặc ABT-199), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (không có Cremophor), chế phẩm hạt nano kiến tạo albumin của paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbuxil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamide (TELCYTA®, Telik), thiotepa và xyclosphosphamit (CYTOXAN®, NEOSAR®); alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit và trimetylomelamin; axetogenin (đặc biệt là bullatacin và bullatacinon); camptothecin (bao gồm chất tương tự topotecan dạng tổng hợp); bryostatin; callystatin; CC-1065 (bao gồm chất tương tự dạng tổng hợp adozelesin, carzelesin và bizelesin) của nó; cryptophyxin (cụ thể là cryptophyxin 1 và cryptophyxin 8); dolastatin; duocarmyxin (bao gồm chất tương tự dạng tổng hợp, KW-2189 và CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; mù tạc nitơ như clorambuxil, clornaphazin, clophosphamit, estramustin, ifosfamit, mecloretamin, mecloetamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin,

phenesterin, prednimustin, trofosfamit, mù tạc uraxil; nitrosoure như carmustin, clozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, và ranimnustin; chất kháng sinh như chất kháng sinh enediyn (ví dụ, calicheamixin, calicheamixin gamma1I, calicheamixin omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dynemixin, dynemixin A; bisphosphonat, như clodronat; esperamixin; cũng như nhóm mang màu neocarzinostatin và các nhóm mang màu chất kháng sinh enediyn protein màu), aclacinomysin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, bleomyxin, cactinomyxin, carabixin, carminomyxin, carzinophilin, chromomyxinis, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucin, morpholino-doxorubixin, cyanomorpholino-doxorubixin, 2-pyrolino-doxorubixin và deoxydoxorubixin), epirubixin, esorubixin, idarubixin, nemorubixin, marcellomyxin, các mitomyxin như mitomyxin C, axit mycophenolic, nogalamyxin, olivomyxin, peplomyxin, porfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; các chất chống trao đổi chất như metotrexat và 5-flouraxil (5-FU); chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; chất tương tự pyrimidin như ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; kháng adrenal như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất độn axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolcin; diaziquon; elfornithin; elliptinium axetat; epothilon; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidainin; maytansinoid như maytansin và ansamitoxin; mitoguazon; mitoxantron; mopidanmol; nitraerin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; losoxantron; axit podophylinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; phức PSK® polysacarit (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxan; rhizoxin; sizofiran; spirogermanium; axittenuazonic; triaziquon; 2,2',2"-triclotrietylamin; trichothexen (đặc biệt là độc tố T-2, verracurin A, roridin A và anguidin); uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitoxantron; vincristin; vinorelbin (NAVELBINE®); novantron; teniposit; edatrexat;

daunomyxin; aminopterin; capecitabin (XELODA®, Roche); ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DMFO); retinoit như axit retinoic; và muối dược dụng, các axit và các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa của "chất hóa trị" là: (i) các chất kháng hocmon hoạt động để điều hòa hoặc ức chế hoạt động hocmon trên các khối u như các chất kháng estrogen và các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM), bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm NOLVADEX®; tamoxifen citrat), raloxifen, droloxifen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và FARESTON® (toremifine xitrat); (ii) chất ức chế aromataza làm ức chế enzym aromataza, điều hòa sự sản sinh estrogen ở các tuyến thượng thận, như, ví dụ, 4(5)-imidazol, aminoglutethimit, MEGASE® (megestrol axetat), AROMASIN® (exemestan; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), và ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) các chất kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; cũng như troxacitabin (chất tương tự 1,3-dioxolan nucleosit xytosin); (iv) chất ức chế protein kinaza như chất ức chế MEK (WO 2007/044515); (v) chất ức chế lipit kinaza; (vi) oligonucleotit đối nghĩa, đặc biệt là những chất ức chế sự biểu hiện của các gen trong các con đường tín hiệu liên quan đến sự tăng sinh tế bào bất thường, ví dụ, PKC-alpha, Raf và H-Ras, như oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) các ribozym như các chất ức chế biểu hiện VEGF (ví dụ, ANGIOZYME®) và các chất ức chế biểu hiện HER2; (viii) vắc-xin như vắc-xin liệu pháp gen, ví dụ, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, và VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; chất ức chế topoisomeraza 1 như LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) chất chống tạo mạch như bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); và các muối dược dụng, các axit và các dẫn xuất của bất kỳ chất nào trong số các chất nêu trên.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa "chất hóa trị" là các kháng thể trị liệu như alemtuzumab (CAMPATH®), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), và tositumomab (BEXXAR®, Corixa, GlaxoSmithKline).

Kháng thể đơn dòng được nhân hóa có tiềm năng trị liệu như các chất hóa trị kết hợp với các hợp chất có công thức I theo sáng chế bao gồm: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamixin, inotuzumab ozogamixin, ipilimumab, labetuzumab, lebrikizumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, và visilizumab.

"Chất chuyển hóa" là sản phẩm được tạo ra thông qua sự chuyển hóa trong cơ thể của hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng. Các chất chuyển hóa của hợp chất có thể được xác định sử dụng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực và hoạt tính của chúng được xác định sử dụng các thử nghiệm như các thử nghiệm được mô tả ở đây. Các sản phẩm này ví dụ có thể tạo ra từ quá trình oxy hóa, sự khử, thủy phân, amit hóa, khử amit, este hóa, khử este, phân cắt enzym và tương tự, của hợp chất được sử dụng. Do đó, sáng chế bao gồm các chất chuyển hóa của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất được tạo ra bằng quy trình bao gồm việc cho hợp chất có công thức I theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của nó.

Thuật ngữ "tờ rời kèm theo bao gói" được sử dụng để chỉ tờ rời kèm theo bao gói thường được kèm theo trong các sản phẩm điều trị đóng gói bán trên thị trường, chúng chứa thông tin về chỉ dẫn, sử dụng, liều lượng, cách dùng, chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị này.

Thuật ngữ "không đối xứng" chỉ các phân tử có tính chất không chồng khít lên nhau của cặp ảnh qua gương của nhau, trong khi thuật ngữ "đối xứng" chỉ phân tử có thể chồng khít lên nhau trên cặp ảnh qua gương của chúng.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" chỉ hợp chất có công thức cấu tạo hóa học giống hệt, nhưng khác về sự sắp xếp của các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

"Chất đồng phân không đối quang" chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm bất đối và toàn bộ phân tử không phải là ảnh qua gương của chất kia. Chất đồng phân không đối quang có tính chất vật lý khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các tính chất phổ và tính phản ứng. Các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tách ra bằng quy trình phân tích độ phân giải cao như điện di và sắc ký.

"Chất đồng phân đối ảnh" chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà là các hình ảnh qua gương không chồng khít lên nhau của chất kia.

Các định nghĩa và quy ước hóa học lập thể được sử dụng ở đây nói chung theo S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Hợp chất theo sáng chế có thể có tâm bất đối hoặc các tâm không đối xứng và do đó tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể khác nhau. Dự kiến bằng tất cả các dạng chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân atrop, cũng như các hỗn hợp của chúng như hỗn hợp raxemic, tạo ra một phần của sáng chế. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại dưới dạng hoạt tính quang học, nghĩa là, chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Khi mô tả hợp chất hoạt tính quang học, các tiền tố D và L, hoặc *R* và *S,* được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử về các tâm bất đối của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ dấu hiệu quay ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất, với (-) hoặc 1 nghĩa là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là quay phải. Đối với công thức cấu tạo hóa học đã cho, các chất đồng phân lập thể này là giống hệt nhau trừ khi chúng là ảnh qua gương của chất kia. Chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được đề cập làm chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp của các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 50:50 được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, có thể xảy ra ở nơi mà không có chọn lọc lập thể hoặc tính lập thể đặc hiệu trong phản ứng hoặc quy trình hóa học. Thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quang

học. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra từ hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách bất đối, như sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography, SFC). Việc chỉ định cấu hình ở tâm bất đối trong chất đồng phân đối ảnh được tách ra có thể là thử nghiệm và được mô tả trong Bảng 1 các công thức cấu tạo cho mục đích minh họa, trong khi đợi xác định hóa học lập thể, như dữ liệu tinh thể học tia x.

Thuật ngữ "các chất hỗ biến" hoặc "dạng các chất hỗ biến" chỉ chỉ chất đồng phân cấu trúc của các năng lượng khác nhau mà có thể hoán chuyển nhau thông qua rào cản năng lượng thấp. Ví dụ, proton các chất hỗ biến (cũng được gọi là các chất hỗ biến dị biến proton) bao gồm sự chuyển đổi qua lại thông qua sự di trú của proton, như sự đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Các chất hỗ biến hóa trị bao gồm sự chuyển đổi qua lại bằng cách sắp xếp lại một số electron liên kết.

Thuật ngữ "các muối dược dụng" chỉ các muối không có tính chất sinh học không mong muốn hoặc tính chất mong muốn khác. Các muối dược dụng bao gồm cả muối cộng axit và muối cộng bazơ. Cụm từ "dược dụng" chỉ chất hoặc hợp phần cần phải tương thích về mặt hóa học và/hoặc về mặt độc tố, có thành phần khác chứa chế phẩm, và/hoặc động vật có vú được điều trị bằng các chất hoặc các hợp phần này.

Thuật ngữ "muối cộng axit dược dụng" chỉ muối dược dụng được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit cacbonic, axit phosphoric, và các axit hữu cơ được chọn từ axit béo, vòng béo, thơm, béo thơm, dị vòng, carboxylic, và sulfonic của các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylaxetic, axit metansulfonic "mesylat", axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixyclic.

Thuật ngữ "muối cộng bazơ dược dụng" chỉ các muối dược dụng được tạo ra với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Các ví dụ về các bazơ vô cơ có thể chấp nhận được bao gồm các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và muối nhôm. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ dược dụng không độc bao gồm các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dietylaminoetanol,

trimetamin, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, N-etylpiperidin, và polyamin.

"Solvat" chỉ sự kết hợp hoặc phức của một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất của sáng chế. Các ví dụ về dung môi tạo ra các solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etylaxetat, axit axetic, và etanolamin.

Thuật ngữ "EC_{50}" là nồng độ hữu hiệu bán tối đa" và chỉ nồng độ trong huyết tương của hợp chất cụ thể cần có để tạo ra 50% giá trị tối đa của hiệu quả cụ thể *in vivo*.

Thuật ngữ "Ki" là hằng số ức chế và chỉ ái lực gắn kết tuyệt đối của chất ức chế cụ thể đối với thụ thể. Hằng số này được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh và bằng với nồng độ mà chất ức chế cụ thể sẽ chiếm 50% các thụ thể nếu không có mặt phối tử cạnh tranh (ví dụ, phối tử phóng xạ). Giá trị Ki có thể được biến đổi theo logarit thành giá trị pKi (-log Ki), trong đó giá trị cao hơn chỉ hoạt lực lớn hơn theo cấp số mũ.

Thuật ngữ "IC_{50}" là nồng độ ức chế bán tối đa và chỉ nồng độ của hợp chất cụ thể cần có để ức chế 50% quá trình sinh học *in vitro*. Giá trị IC_{50} có thể được biến đổi theo logarit thành giá trị pIC_{50} (-log IC_{50}), trong đó giá trị cao hơn chỉ hoạt lực lớn hơn theo cấp số mũ. Giá trị IC_{50} không phải là giá trị tuyệt đối mà phụ thuộc vào các điều kiện thử nghiệm, ví dụ, nồng độ được sử dụng, và có thể được biến đổi thành hằng số ức chế tuyệt đối (Ki) bằng cách sử dụng đẳng thức Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099).

Thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế," và "các hợp chất theo sáng chế" và "các hợp chất có công thức I" bao gồm hợp chất có công thức I và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các chất hỗ biến, solvat, chất chuyển hóa, và muối dược dụng và tiền dược chất của nó.

Công thức và hợp chất bất kỳ được nêu ở đây, bao gồm hợp chất có công thức I, cũng được dự định là các hydrat, các solvat, và các dạng đa hình của hợp chất này, và các hỗn hợp của chúng.

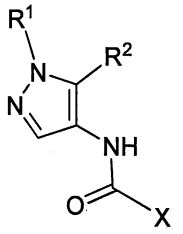
Công thức hoặc công thức cấu tạo bất kỳ được nêu ở đây, bao gồm các hợp chất có công thức I, cũng được dự định thể hiện dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có các công thức cấu tạo được minh họa bởi các công thức được nêu ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như, nhưng không giới hạn ở 2H (đoteri, D), 3H (triti), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, và 125I. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các chất phóng xạ như 3H, 13C, và 14C được kết hợp vào đó. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa, các nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật phát hiện hoặc chụp hình, như chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography-PET) hoặc chụp cắt lớp bằng máy tính phát xạ photon đơn (single-photon emission computed tomography-SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố trong mô của dược chất hoặc cơ chất, hoặc ở những bệnh nhân điều trị phóng xạ. Hợp chất trị liệu được đánh dấu đoteri hoặc được thế đoteri theo sáng chế có thể có cá tính chất DMPK (chuyển hóa dược chất và dược động học) cải thiện liên quan đến sự phân bố, chuyển hóa, và bài tiết (ADME). Việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đoteri có thể đem lại một số lợi ích trị liệu nhất định do tính ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, tăng chu kỳ bán hủy *in vivo* hoặc giảm nhu cầu liều lượng. Hợp chất đánh dấu 18F có thể hữu ích cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế này và các tiền dược chất của nó thường có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và quy trình điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị đã có sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Hơn nữa, việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn, cụ thể là đoteri (tức là, 2H hoặc D) có thể đạt được một số lợi ích trị liệu nhất định do tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, gia tăng thời gian bán rã *in vivo* hoặc giảm nhu cầu liều lượng hoặc cải thiện chỉ số trị liệu. Cần hiểu rằng đoteri trong ngữ cảnh này được coi là phần tử thế trong hợp chất có công thức (I). Nồng độ của chất đồng vị nặng hơn như vậy, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế này, nguyên tử bất kỳ không được ký hiệu cụ thể làm chất đồng vị cụ thể có

nghĩa là tượng trưng cho chất đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi một vị trí được ký hiệu cụ thể là "H" hoặc "hydro", vị trí đó được hiểu là có hydro ở chế phẩm đồng vị phổ biến trong tự nhiên của nó. Do đó, trong hợp chất theo sáng chế này, nguyên tử bất kỳ được ký hiệu cụ thể là đơteri (D) có nghĩa là tượng trưng cho đơteri.

Hợp chất pyrazol-4-yl-heteroxyclyl-carboxamit ete vòng

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol-4-yl-heteroxyclyl-carboxamit ete vòng có công thức I, bao gồm công thức Ia-i, và dược phẩm của nó, mà có tác dụng hữu ích trong việc điều trị bệnh, tình trạng bệnh và/hoặc các chứng rối loạn được điều biến bởi Pim kinaza.

Các hợp chất có công thức I:

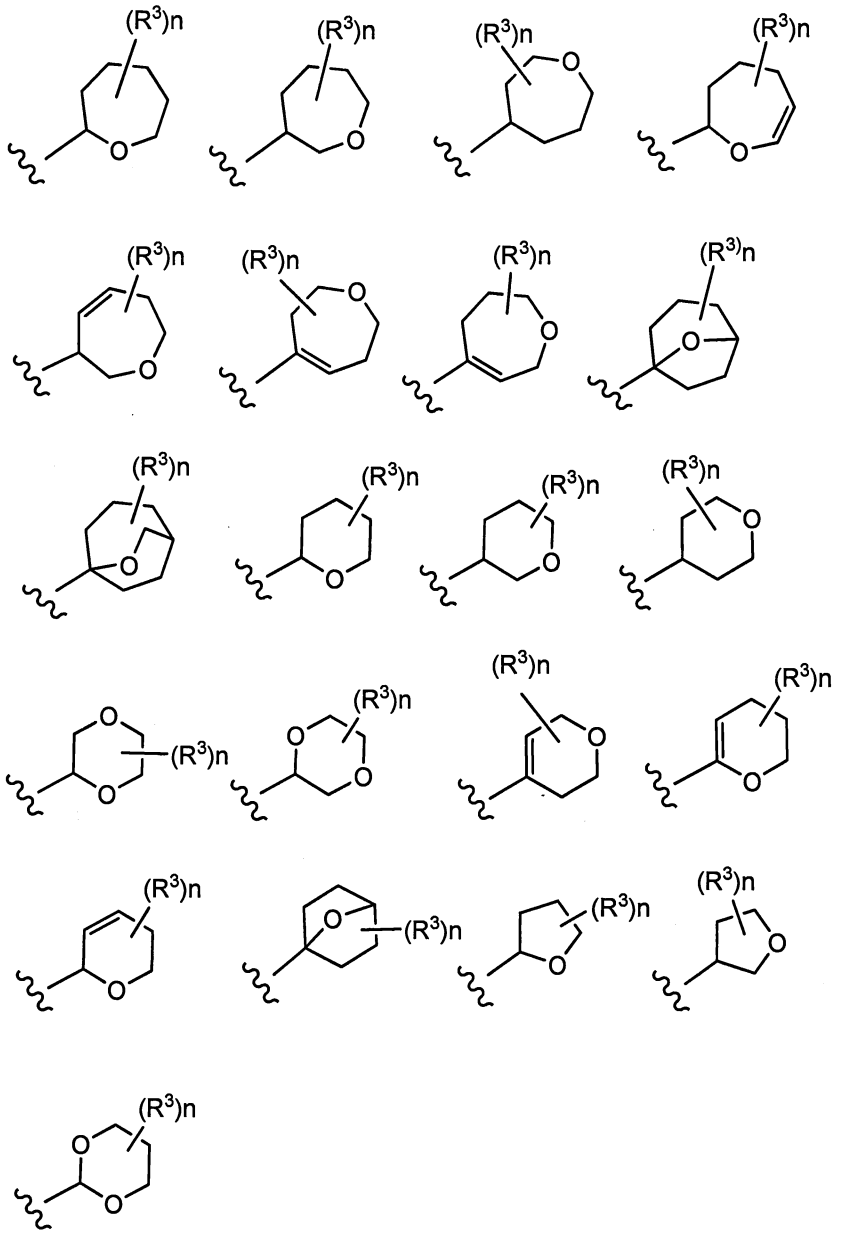


I

và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các chất hỗ biến, hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ H, C_1–C_{12} alkyl, C_2–C_{12} alkenyl, C_2–C_{12} alkynyl, C_6–C_{20} aryl, C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_1–C_{20} heteroaryl, và –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl);

R^2 được chọn từ các hợp chất có công thức cấu tạo:



trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn;

R^3 độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)_2$, $=CH_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COCH_2NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CHF_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, –

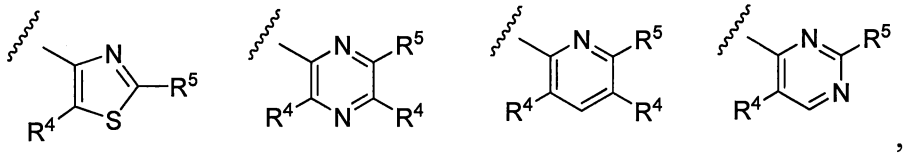
$NHC(O)OCH_2Cl_3$, $-NHC(O)OC_6H_5$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, =O, –OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidinyl, azepanyl, oxetanyl, oxetan-3-ylmetylamino, (3-metyloxetan-3-yl)metylamino, pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, (piperidin-4-yl)etyl), pyranyl, (piperidin-4-ylmetyl), morpholinometyl, và morpholino;

hoặc trong đó hai nhóm R^3 sinh đôi tạo ra vòng spiro được chọn từ vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyrolidinyl, azetidinyl, azepanyl, oxetanyl, pyrolidinyl, piperazinyl, hoặc vòng piperidinyl, trong đó vòng spiro này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ –F, –OH, =O, $-CH_3$, $-NH_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, và $-CF_3$;

hoặc trong đó hai nhóm R^3 lân cận tạo ra vòng ngưng tụ heteroxyclyl 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng ngưng tụ heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ –F, –OH, =O, $-CH_3$, $-NH_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, và $-CF_3$;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

X được chọn từ các công thức cấu tạo:



,

trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn;

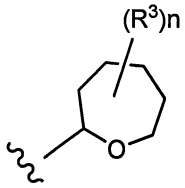
R^4 độc lập là H, F, $-CH_3$, hoặc $-NH_2$; và

R^5 được chọn từ H, Cl, Br, C_1–C_{12} alkyl, –O–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_3–C_{12} carboxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_2–C_8 alkenylen)–(C_3–C_{12} carboxyclyl), –(C_2–C_8 alkenylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), C_6–C_{20} aryl, –(C_6–C_{20} arylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_6–C_{20} arylen)–(C_6–C_{20} arylen), –(C_6–C_{20} arylen)–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_6–C_{20} arylen)–O–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_6–C_{20} arylen)–O–(C_1–C_{12} alkyl), C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_1–C_{20} heteroaryl, –(C_1–C_{20} heteroaryl)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), và –(C_1–C_{20} heteroaryl)–(C_1–C_{12} alkyl); trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen,

carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-C(CH_2OH)_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, =O, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidinyl, azepanyl, oxetanyl, phenyl, pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, (piperidin-4-yl)etyl), pyranyl, (piperidin-4-ylmetyl), morpholinometyl, và morpholino.

Các phương án được lấy làm ví dụ minh họa của các hợp chất có công thức I bao gồm, trong đó R^1 là H, C_1–C_{12} alkyl bao gồm $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, và $-CH_2CF_3$, C_3–C_{12} carboxyclyl, hoặc –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl) bao gồm oxetan-3-ylmetyl.

Các phương án được lấy làm ví dụ minh họa về hợp chất có công thức I bao gồm, trong đó R^2 có công thức cấu tạo:

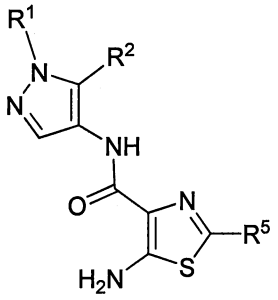


Các phương án được lấy làm ví dụ minh họa về hợp chất có công thức I bao gồm, trong đó R^3 độc lập được chọn từ F, Cl, –OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CHF_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-CH_2NHCH_3$, và $-OCH_3$; và n bằng 1, 2, hoặc 3.

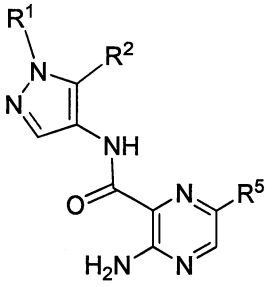
Các phương án được lấy làm ví dụ minh họa về hợp chất có công thức I bao gồm, trong đó R^4 là $-NH_2$.

Các phương án được lấy làm ví dụ minh họa về hợp chất có công thức I bao gồm, trong đó R^5 là C_6–C_{20} aryl bao gồm phenyl được thế bằng một hoặc nhiều F.

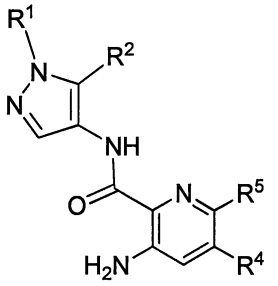
Các phương án được lấy làm ví dụ minh họa về hợp chất có công thức I bao gồm công thức cấu tạo của hợp chất có công thức Ia-d:



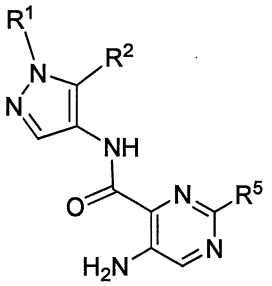
Ia



Ib



Ic



Id.

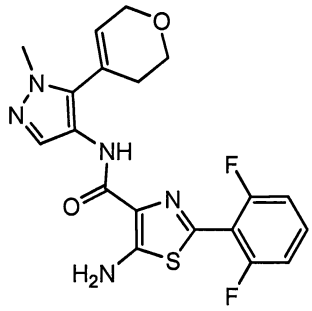
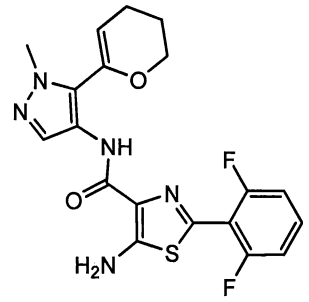
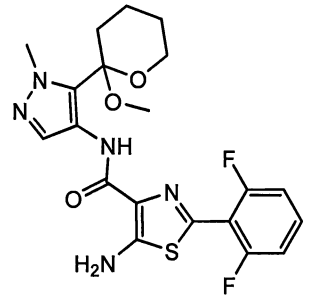
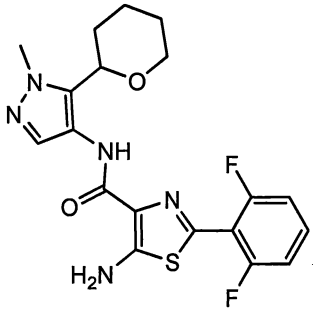
Đánh giá sinh học

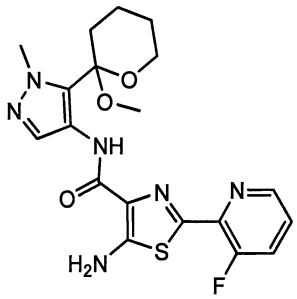
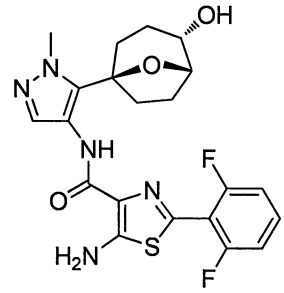
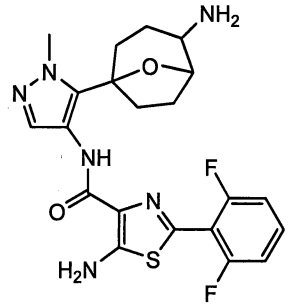
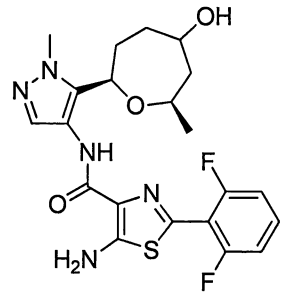
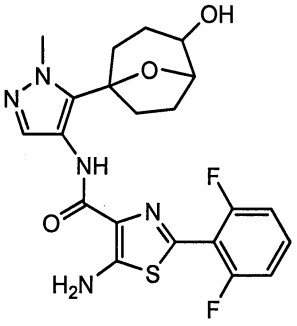
Việc xác định hoạt tính Pim kinaza của hợp chất có công thức I là có thể thực hiện bằng một số phương pháp phát hiện trực tiếp và gián tiếp. Một số hợp chất được lấy làm ví dụ minh họa được mô tả ở đây được thử nghiệm về hoạt tính liên kết Pim kinaza của chúng, bao gồm các dạng Pim-1, Pim-2, và Pim-3, (Ví dụ 901) và hoạt tính *in vitro* chống lại tế bào khối u (Ví dụ 902). Một số hợp chất nhất định được dùng làm ví dụ minh họa theo sáng chế có giá trị IC_{50} có hoạt tính gắn kết Pim nhỏ hơn khoảng 1 micromol (μM). Một số hợp chất theo sáng chế có giá trị EC_{50} hoạt tính dựa vào tế bào khối u nhỏ hơn khoảng 1 micromol (μM), ví dụ chống lại dòng tế bào BaF3, dòng tế bào pro-B phụ thuộc interleukin-3 ở chuột, có tác dụng dùng làm làm hệ mô hình để đánh giá mức độ hiệu nghiệm và tín hiệu xuôi chiều của kinaza oncogen ("các tế bào Ba/F3 và việc sử dụng chúng trong việc phát hiện thuốc kinaza", Warmuth, M, et al, (January 2007) Current Opinion in Oncology, Vol 19(l):55-60), và chống lại MM1.S, dòng tế bào đa u tủy, có tác dụng dùng làm hệ mô hình để đánh giá hiệu lực của các chất ức chế Pim trong việc điều trị bệnh nhân đa u tủy (Greenstein et al (2003) Exper. Hematol. 31(4):271-282). Hợp chất có công thức I có $Ki/IC_{50}/EC_{50}$ nhỏ hơn 1μM trong thử nghiệm được mô tả trong các Ví dụ 901 và 902, có thể có tác dụng dùng làm chất ức chế Pim kinaza (Pim-1, Pim-2 và/hoặc Pim-3).

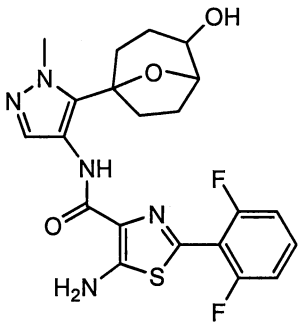
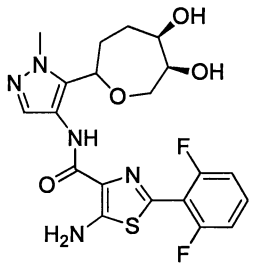
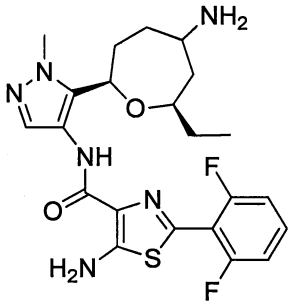
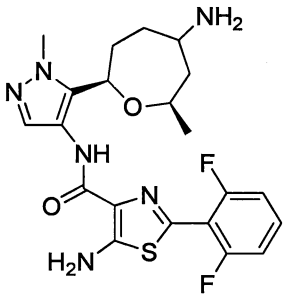
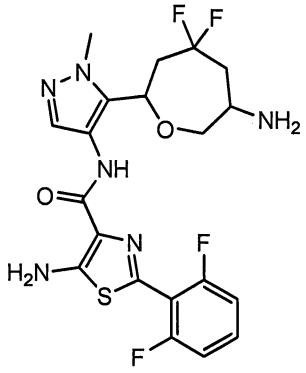
hERG (gen liên quan đến *Ether-à-go-go-* của người) là gen (*KCNH2*) mã hóa cho protein đã biết là $K_v11.1$, cấu trúc siêu phân tử alpha của kênh ion kali. Kênh ion này (đôi khi đơn giản được ký hiệu là 'hERG') được biết đến nhiều nhất về sự đóng góp của nó đối với hoạt động điện của tim điều phối nhịp đập của tim (nghĩa là, kênh hERG gián tiếp tái phân cực dòng điện I_{Kr} trong thế hoạt động tim). Khi khả năng của kênh này dẫn dòng điện đi qua màng tế bào bị ngăn chặn hoặc bị hao mòn, bằng cách sử dụng thuốc hoặc bằng đột biến hiếm ở một số họ (Hedley PL và cộng sự (2009) Human Mutation 30 (11): 1486-511), nó có thể tạo ra rối loạn gây tử vong được gọi là hội chứng QT kéo dài; một số thuốc thành công về phương diện lâm sàng trên thị trường có xu hướng ức chế hERG, và gây ra nguy cơ đột tử đồng thời, như là tác dụng phụ, các thuốc này làm ức chế hERG, kháng đích quan trọng phải được tránh khi phát triển thuốc (Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006) Nature 440(7083): 463-9). hERG cũng được kết hợp với việc điều biến chức năng của một số tế bào của hệ thần kinh (Chiesa N et al (June 1997) J. Physiol. (Lond.). 501 (Pt 2) (2): 313-8; Overholt JL, et al (2000) Adv. Exp. Med. Biol. 475: 241-8) và cùng việc thiết lập và duy trì các đặc tính giống như ung thư ở các tế bào bệnh bạch cầu. Các thử nghiệm hERG được tiến hành theo Ví dụ 903.

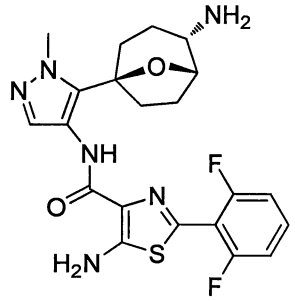
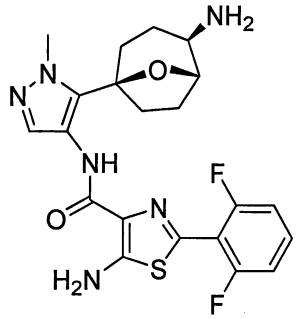
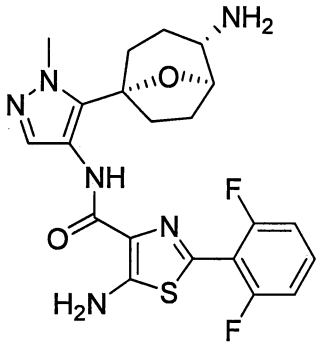
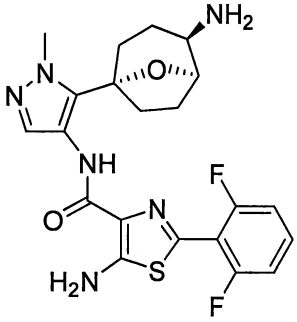
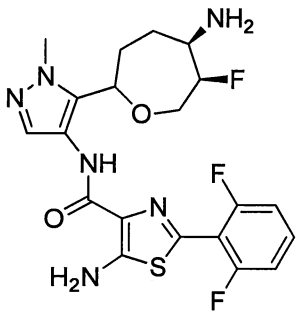
Hợp chất có công thức I được lấy làm ví dụ minh họa trong bảng 1a, 1b, và 1c đã được tạo ra, được biệt hóa và được thử nghiệm đối với việc ức chế Pim kinaza theo các phương pháp của sáng chế, và có công thức cấu tạo và tên tương ứng sau ChemBioDraw Ultra, Version 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Một số hợp chất có nguyên tử bất đối trong bảng 1 đã không được mô tả đầy đủ về mặt hóa lập thể. Nhiệm vụ thăm dò về hóa học lập thể hoặc mối quan hệ hóa lập thể với các nhóm khác có thể được mô tả trong công thức cấu tạo này. Ý nghĩa của việc tách chất đồng phân lập thể và dữ liệu đặc trưng được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

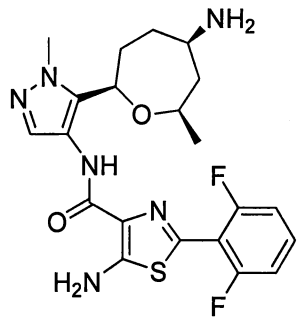
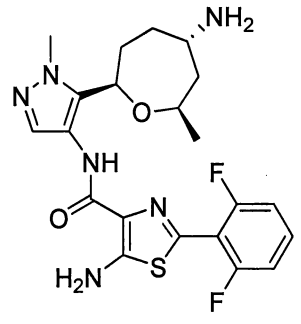
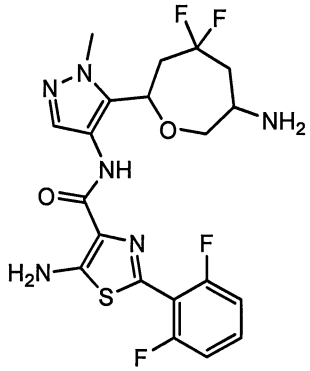
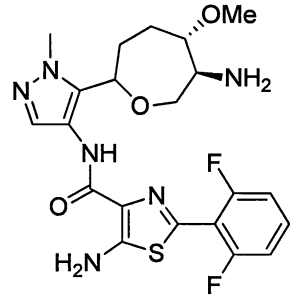
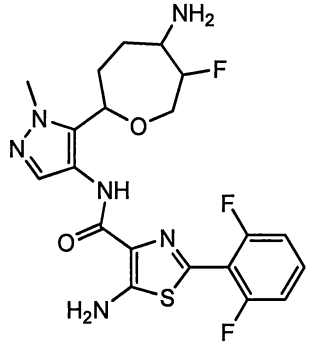
Bảng 1a.

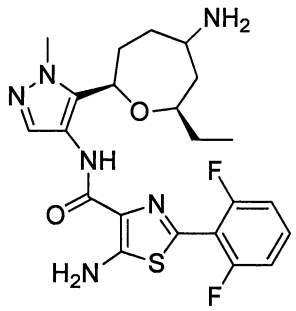
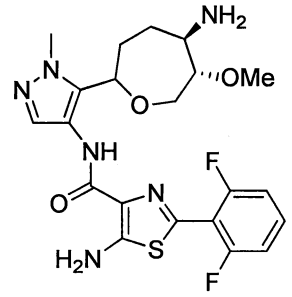
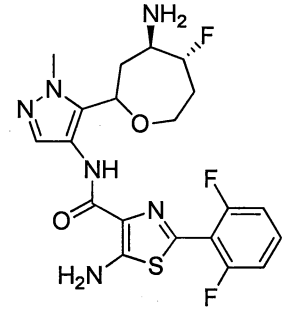
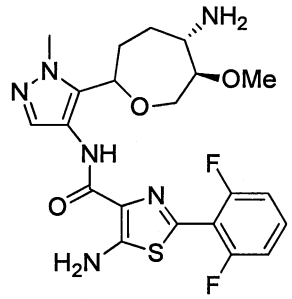
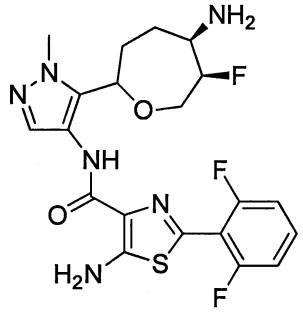
Số	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	PIM1 LC3K (KI) uM
101		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000485
102		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000408
103		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-metoxytetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000209
104		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(1-metyl-5-tetrahydropyran-2-yl-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000424

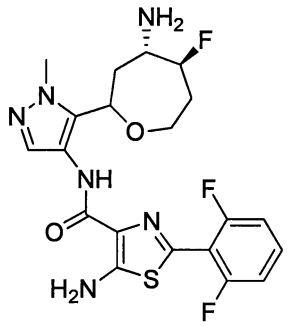
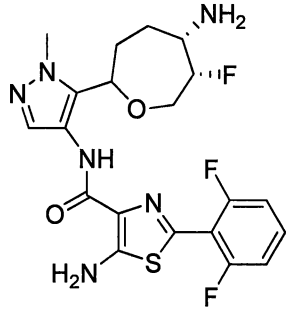
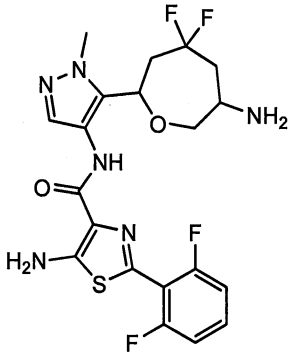
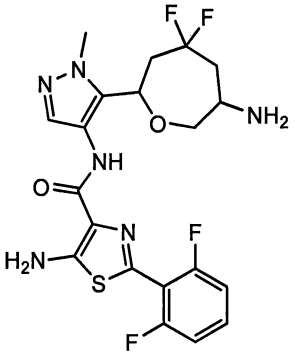
105		5-amino-2-(3-flo-2-pyridyl)-N-[5-(2-metoxytetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000118
106		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((1S,4S,5S)-4-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000032
107		5-amino-N-[5-(2-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000008
108		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2R,7R)-5-hydroxy-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000049
109		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000034

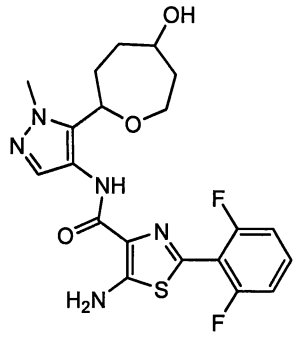
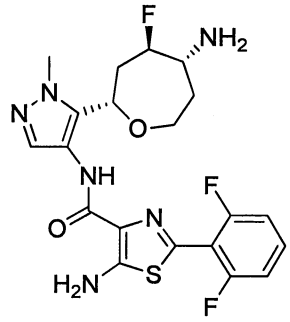
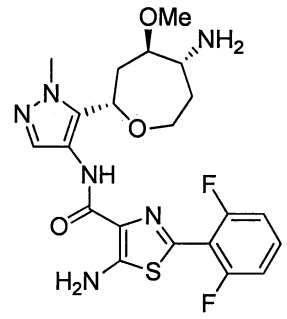
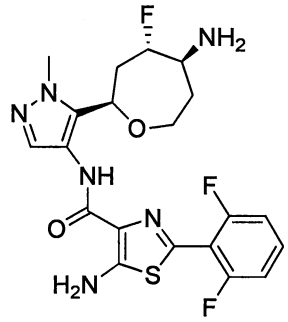
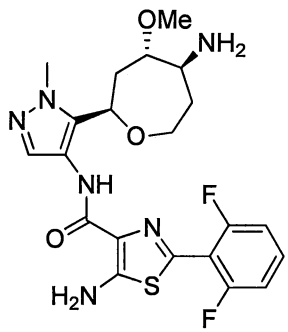
110		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000017
111		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((5R,6S)-5,6-dihydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000425
112		5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-etyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000502
113		5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000019
114		5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000032

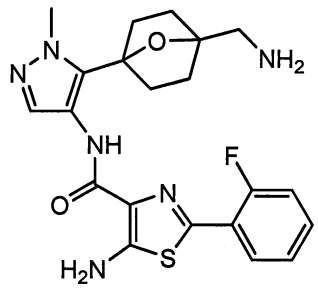
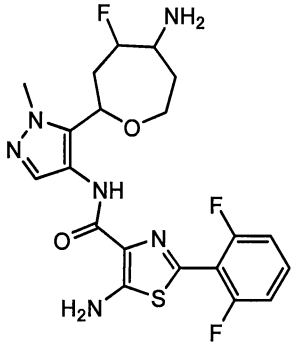
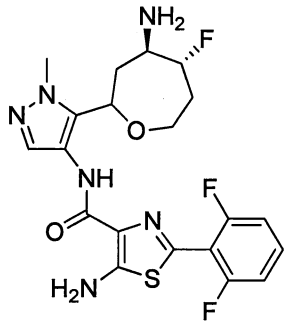
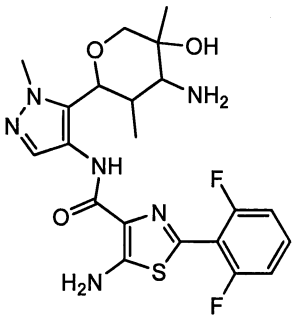
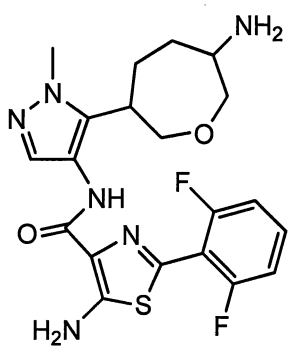
115		5-amino-N-(5-((1S,4S,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000006
116		5-amino-N-(5-((1S,4R,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000072
117		5-amino-N-(5-((1R,4S,5R)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000002
118		5-amino-N-(5-((1R,4R,5R)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000009
119		5-amino-N-(5-((5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000021

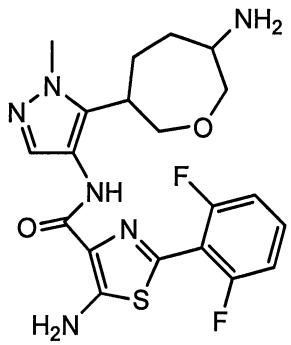
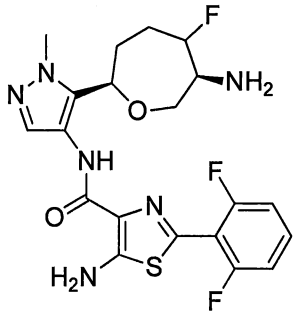
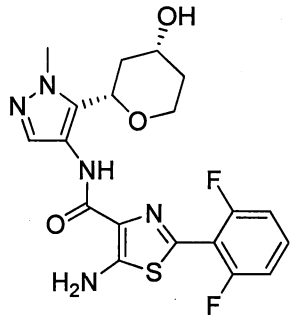
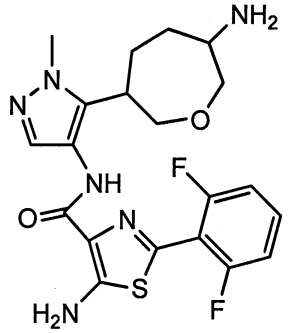
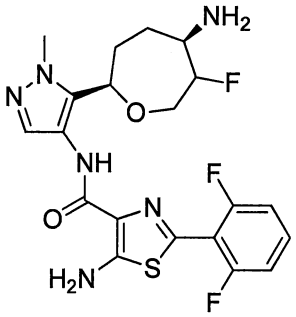
120		5-amino-N-(5-((2R,5R,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000081
121		5-amino-N-(5-((2R,5S,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000003
122		5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000014
123		5-amino-N-(5-((5S,6S)-6-amino-5-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000125
124		5-amino-N-[5-(5-amino-6-flo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000015

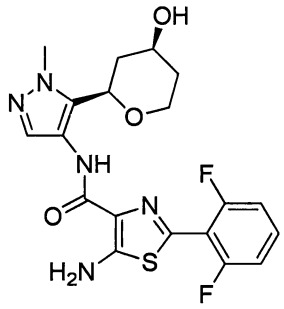
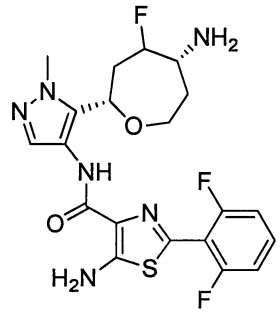
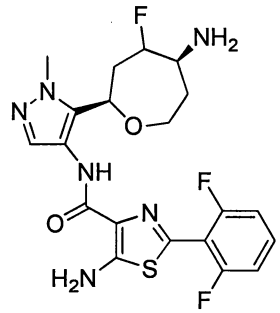
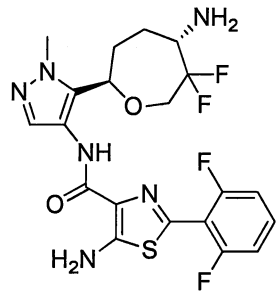
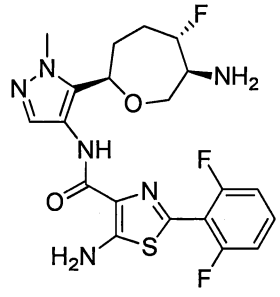
125		5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-etyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,0035
126		5-amino-N-(5-((5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000026
127		5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000112
128		5-amino-N-(5-((5S,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000476
129		5-amino-N-(5-((5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000006

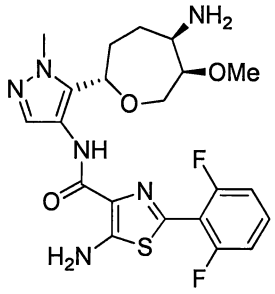
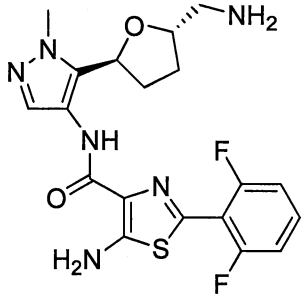
130		5-amino-N-(5-((4S,5S)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000358
131		5-amino-N-(5-((5S,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00027
132		5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000014
133		5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000076

134		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(5-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000054
135		5-amino-N-[5-(5-amino-4-flo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00001
136		5-amino-N-(5-((2S,4R,5R)-5-amino-4-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000057
137		5-amino-N-(5-((2R,4S,5S)-5-amino-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000099
138		5-amino-N-(5-((2R,4S,5S)-5-amino-4-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00187

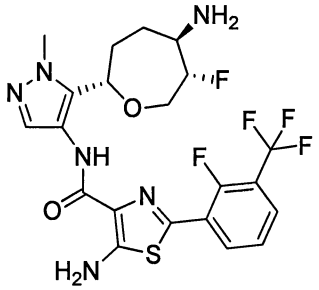
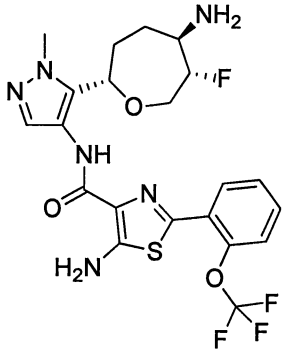
139		5-amino-N-[5-[1-(aminometyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000053
140		5-amino-N-(5-(5-amino-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000469
141		5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00007
142		5-amino-N-[5-(4-amino-5-hydroxy-3,5-dimetyl-tetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000441
143		5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000194

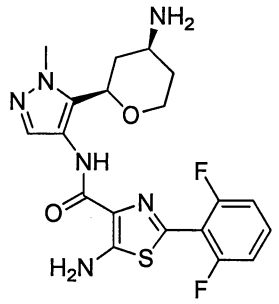
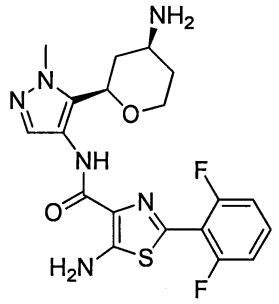
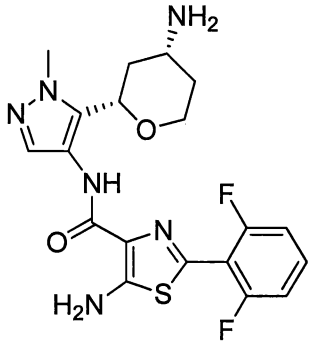
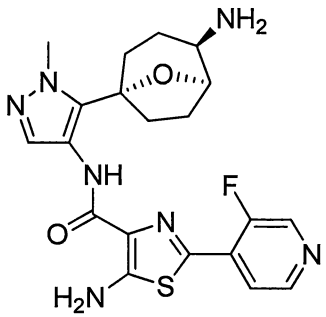
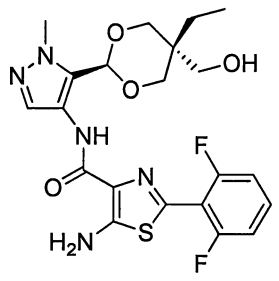
144		5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00145
145		5-amino-*N*-[5-[6-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000351
146		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2S,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000095
147		5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000141
148		5-amino-*N*-[5-[5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000079

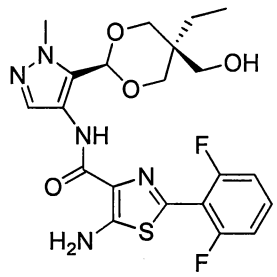
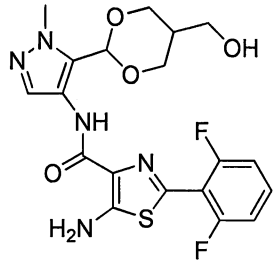
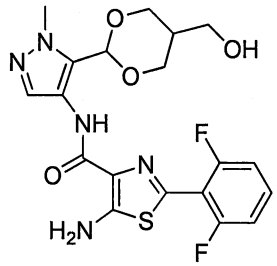
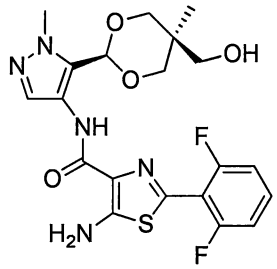
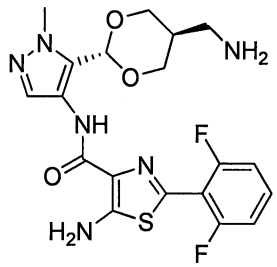
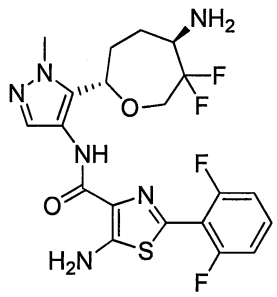
149		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2R,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000174
150		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*)-5-amino-4-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000105
151		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*)-5-amino-4-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000068
152		5-amino-*N*-[5-[(5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000031
153		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000114

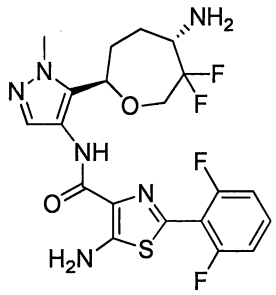
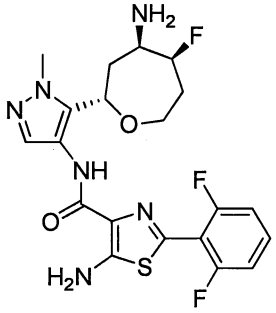
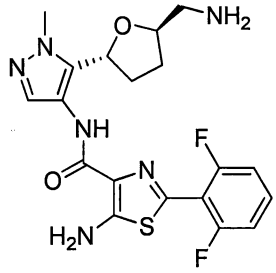
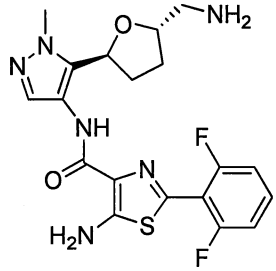
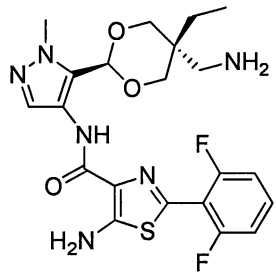
154		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,0000080
155		5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000104

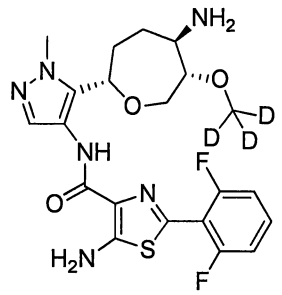
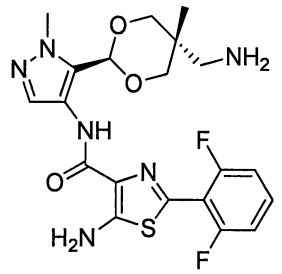
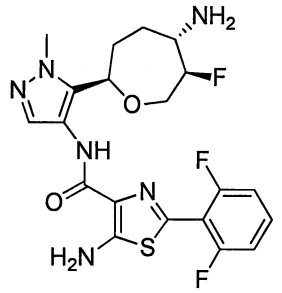
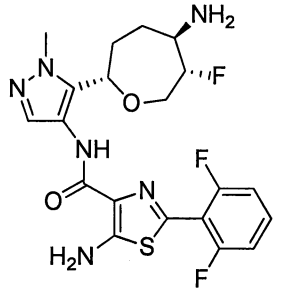
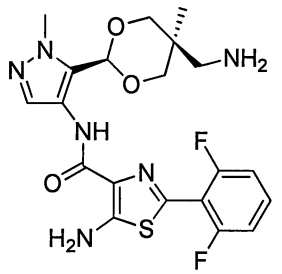
Bảng 1b.

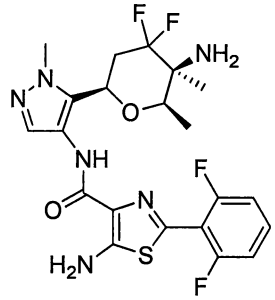
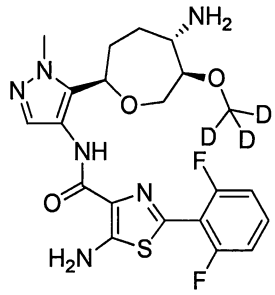
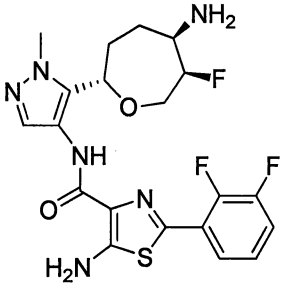
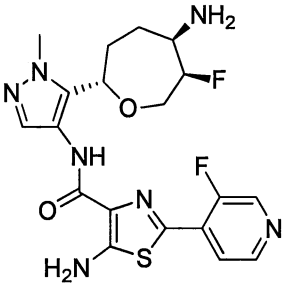
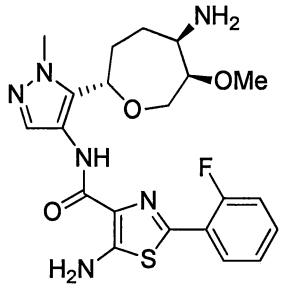
Số	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	PIM1 LC3K (KI) μM
156		5-amino-N-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000107
157		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000965

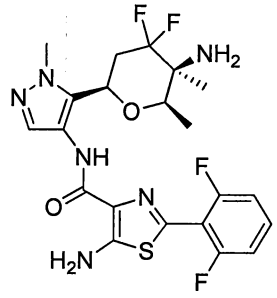
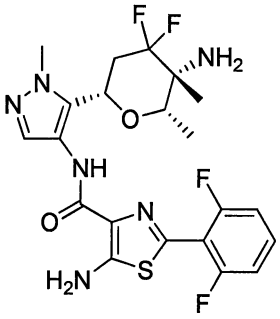
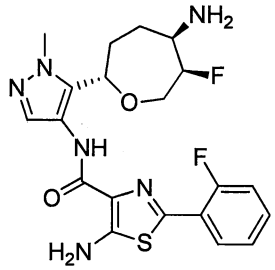
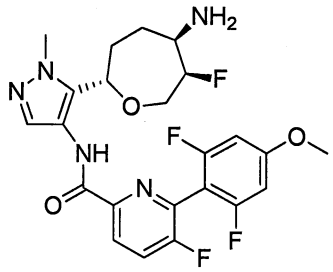
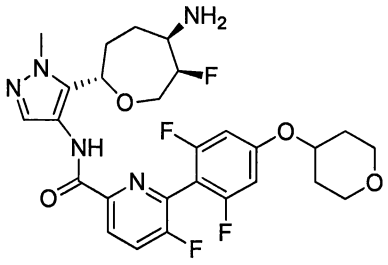
158		Amino-*N*-[5-[4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000032
159		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,4*S*)-4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000019
160		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,4*R*)-4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000248
161		5-amino-*N*-[5-[2-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-4-carboxamit	0,000013
162		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-etyl-5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000025

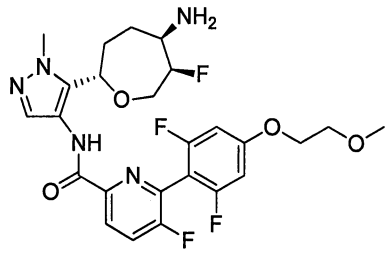
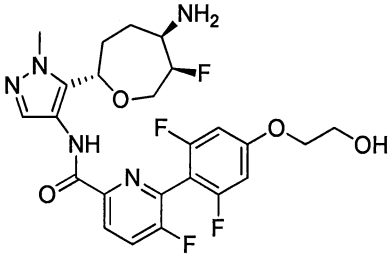
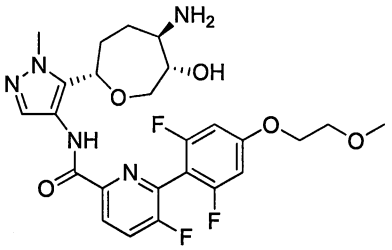
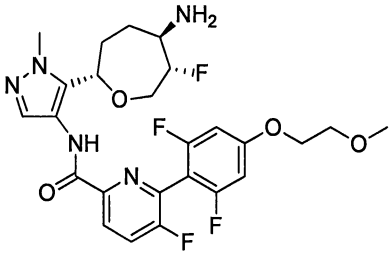
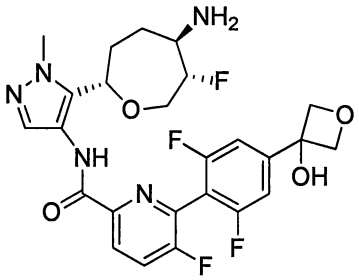
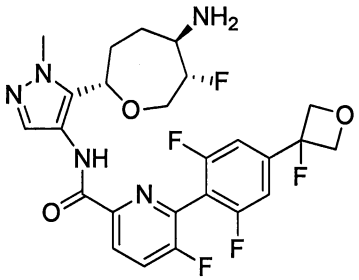
163		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-etyl-5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,00126
164		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000105
165		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000647
166		5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-(hydroxymetyl)- 5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000514
167		5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000029
168		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*)-5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000013

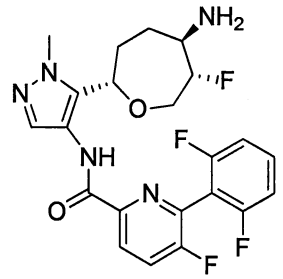
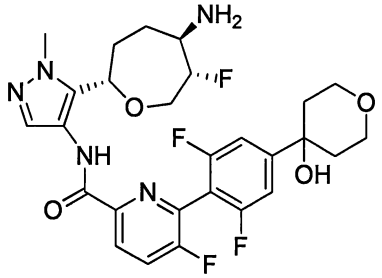
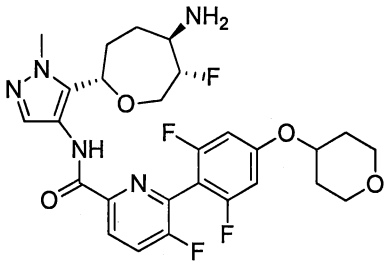
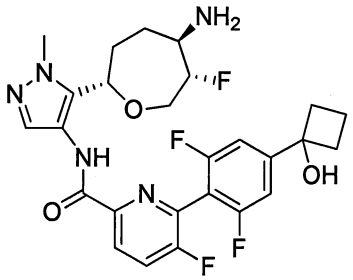
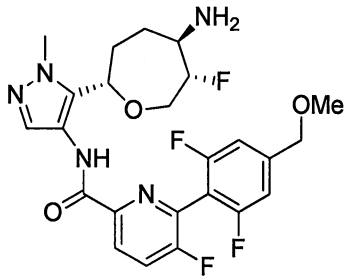
169		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*)-5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000341
170		5-amino-*N*-[5-[4-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000126
171		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*R*)-5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000027
172		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*S*)-5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00015
173		5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-5-etyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000015

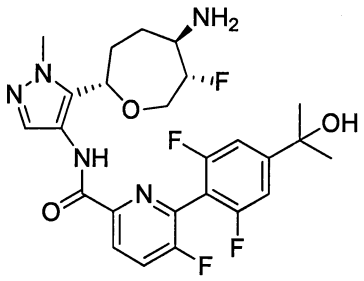
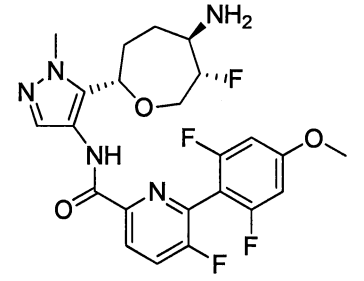
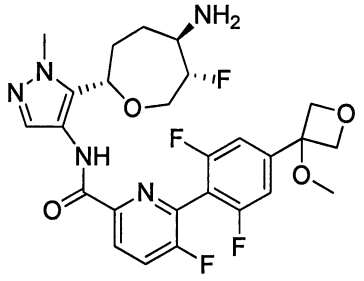
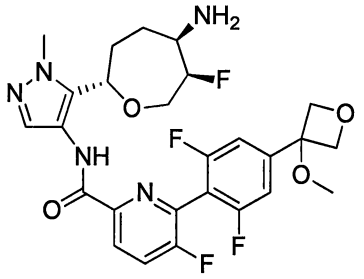
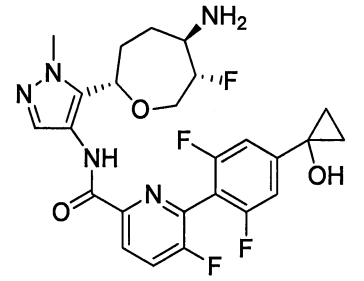
174		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-(tridoteri metoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000135
175		5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000036
176		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000595
177		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000003 42
178		5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000155

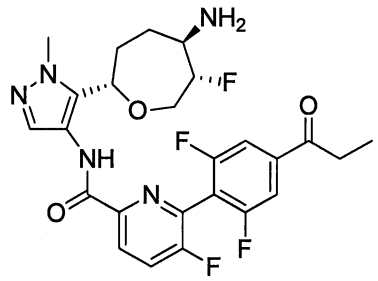
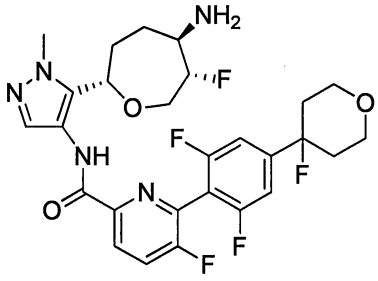
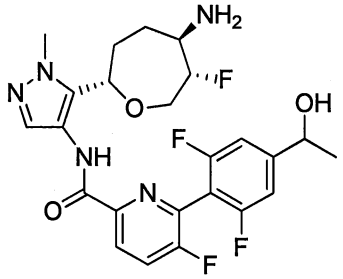
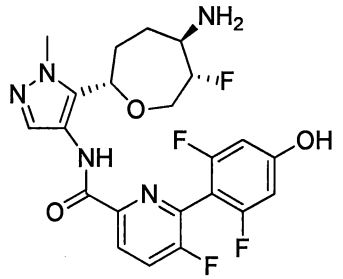
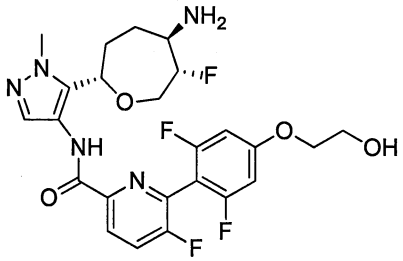
179		5-amino-*N*-[5-[5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyl-tetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000456
180		5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-amino-6-(tridoteri metoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000017
181		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000004
182		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-4-carboxamit	0,000051
183		5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,0000143

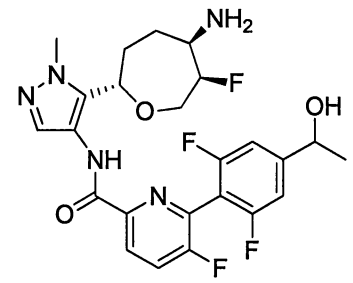
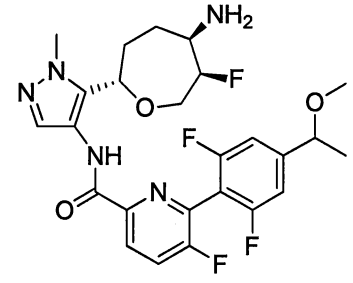
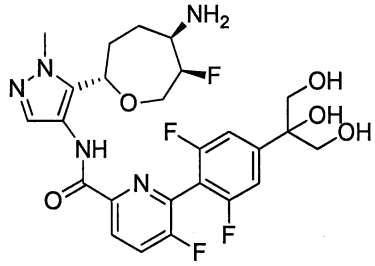
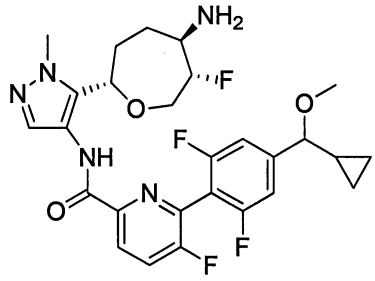
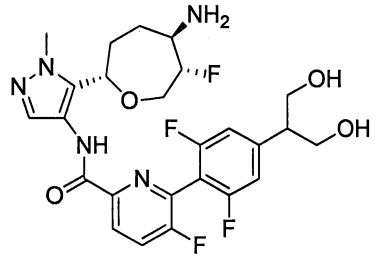
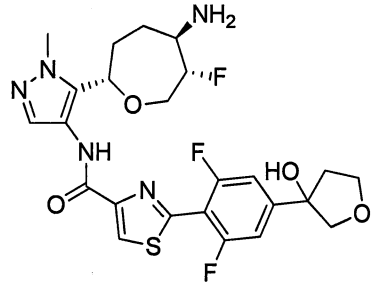
184		5-amino-*N*-(5-((2*R*,5*S*,6*R*)-5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000484
185		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00435
186		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000007
187		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinamit	0,000027
188		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,00003

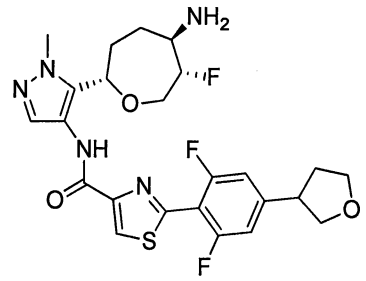
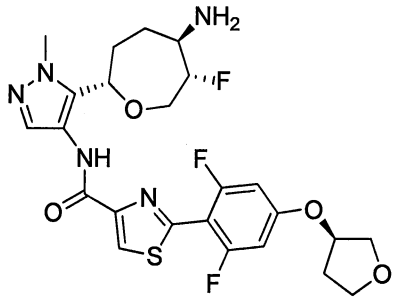
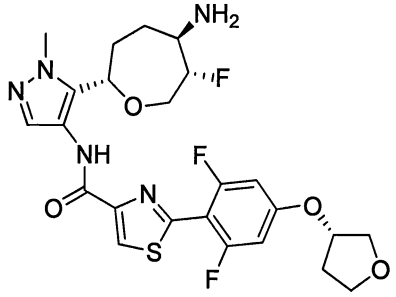
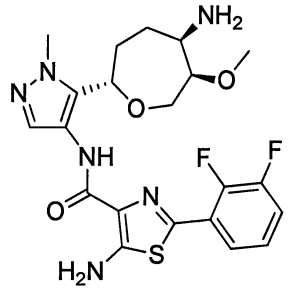
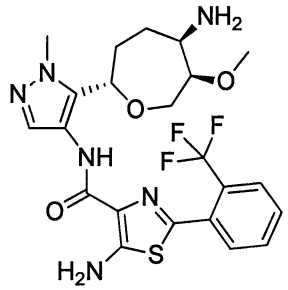
189		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000025
190		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000014
191		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000056
192		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000023
193		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000034
194		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000022

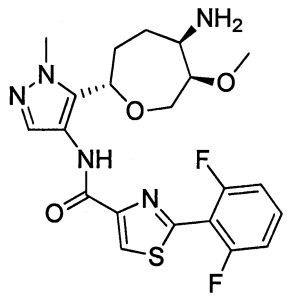
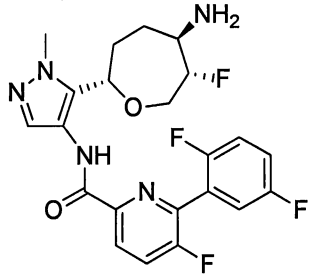
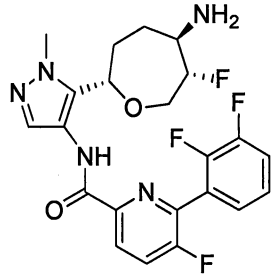
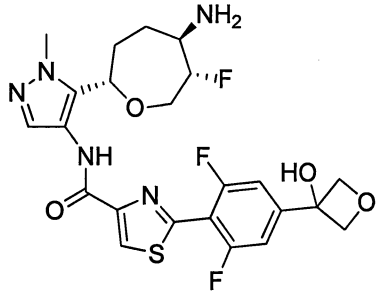
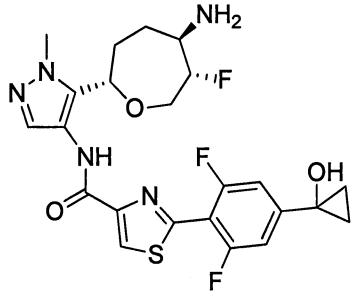
195		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit	0,000025
196		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000006
197		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000018
198		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000021
199		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000031

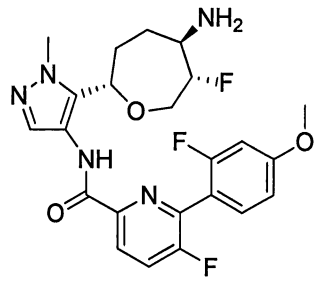
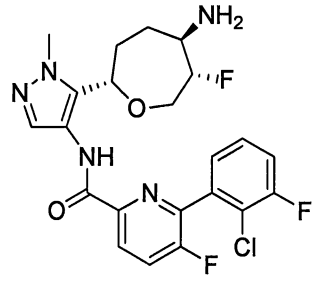
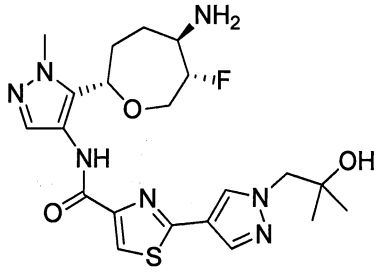
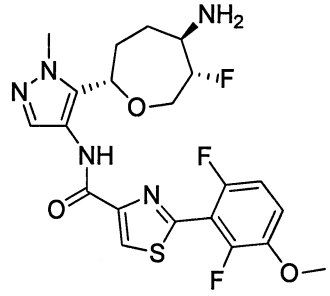
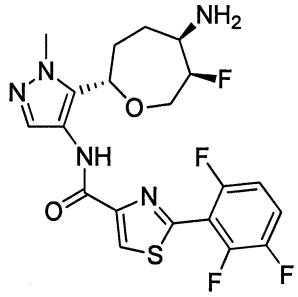
200		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000011
201		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinamit	0,000019
202		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000056
203		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000119
204		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000001

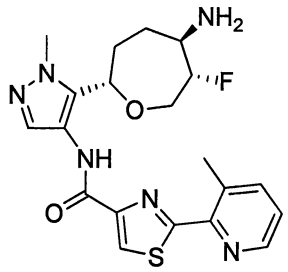
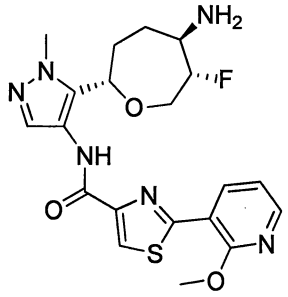
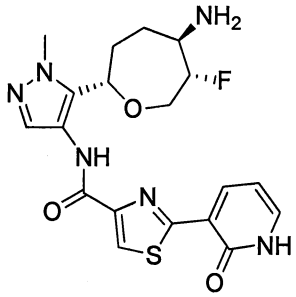
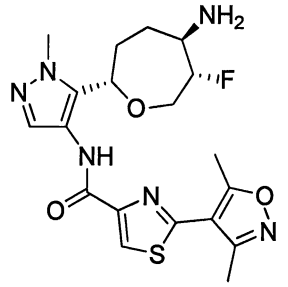
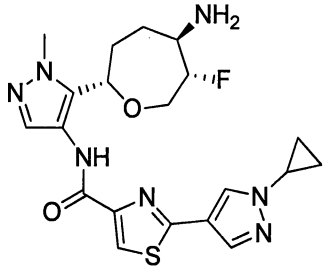
205		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-propionylphenyl)-5-flopicolinamit	0,000034
206		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000016
207		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000017
208		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-5-flopicolinamit	0,000012
209		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000016

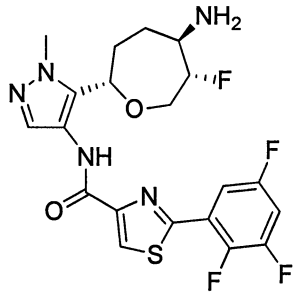
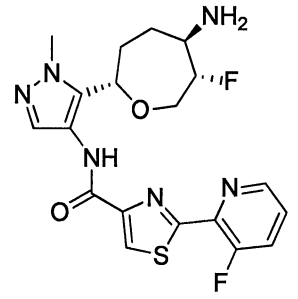
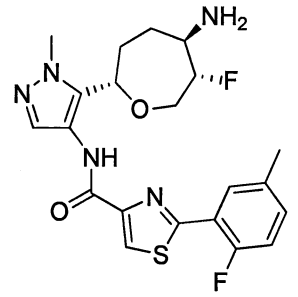
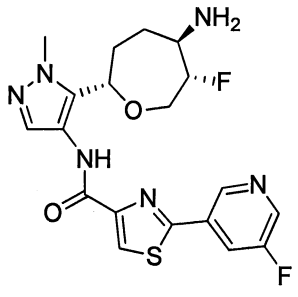
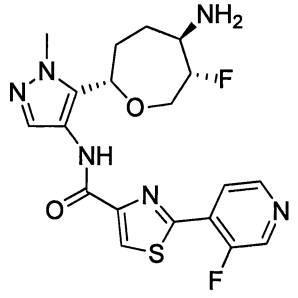
210		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000053
211		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-metoxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000037
212		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1,2,3-trihydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000162
213		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit	0,000078
214		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit	0,000075
215		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000007 62

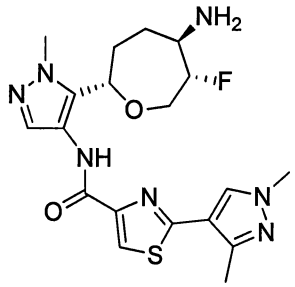
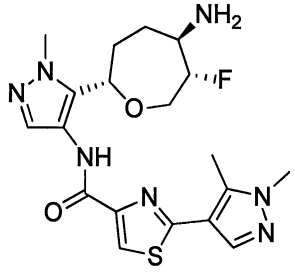
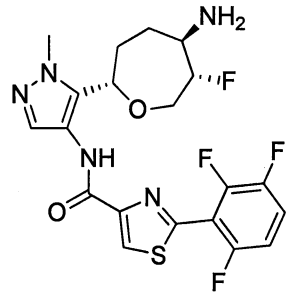
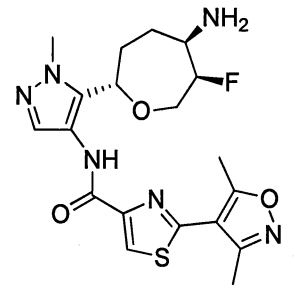
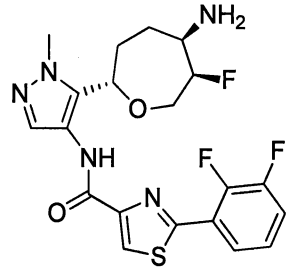
216		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000011 +
217		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(((*R*)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000003
218		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(((*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000002 24
219		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00005
220		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000083

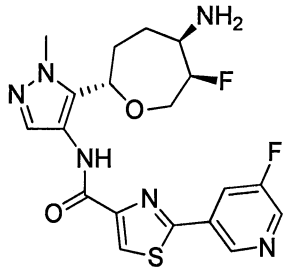
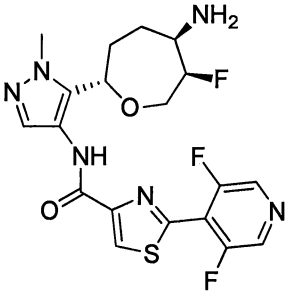
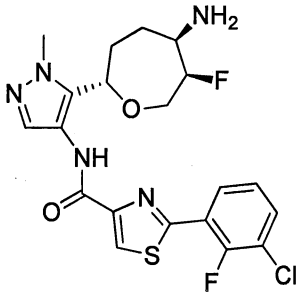
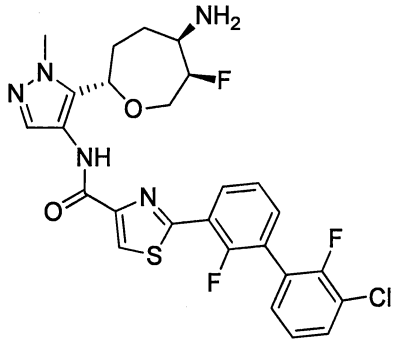
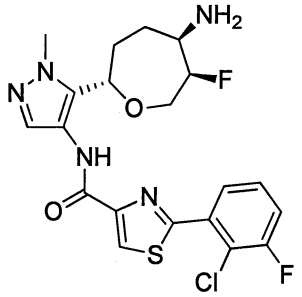
221		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000066
222		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,5-diflophenyl)-5-flopicolinamit	0,000161
223		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,3-diflophenyl)-5-flopicolinamit	0,000083
224		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000035
225		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000028

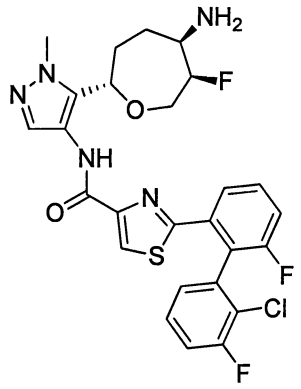
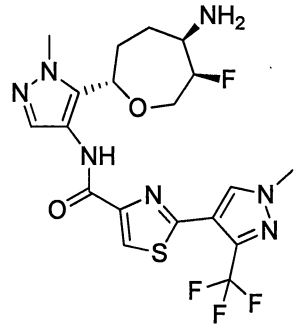
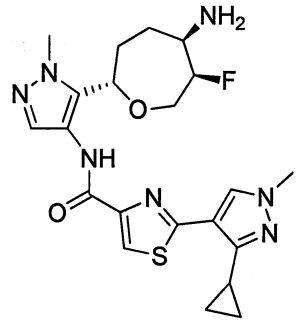
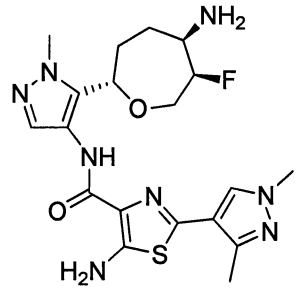
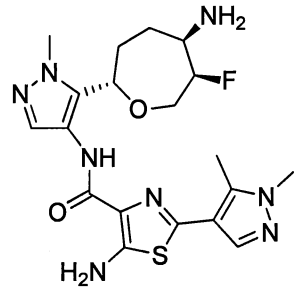
226		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-6-(2-flo-4-metoxyphenyl)picolinamit	0,000036
227		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-clo-3-flophenyl)-5-flopicolinamit	0,00057
228		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000124
229		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000001
230		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000031

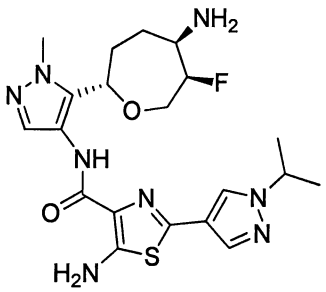
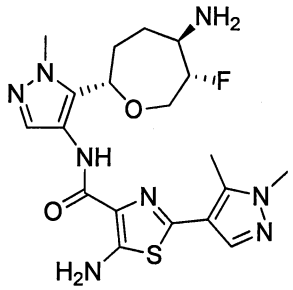
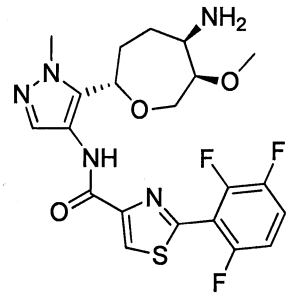
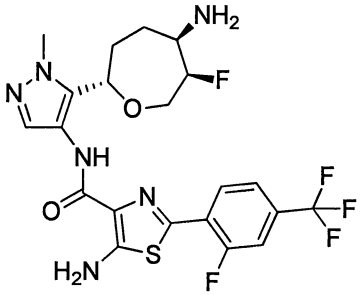
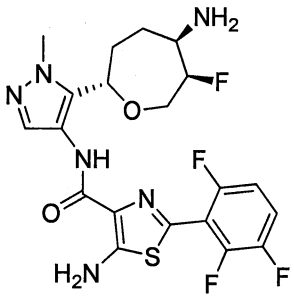
231		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000045
232		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00111
233		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000103
234		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000068
235		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000068

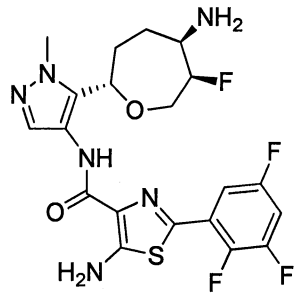
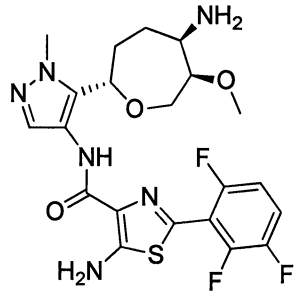
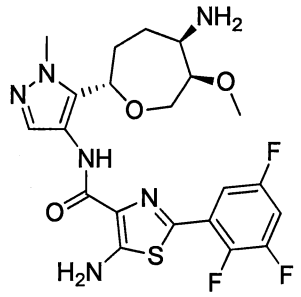
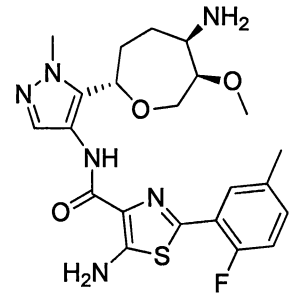
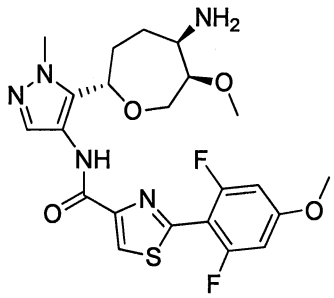
236		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000255
237		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000107
238		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000048
239		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00266
240		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00034

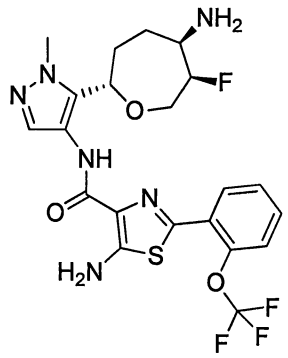
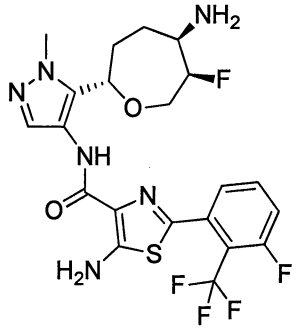
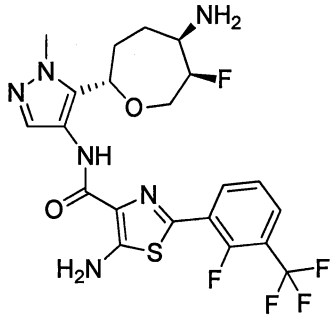
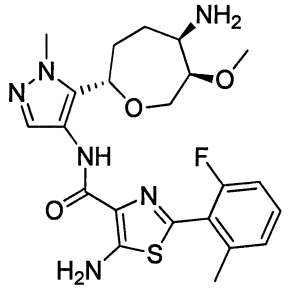
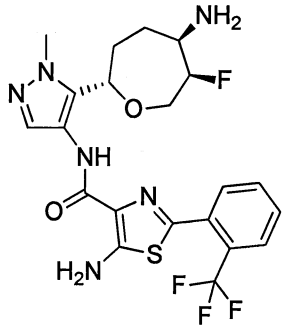
241		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000283
242		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000218
243		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000047
244		N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00598
245		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000104

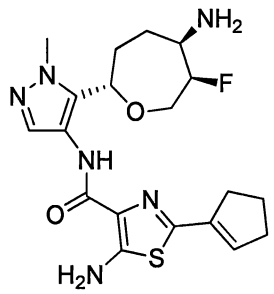
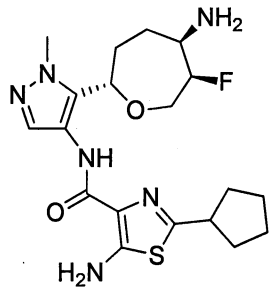
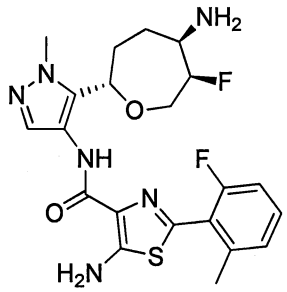
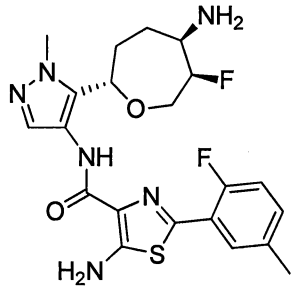
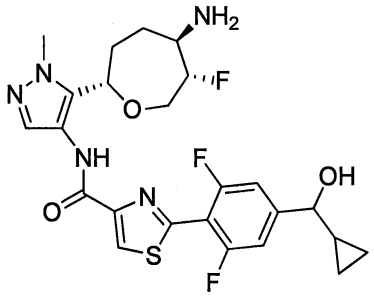
246		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00576
247		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-diflopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000112
248		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000064
249		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3'-clo-2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000533
250		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000132

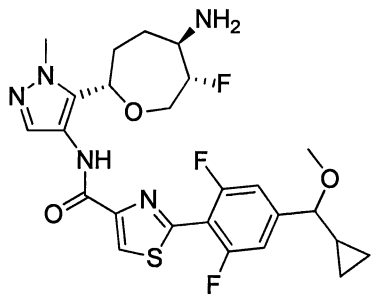
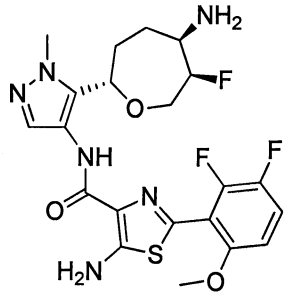
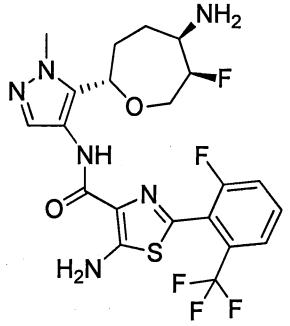
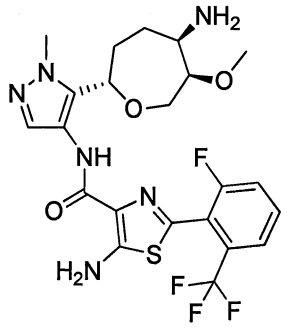
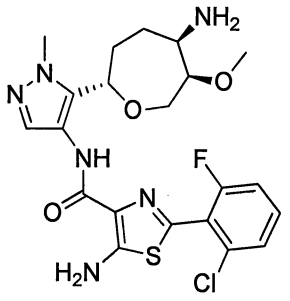
251		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2'-clo-3',6-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,63
252		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000281
253		N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000253
254		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000026
255		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000007

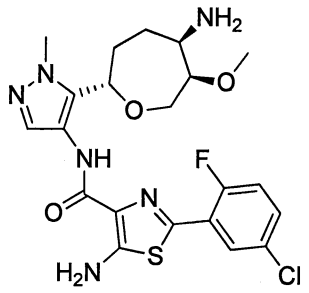
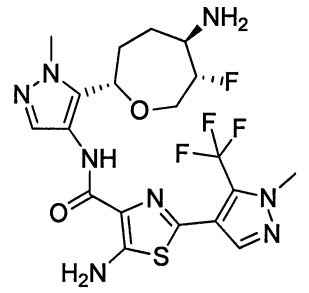
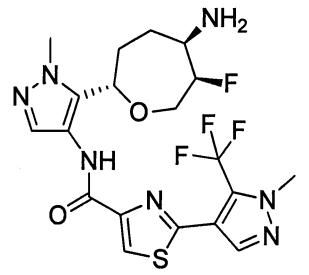
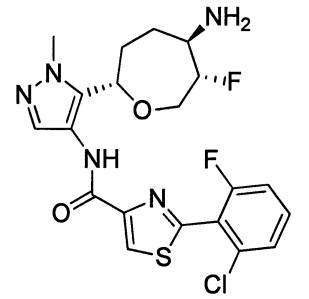
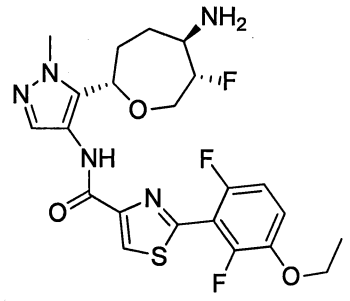
256		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000093
257		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000025
258		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000145
259		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00001
260		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000004

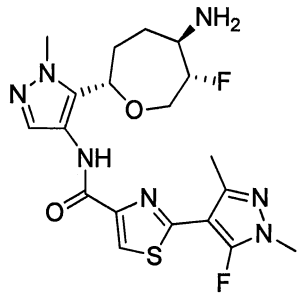
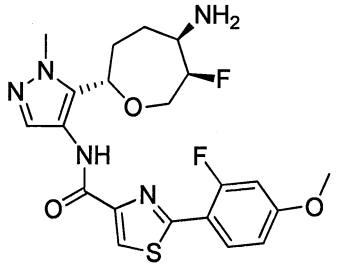
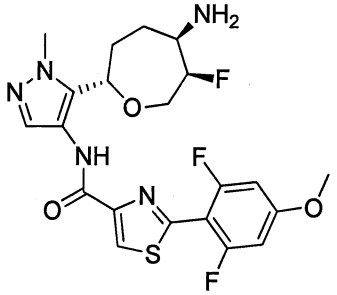
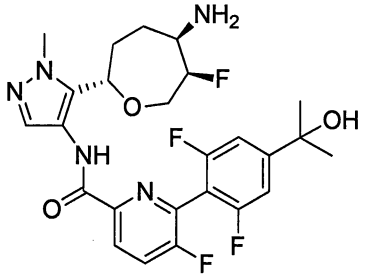
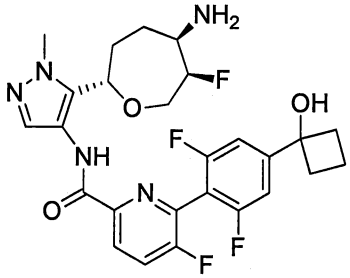
261		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000037
262		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00001
263		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000127
264		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00002
265		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000034

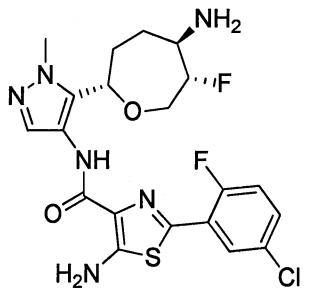
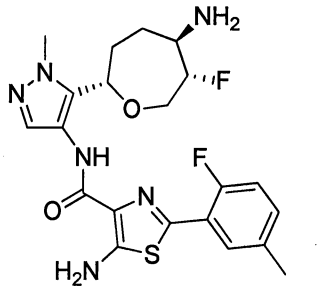
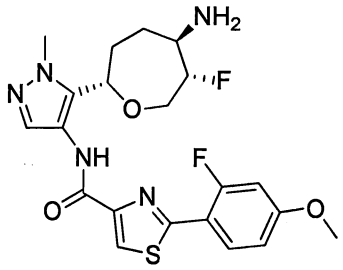
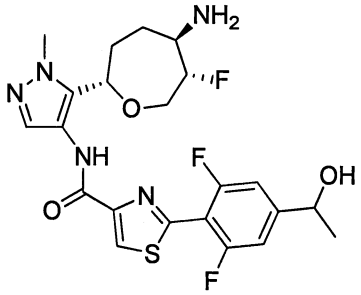
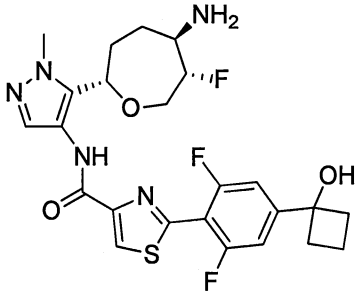
266		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000155
267		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flo-2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000098
268		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000028
269		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000052
270		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000053

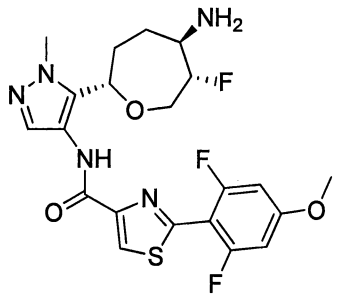
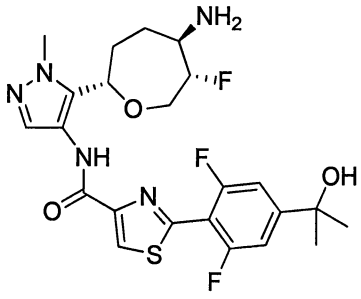
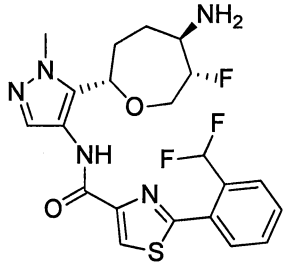
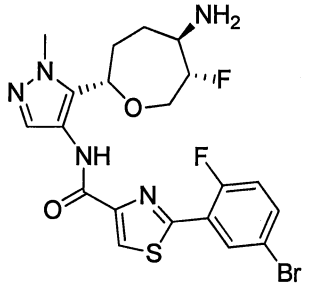
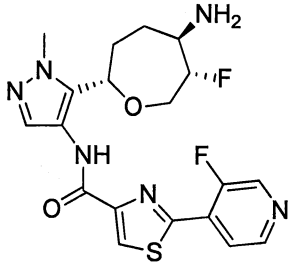
271		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000062
272		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopentylthiazol-4-carboxamit	0,000992
273		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000007
274		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00002
275		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000037

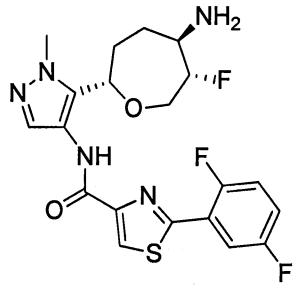
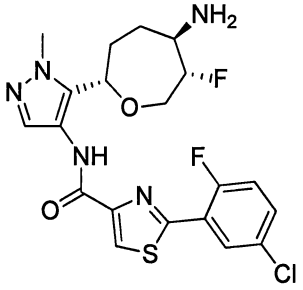
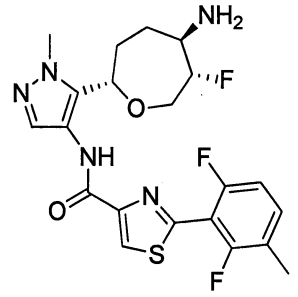
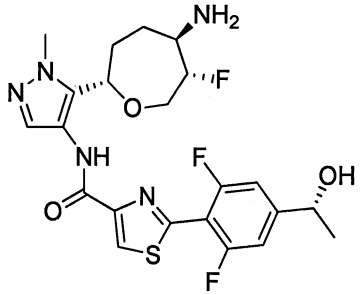
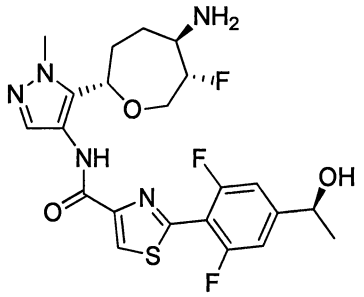
276		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000084
277		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-6-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000143
278		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000061
279		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000083
280		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000014

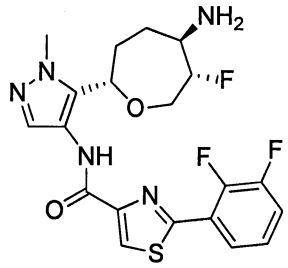
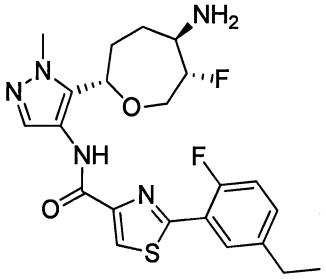
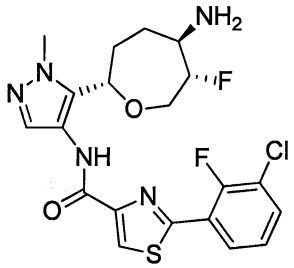
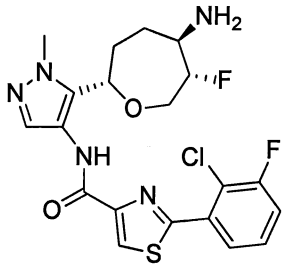
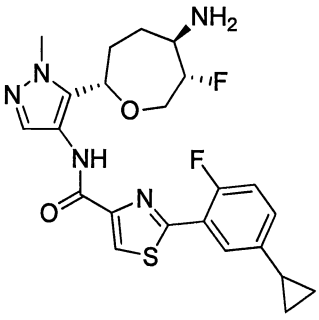
281		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000007
282		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000058
283		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000171
284		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00022
285		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-etoxy-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000001

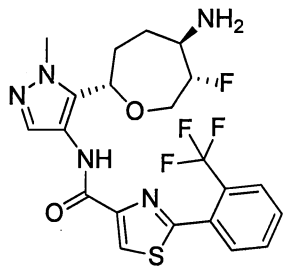
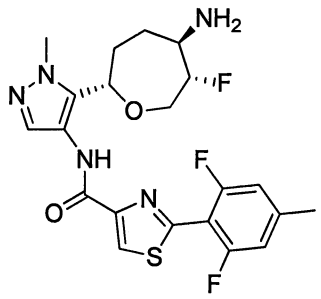
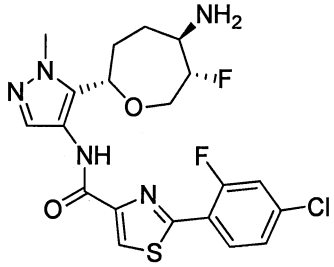
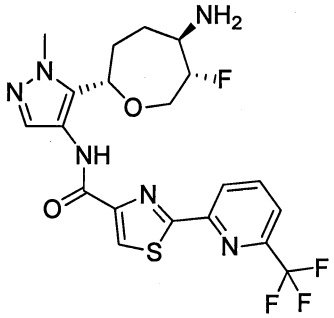
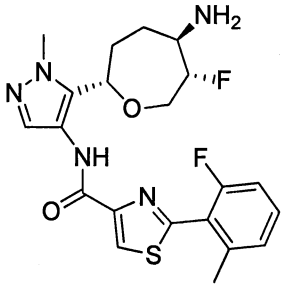
286		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	
287		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000053
288		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000035
289		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,00008
290		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinamit	0,000131

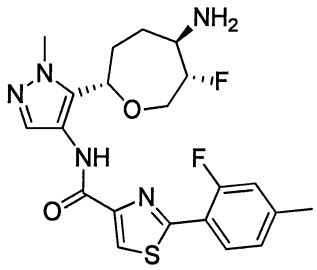
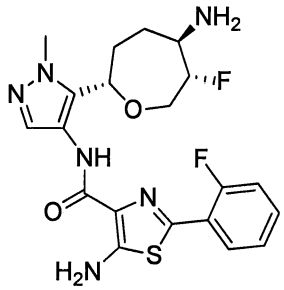
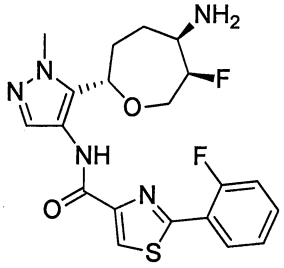
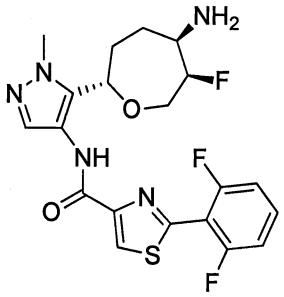
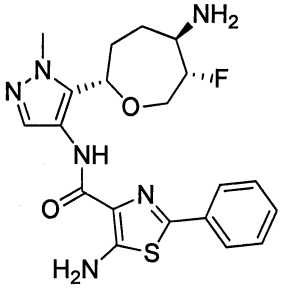
291		5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000018
292		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000024
293		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000059
294		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000029
295		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000027

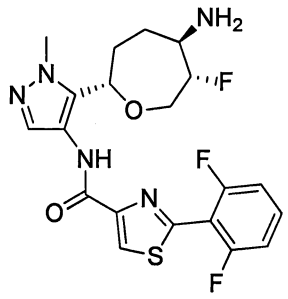
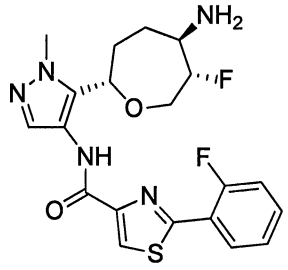
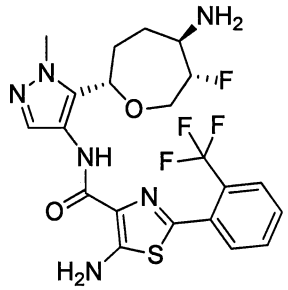
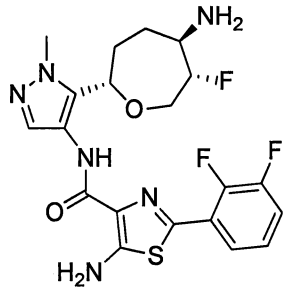
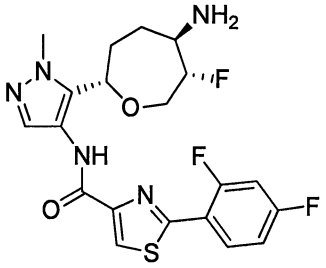
296		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000031
297		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000021
298		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000783
299		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-bromo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000023
300		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000134

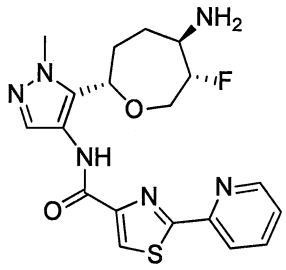
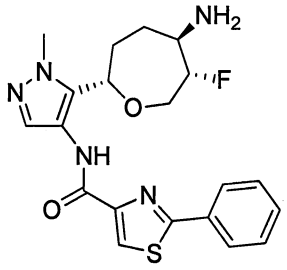
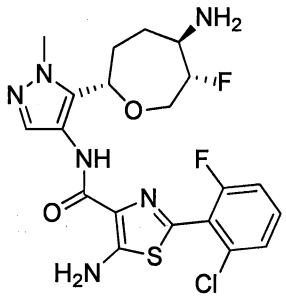
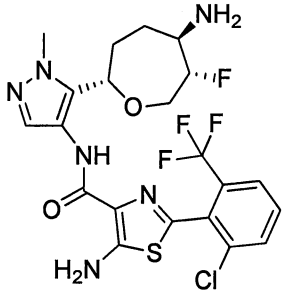
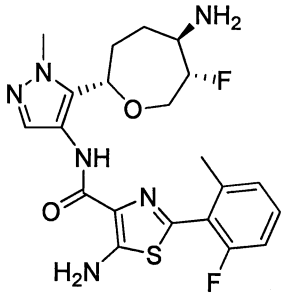
301		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000058
302		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000031
303		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000013
304		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((*R*)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000014
305		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((*S*)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000008

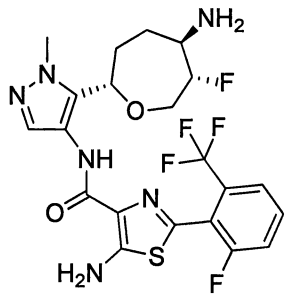
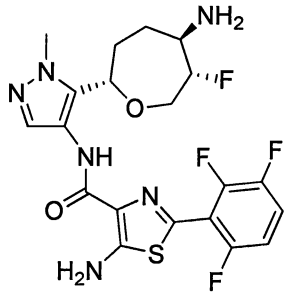
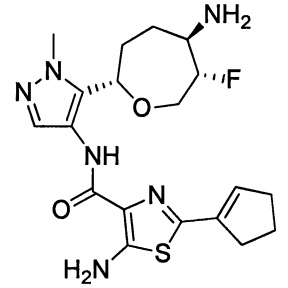
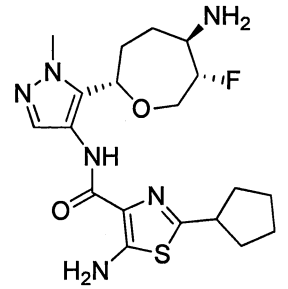
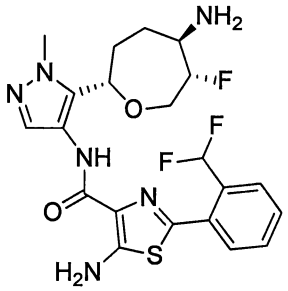
306		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000044
307		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-etyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000081
308		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000054
309		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000274
310		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000093

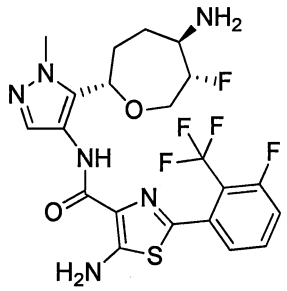
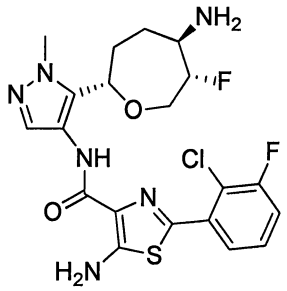
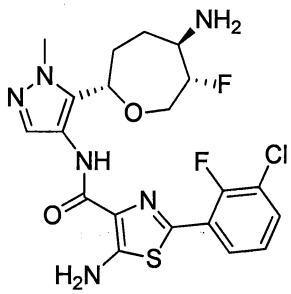
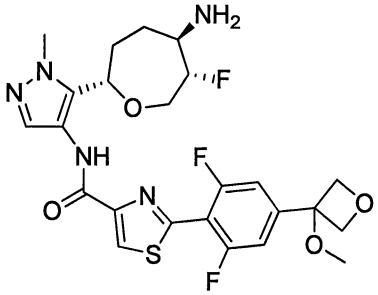
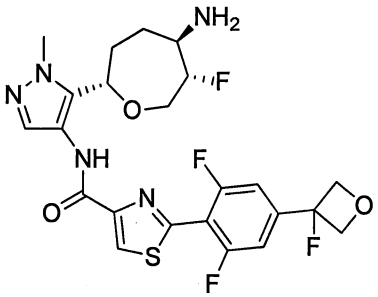
311		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00165
312		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000003
313		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000002
314		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00208
315		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000091

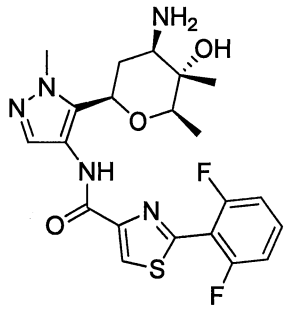
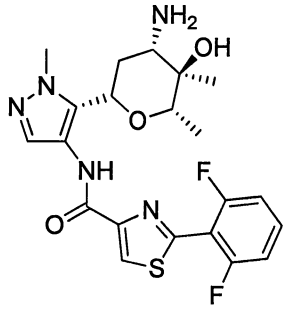
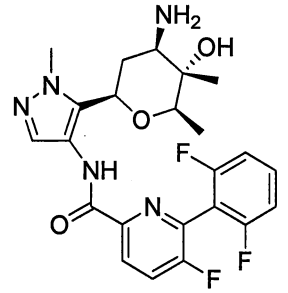
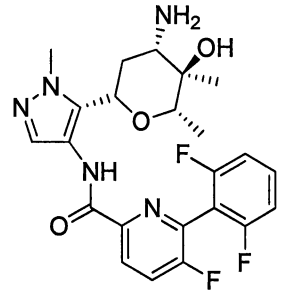
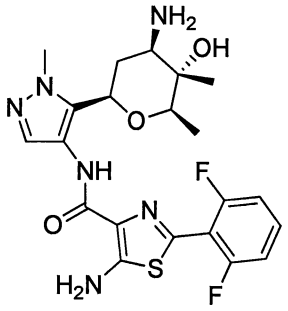
316		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	
317		5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000005 09
318		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000098
319		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000038
320		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenylthiazol-4-carboxamit	0,000036

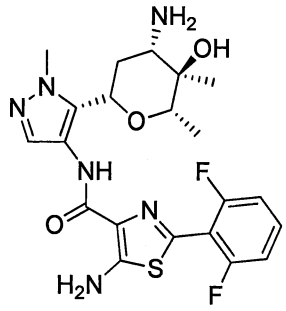
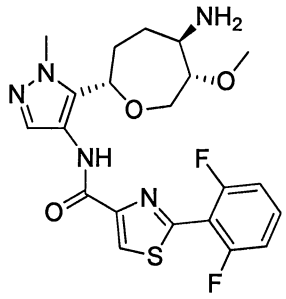
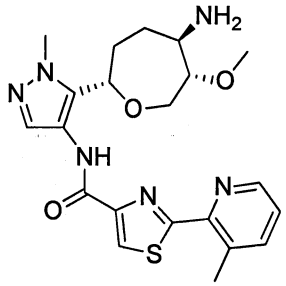
321		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,0000137
322		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000072
323		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000283
324		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000019
325		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,4-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00005

326		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000031
327		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenylthiazol-4-carboxamit	0,000021
328		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000036
329		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000071
330		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000016

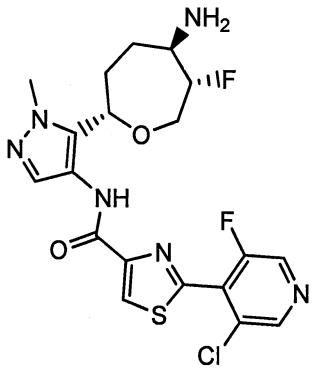
331		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000104
332		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000003
333		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00003
334		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopentylthiazol-4-carboxamit	0,000453
335		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000092

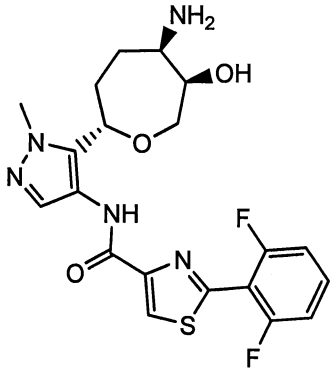
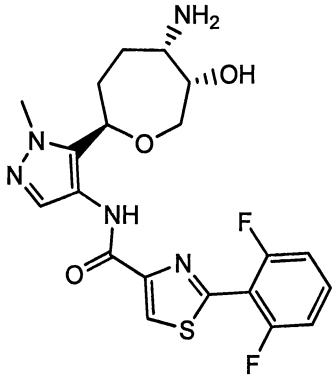
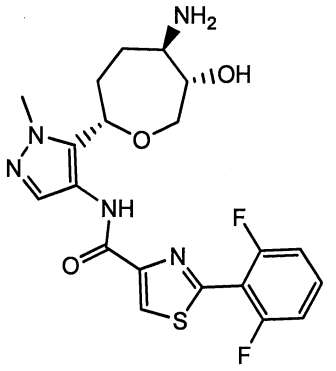
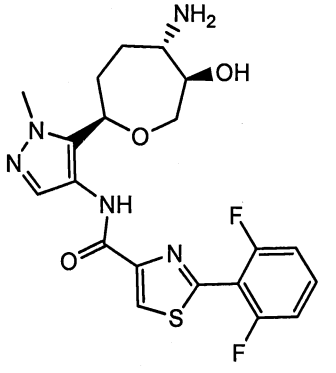
336		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flo-2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000188
337		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-clo-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000015
338		5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000007
339		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000014
340		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000010

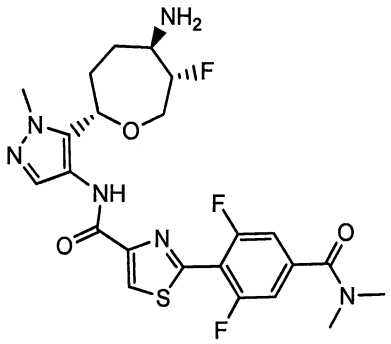
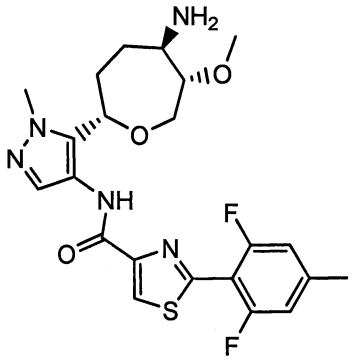
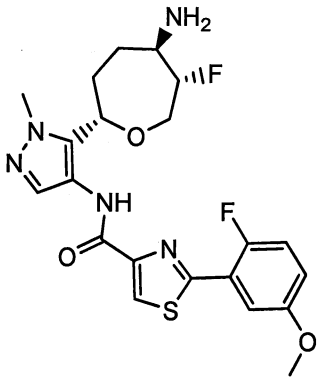
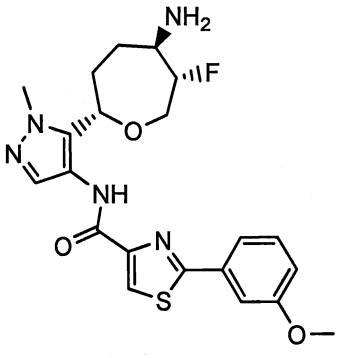
341		*N*-(5-((2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,0000030
342		*N*-(5-((2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,0023
343		*N*-(5-((2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit	
344		*N*-(5-((2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit	
345		5-amino-*N*-(5-((2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	

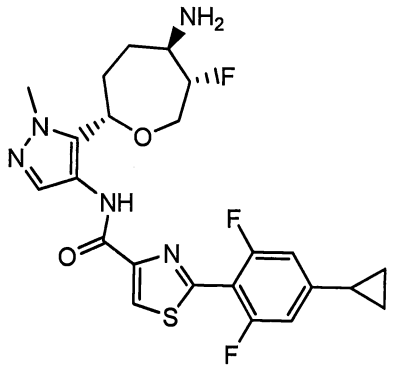
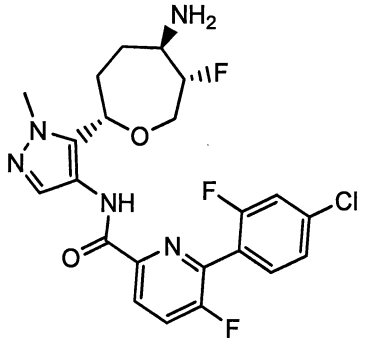
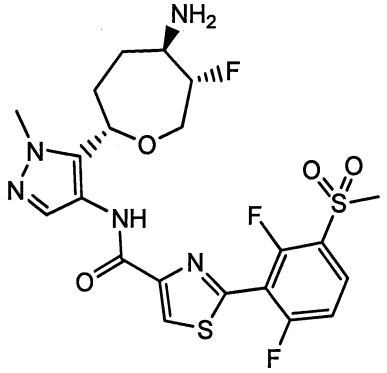
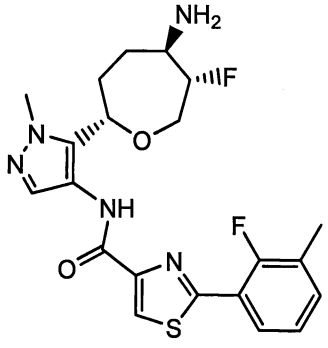
346		5-amino-*N*-(5-((2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	
347		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000014
348		*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000014

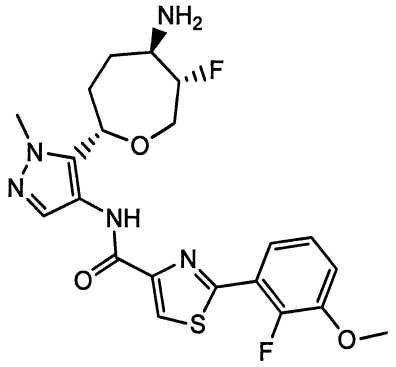
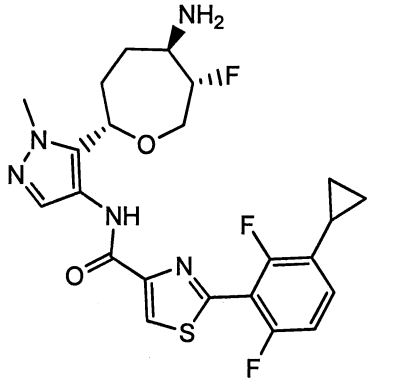
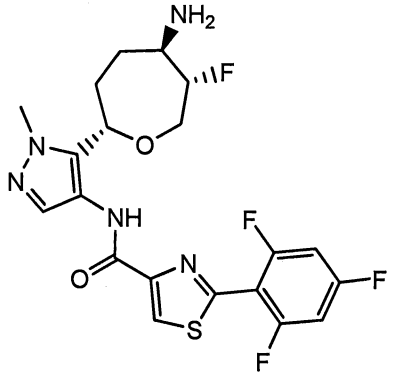
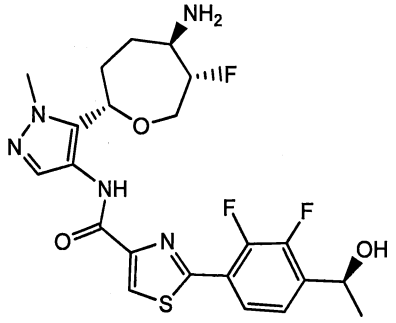
Bảng 1c

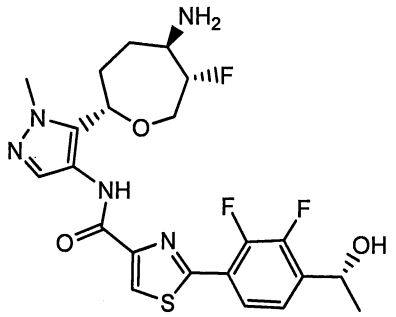
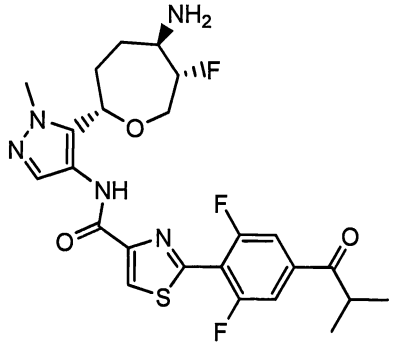
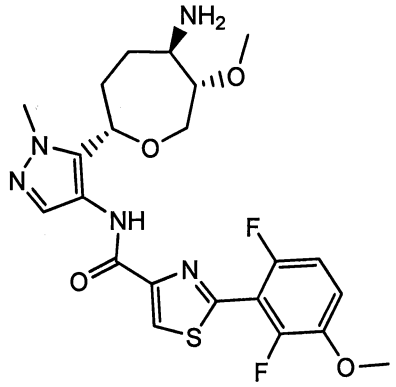
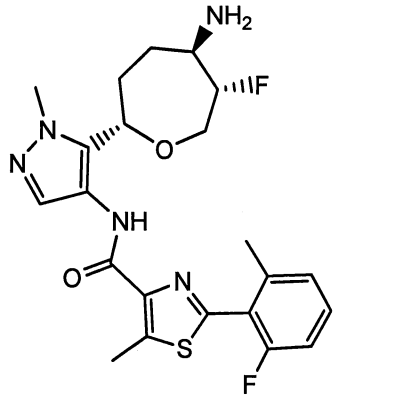
Số	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	PIM1 LC3K (KI) µM
349		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00312

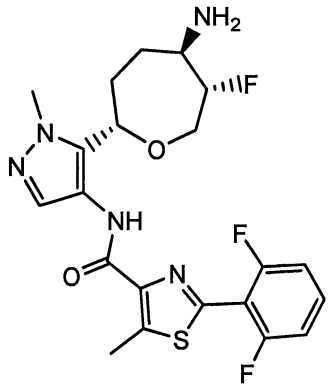
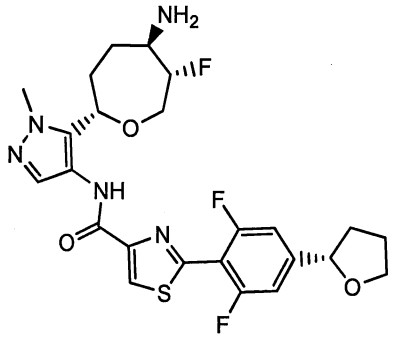
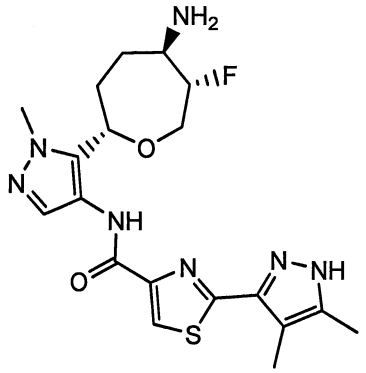
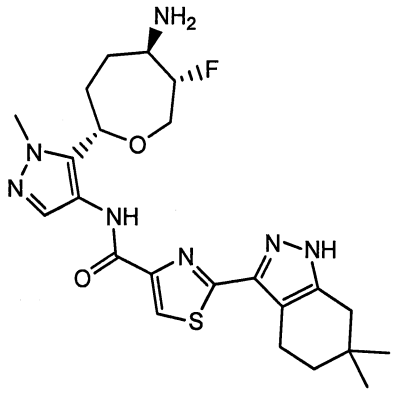
350		N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	>0,667
351		N-(5-((2R,5S,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000076
352		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000174
353		N-(5-((2R,5S,6R)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000111

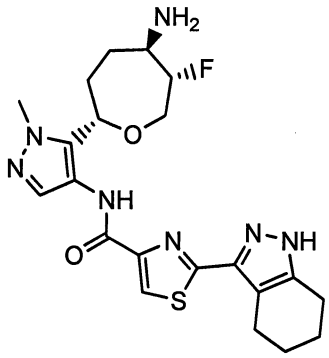
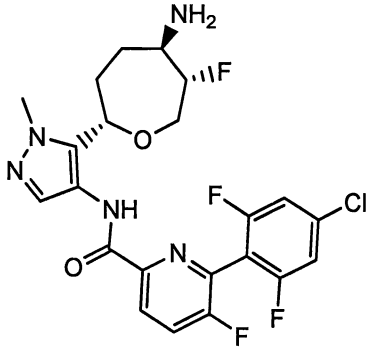
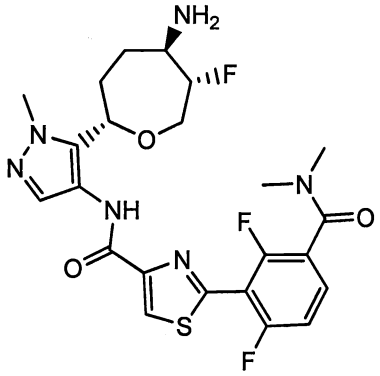
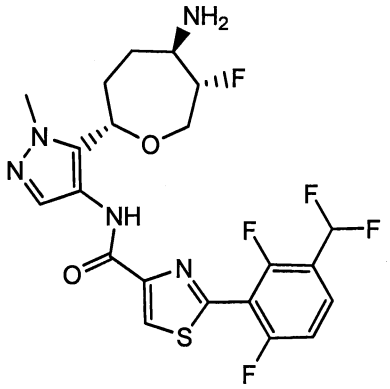
354		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(dimetylcarbamoyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000083
355		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000035
356		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000053
357		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000035

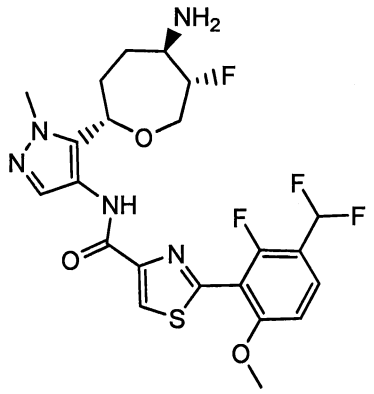
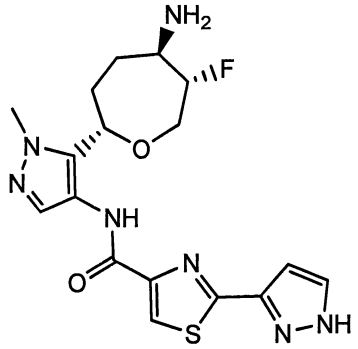
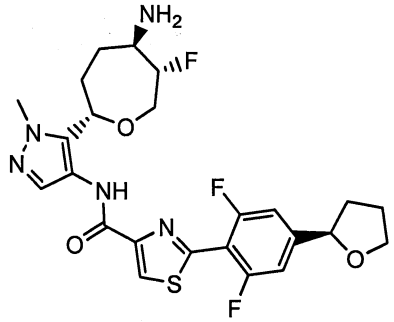
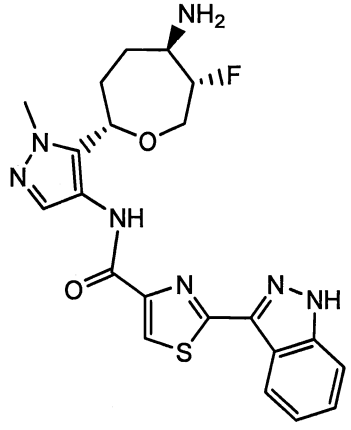
358		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000009
359		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-clo-2-flophenyl)-5-flopicolinamit	0,000007
360		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflo-3-metylsulfonyl-phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00185
361		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flo-3-metyl-phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000068

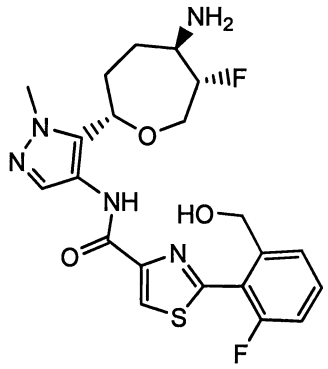
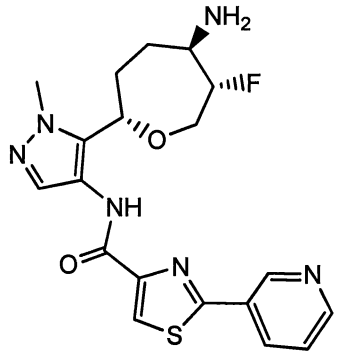
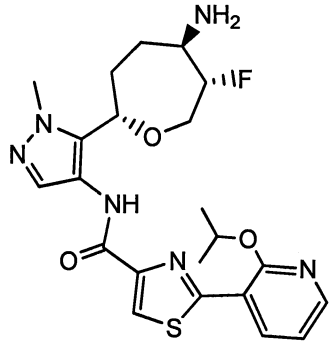
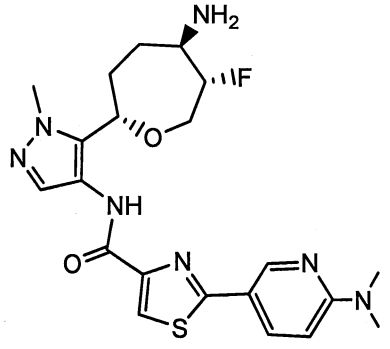
362		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000036
363		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000034
364		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,4,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000039
365		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-4-((S)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000069

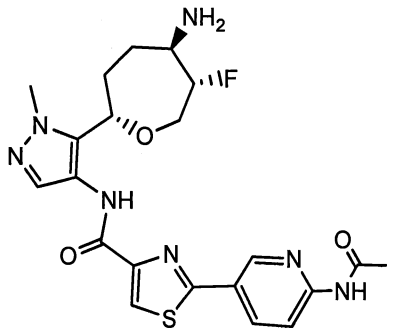
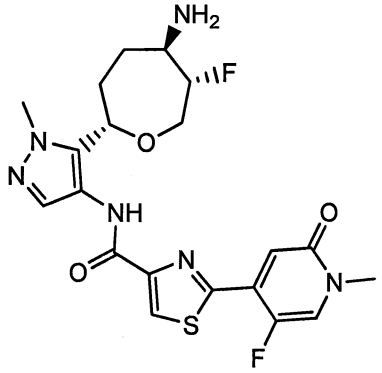
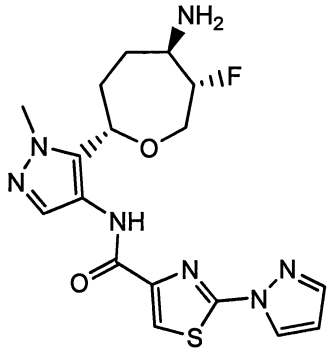
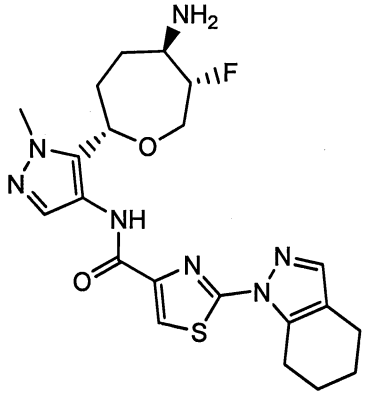
366		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-4-((R)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,00014
367		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-isobutyrylphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000061
368		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000030
369		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flo-6-metyl-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxamit	0,00359

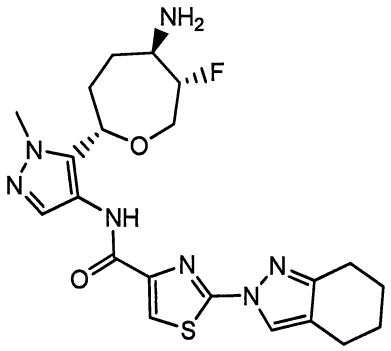
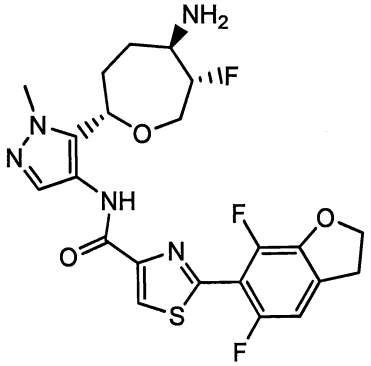
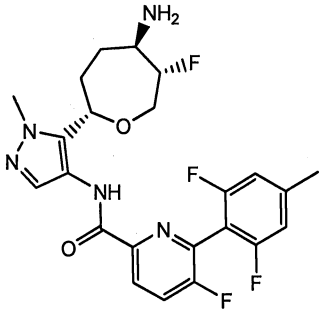
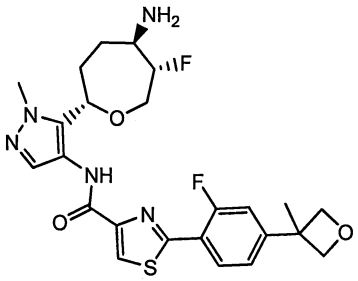
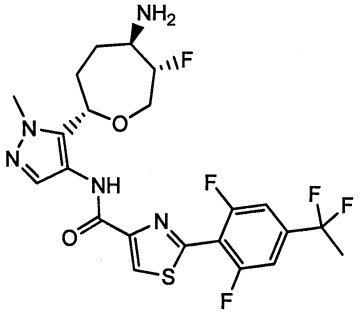
370		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxamit	0,000382
371		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((S)-tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000057
372		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000064
373		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(6,6-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,0000090

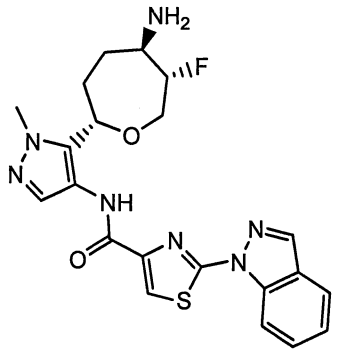
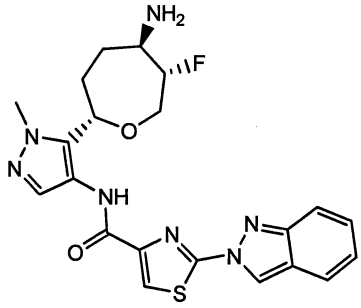
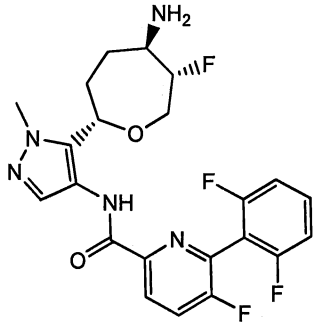
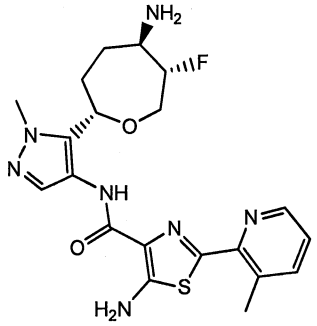
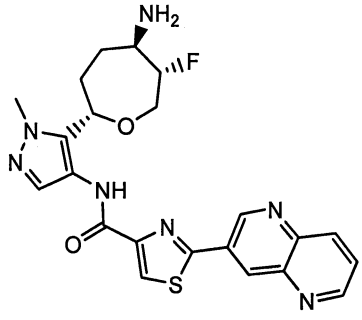
374		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000023
375		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-clo-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit	0,000036
376		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(dimetylcarbamoyl)-2,6-diflo-phenyl]thiazol-4-carboxamit	0,000727
377		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(diflometyl)-2,6-diflo-phenyl]thiazol-4-carboxamit	0,000031

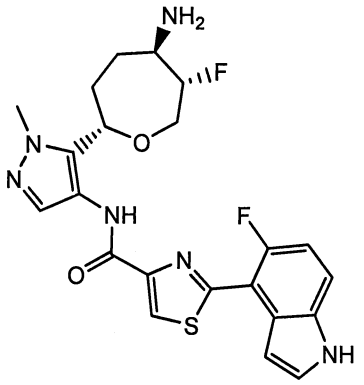
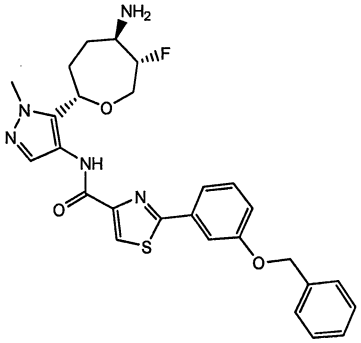
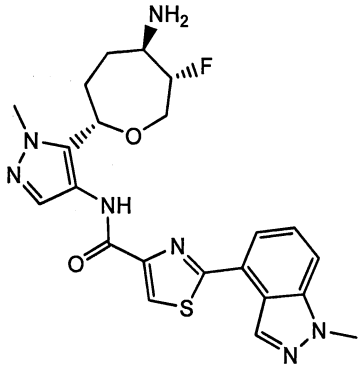
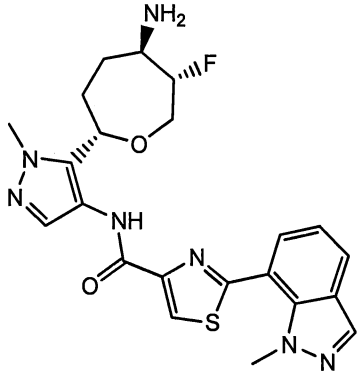
378		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(diflometyl)-2-flo-6-metoxy-phenyl]thiazol-4-carboxamit	0,00148
379		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000129
380		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000071
381		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000022

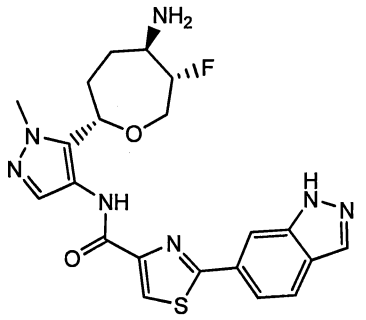
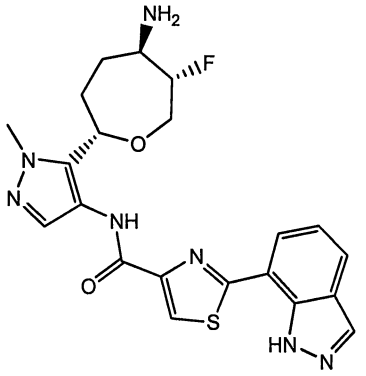
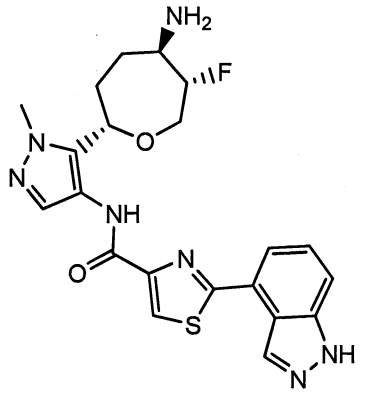
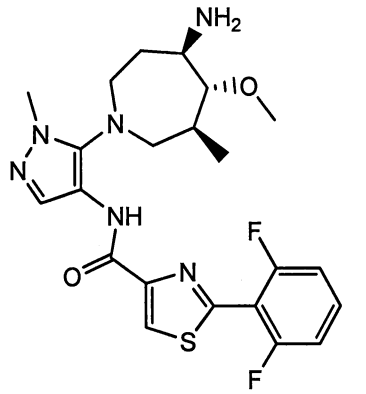
382		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[2-flo-6-(hydroxymetyl)phenyl]thiazol-4-carboxamit	0,0072
383		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-pyridyl)thiazol-4-carboxamit	0,000991
384		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-isopropoxy-3-pyridyl)thiazol-4-carboxamit	0,0097
385		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]thiazol-4-carboxamit	0,0002

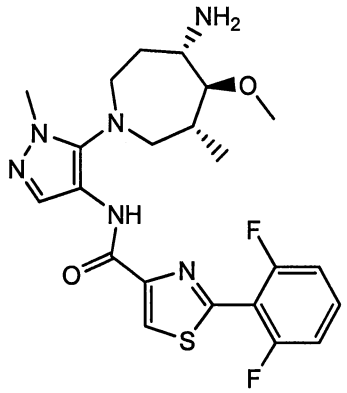
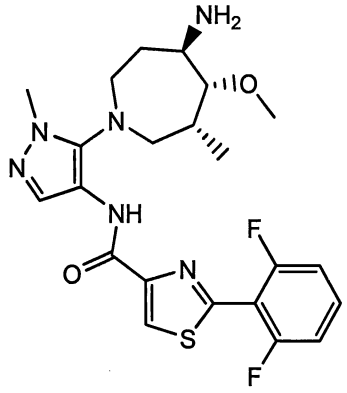
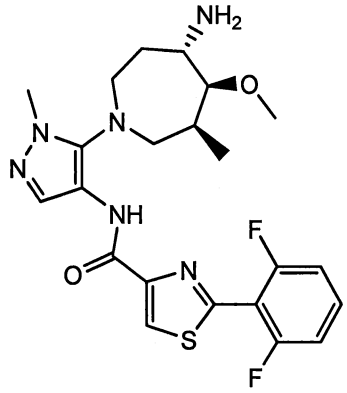
386		2-(6-axetamido-3-pyridyl)-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit	0,000389
387		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000954
388		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000157
389		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000020

390		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000267
391		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5,7-diflo-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000024
392		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metylphenyl)-5-flopicolinamit	0,000041
393		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-(3-metyloxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000003
394		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(1,1-difloetyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000018

395		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-indazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000085
396		N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2H-indazol-2-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000002
397		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-6-(2,6-diflophenyl)-5-flo-pyridin-2-carboxamit	0,000016
398		5-amino-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-metyl-2-pyridyl)thiazol-4-carboxamit	0,0000040
399		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1,5-naphtyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00021

400		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(5-flo-1H-indol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000011
401		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-benzyloxyphenyl)thiazol-4-carboxamit	0,000447
402		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1-metylindazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	0,000117
403		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1-metylindazol-7-yl)thiazol-4-carboxamit	0,00591

404		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-indazol-6-yl)thiazol-4-carboxamit	
405		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-indazol-7-yl)thiazol-4-carboxamit	
406		N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-indazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit	
407		N-(5-((3S,4R,5R)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	

408		N-(5-((3R,4S,5S)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	
409		N-(5-((3R,4R,5R)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	
410		N-(5-((3S,4S,5S)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit	

Sáng chế bao gồm chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của chúng, và chất mang (chất mang dược dụng). Sáng chế còn bao gồm chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa hợp chất có công thức I và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của chúng, và chất mang (chất mang dược dụng), còn bao gồm chất hóa trị thứ hai như các chất được mô tả ở đây. Các chế phẩm này có tác dụng để ức chế sự sinh trưởng tế bào bất thường hoặc điều trị rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư ở động vật có vú (ví dụ, người). Ví dụ, các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có tác dụng để điều trị bệnh đa u tủy, u bạch huyết, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú,

caxinom tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tụy, và/hoặc bệnh ung thư ruột kết-trực tràng ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị để ức chế sự sinh trưởng tế bào bất thường hoặc điều trị rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư ở động vật có vú (ví dụ, người). Ví dụ, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó) hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu ích trong việc điều trị bệnh đa u tủy, u bạch huyết, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, caxinom tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tụy, và/hoặc bệnh ung thư ruột kết-trực tràng ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị, kết hợp với chất hóa trị thứ hai như các chất được mô tả trong bản mô tả này để ức chế sự sinh trưởng tế bào bất thường hoặc điều trị rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư ở động vật có vú (ví dụ, người). Ví dụ, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị, kết hợp với chất hóa trị thứ hai như các chất được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh đa u tủy, u bạch huyết, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, caxinom tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tụy, và/hoặc bệnh ung thư ruột kết-trực tràng ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất hóa trị thứ hai như chất trị liệu kháng thể kháng tế bào B (ví dụ, RITUXAN® và/hoặc daxetuzumab), gemxitabin, corticosteroit (ví dụ, prednisolon và/hoặc dexametason), các tổ hợp hóa trị (ví dụ, CHOP (xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, prednisolon) và/hoặc ICE (isfosfamit, xytoxan, etoposit)), sự kết hợp của các chất sinh học và hóa trị (ví dụ, RITUXAN®-ICE, dacetuzumab-RITUXAN®-ICE, R-Gem, và/hoặc D-R-Gem), chất ức chế Akt, chất ức chế PI3K (ví dụ, GDC-0941 (Genentech) và/hoặc GDC-0980 (Genentech)), rapamyxin, chất tương tự rapamyxin, chất ức chế mTOR như everolimus hoặc sirolimus, chất ức chế MEK

(GDC-0973), và chất ức chế Bcl-2 (ABT-263 hoặc ABT-199) để điều trị u bạch huyết ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất hóa trị thứ hai như melphalan, "Imids" (các chất điều biến miễn dịch, ví dụ, thalidomit, lenalidomit, và/hoặc pomolidamit), corticosteroit (ví dụ, dexametason và/hoặc prednisolon), và bortezomib hoặc chất ức chế proteasom khác để điều trị bệnh đa u tủy ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu ích trong việc điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất hóa trị thứ hai như xytarabin (araC), anthraxyclin (ví dụ, daunorubixin và/hoặc idarubixin), liệu pháp kháng thể kháng tủy xương (ví dụ, SGN-33), thể liên hợp kháng thể-thuốc kháng tủy xương (ví dụ, MYLOTARG®) để điều trị bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL), hoặc bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính (acute myeloid leukemia - AML) ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất hóa trị thứ hai như fludarabin, xyclophosphamit, liệu pháp kháng thể kháng tế bào B (ví dụ, RITUXAN® và/hoặc dacetuzumab) để điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL) ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp với chất hóa trị thứ hai như chất ức chế BCR-abl (ví dụ, imatinib, nilotinib, và/hoặc dasatinib) để điều trị bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính (chronic myeloid leukemia - CML) ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, và/hoặc các solvat, các hydrat và/hoặc các muối của nó, hoặc chế phẩm của nó với lượng hữu ích trong việc điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp để điều trị các bệnh loạn sinh tủy (myelodysplastic diseases - MDS) và các rối loạn tăng sinh tủy bao gồm bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythemia

vera - PV), bệnh tăng tiểu cầu vô căn (essential thrombocytosis - ET) hoặc bệnh xơ hóa tủy xương (myelofibrosis - MF), ở động vật có vú (ví dụ, người).

Sáng chế bao gồm các hợp chất dùng để chẩn đoán *in vitro*, *in situ*, và *in vivo* hoặc điều trị các tế bào, các cơ quan hoặc các tình trạng bệnh lý có liên quan của động vật có vú.

Việc dùng các hợp chất theo sáng chế (sau đây gọi là "(các) hợp chất hoạt tính") có thể bị ảnh hưởng bởi phương pháp bất kỳ mà có thể vận chuyển các hợp chất này đến vị trí tác động. Các phương pháp này bao gồm đường dùng qua đường miệng, đường dùng trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), dùng khu trú, xông và qua đường trực tràng.

Lượng hoạt chất được dùng sẽ phụ thuộc vào đối tượng cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh, mức độ dùng, cách dùng hợp chất và sự thận trọng của bác sĩ kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg cho mỗi kg trọng lượng cơ thể trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35mg/kg/ngày, dưới dạng một liều hoặc nhiều liều nhỏ. Đối với người có cân nặng 70kg, lượng này sẽ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7g/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5g/ngày. Trong một số trường hợp, mức độ liều thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể thích hợp hơn, trong khi trong một số trường hợp khác, các liều cao hơn nữa có thể được sử dụng mà không gây ra bất kỳ tác dụng phụ có hại, với điều kiện là, các liều cao hơn như vậy đầu tiên được chia thành một vài liều nhỏ hơn để dùng suốt cả ngày.

Hoạt chất có thể được áp dụng như là liệu pháp duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất hóa trị, ví dụ, các chất được mô tả trong bản mô tả này. Việc điều trị kết hợp như vậy có thể đạt được bằng cách định liều đồng thời, theo thứ tự hoặc riêng rẽ thành từng phần điều trị.

Dược phẩm có thể, ví dụ, dưới dạng thích hợp để dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang, viên tròn, bột, có tác dụng bằng chế phẩm giải phóng kéo dài, dung dịch, huyền phù để tiêm ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung dịch vô trùng, huyền phù hoặc nhũ tương để dùng khu trú như thuốc mỡ hoặc kem hoặc dùng qua trực tràng như thuốc đạn. Dược phẩm có thể ở các dạng liều đơn vị thích hợp để dùng riêng rẽ các liều chỉ định. Dược phẩm sẽ bao gồm chất mang thuốc hoặc tá dược thông

thường và hợp chất theo sáng chế để làm thành phần hoạt tính. Ngoài ra, dược phẩm có thể bao gồm thuốc hoặc dược chất, chất mang, chất phù trợ khác, v.v..

Dạng dùng ngoài đường tiêu hóa được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm các dung dịch hoặc các huyền phù của các hợp chất có công thức I trong các dung dịch nước vô trùng, ví dụ, các dung dịch nước propylen glycol hoặc dextroza. Các dạng liều này có thể được tạo đệm thích hợp, nếu muốn.

Các chất mang thuốc thích hợp bao gồm các chất pha loãng hoặc chất độn trơ, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau. Dược phẩm có thể, nếu muốn, chứa các thành phần bổ sung như chất tạo vị, chất liên kết, tá dược và thành phần tương tự. Do đó, để dùng qua đường miệng, các viên nén chứa các tá dược khác nhau, như axit xitric có thể được sử dụng cùng với các chất phân rã khác nhau như tinh bột, axit alginic và một số silicat phức và với các chất liên kết như sucroza, gelatin và acaxia. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc thường hữu dụng xét về mục đích tạo viên nén. Các chế phẩm rắn có dạng tương tự cũng có thể được sử dụng trong các viên nang gelatin được làm đầy dạng mềm và dạng cứng. Do đó, các nguyên liệu được ưu tiên bao gồm lactoza hoặc đường sữa và polyetylen glycol phân tử lượng cao. Khi các huyền phù chứa nước hoặc cồn ngọt mong muốn để dùng qua đường miệng, thì hoạt chất ở trong đó có thể được kết hợp với các chất tạo ngọt hoặc chất tạo vị khác nhau, chất tạo màu hoặc thuốc nhuộm và, nếu muốn, chất nhũ hóa hoặc chất tạo huyền phù, cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc sự kết hợp của chúng.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết hoặc sẽ hiểu rõ phương pháp điều chế các dược phẩm khác nhau với lượng cụ thể hoạt chất. Ví dụ, xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15.sup.th Edition (1975).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong da, trong vỏ và ngoài màng cứng), qua da, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm khoang miệng và dưới lưỡi), âm đạo, trong màng bụng, trong phổi và trong mũi. Đối với việc điều trị ức chế miễn dịch cục bộ, các hợp chất có thể được dùng bằng cách

dùng trong thương tổn, bao gồm truyền dịch hoặc theo cách khác là cho mảnh ghép tiếp xúc với chất ức chế trước khi cấy ghép. Cần hiểu rằng đường dùng ưu tiên có thể thay đổi, ví dụ theo tình trạng bệnh của đối tượng nhận. Khi hợp chất được dùng qua đường miệng, thì hợp chất này có thể được bào chế dưới dạng viên thuốc tròn, viên nang, viên nén, v.v.. cùng với chất mang hoặc tá dược dược dụng. Khi hợp chất được dùng ngoài đường tiêu hóa, thì hợp chất này có thể được bào chế cùng với chẫn dẫn dược dụng dùng ngoài đường tiêu hóa và dưới dạng liều đơn vị để tiêm như được mô tả chi tiết dưới đây.

Liều để điều trị cho đối tượng là người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg đến khoảng 1000 mg hợp chất có công thức I. Liều thông thường có thể vào khoảng 100 mg đến khoảng 300 mg hợp chất. Liều có thể được dùng một lần một ngày (một ngày một lần - QID), hai lần một ngày (twice per day - BID), hoặc nhiều hơn, phụ thuộc vào tính chất dược động học và dược lực học bao gồm đặc tính hấp thu, phân bố, chuyển hóa và tiết của hợp chất cụ thể. Ngoài ra, yếu tố độc tính có thể ảnh hưởng đến liều và chế độ dùng. Khi được dùng qua đường miệng, các viên thuốc tròn, viên nang hoặc viên nén có thể được dùng hằng ngày hoặc với số lần ít hơn trong một khoảng thời gian cụ thể. Chế độ dùng có thể được lặp lại trong một số chu trình điều trị.

Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh tăng sinh, các tình trạng bệnh và/hoặc các rối loạn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất được mô tả được đặc trưng bằng sự biểu hiện vượt trội của Pim kinaza, ví dụ, Pim-1, Pim-2 và Pim-3 kinaza. Do đó, một khía cạnh khác nữa của sáng chế bao gồm các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách ức chế Pim kinaza. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú cần dùng phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học, chất hỗ biến, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án, bệnh nhân được điều trị bằng hợp chất có công thức I và chất mang dược dụng, chất phù trợ, hoặc chất phù trợ thuốc, trong đó hợp chất có công thức I này có mặt với lượng để ức chế phát hiện được hoạt tính Pim kinaza.

Các bệnh ung thư mà có thể được điều trị theo các phương pháp của sáng chế này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư vú, buồng trứng, cổ tử cung,

tuyến tiền liệt, tinh hoàn, cơ quan sinh dục-niệu, thực quản, thanh quản, u nguyên bào xốp, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư dạ dày, da, u gai sừng, phổi, caxinom dạng biểu bì, caxinom tế bào lớn, caxinom phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung carcinoma - NSCLC), caxinom tế bào nhỏ, ung thư mô tuyến ở phổi, xương, ruột kết, u tuyến, tuyến tụy, mô tuyến, tuyến giáp, caxinom nang, caxinom không biệt hóa, caxinom u nhú, u tinh, u hắc sắc tố, sacom, caxinom bàng quang, caxinom gan và đường ống mật, caxinom thận, rối loạn tủy xương, các rối loạn dạng bạch huyết, tế bào lông tóc, khoang miệng và họng (miệng), môi, lưỡi, miệng, họng, ruột non, ruột kết-trực tràng, ruột già, trực tràng, não và hệ thần kinh trung ương, bệnh Hodgkin và bệnh bạch cầu.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế là đề xuất hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này ở động vật có vú, ví dụ, người, mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh này. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này ở động vật máu nóng, như động vật có vú, ví dụ, người, mắc rối loạn này.

Dược phẩm

Để sử dụng hợp chất có công thức I để điều trị (bao gồm điều trị phòng ngừa) ở động vật có vú kể cả người, hợp chất theo sáng chế thường được bào chế theo tiêu chuẩn thực hành dược lý dưới dạng dược phẩm. Theo khía cạnh này, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Chế phẩm điển hình được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức I với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết các chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp là đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm các nguyên liệu như hydrat cacbon, sáp, các polyme hòa tan được trong nước và/hoặc trương nở được, các nguyên liệu ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi, nước và các hợp chất tương tự. Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cụ thể được sử dụng sẽ phụ thuộc vào phương tiện và mục đích sử dụng của hợp chất theo sáng chế. Các dung môi thường được chọn dựa trên các dung môi đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực

kỹ thuật này biết là an toàn (GRAS) khi được dùng cho động vật có vú. Nói chung, các dung môi an toàn bằng các dung môi chứa nước không độc như nước và các dung môi không độc khác mà hòa tan được hoặc có thể được trộn lẫn với nước. Các dung môi chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, propylen glycol, polyetylen glycol (ví dụ, PEG 400, PEG 300), v.v. và các hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm mờ đục, chất làm trơn, chất trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo vị thơm, chất tạo vị và các phụ gia khác đã biết để tạo ra vẻ bề ngoài hấp dẫn cho thuốc (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của chúng) hoặc hỗ trợ quá trình sản xuất sản phẩm (tức là, thuốc).

Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình làm tan và trộn thông thường. Ví dụ, dược chất dạng rời (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dạng được làm ổn định của hợp chất có công thức I (ví dụ, tạo phức với dẫn xuất xyclodextrin hoặc chất tạo phức đã biết khác) được hòa tan trong dung môi thích hợp với sự có mặt của một hoặc nhiều tá dược được mô tả trên đây. Hợp chất theo sáng chế thường được điều chế thành dạng liều dược phẩm để tạo ra liều thuốc dễ kiểm soát và cho phép bệnh nhân tuân theo chế độ điều trị đã kê.

Dược phẩm (hoặc chế phẩm) để dùng có thể được đóng gói theo nhiều cách, phụ thuộc vào phương pháp được sử dụng để dùng thuốc. Nói chung, vật phẩm để phân phối bao gồm vật chứa dùng để chứa dược phẩm bên trong dưới dạng thích hợp. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết các vật chứa thích hợp và bao gồm các nguyên liệu như chai lọ (bằng nhựa và thủy tinh), túi, ống tiêm, túi nhựa, xi lanh kim loại, và vật dụng tương tự. Vật chứa này cũng có thể bao gồm hệ thống khóa kéo để ngăn cản việc tiếp xúc để ngăn chặn sự tiếp xúc vô tình với các thành phần trong bao gói. Ngoài ra, vật chứa này có nhãn trong đó để mô tả các thành phần bên trong vật chứa. Nhãn này cũng có thể bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cho nhiều đường dùng và kiểu dùng khác nhau. Ví dụ, hợp chất có công thức I có độ tinh khiết mong muốn có thể tùy ý được trộn với các chất pha loãng, chất mang, tá dược hoặc chất làm ổn định dược dụng (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), dưới dạng chế phẩm đông khô, bột nghiền, hoặc dung dịch nước.

Việc bào chế có thể tiến hành bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp và ở độ tinh khiết mong muốn với các chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, các chất mang mà không độc đối với người nhận ở các liều và nồng độ được sử dụng. Độ pH của chế phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 8. Việc bào chế trong chất đệm axetat ở độ pH=5 là một phương án thích hợp.

Hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong bản mô tả này tốt hơn là vô trùng. Cụ thể là, các chế phẩm được sử dụng để dùng *in vivo* cần phải vô trùng. Việc làm vô trùng này được thực hiện dễ dàng bằng cách lọc qua các màng lọc vô trùng.

Hợp chất thường có thể được bảo quản dưới dạng chế phẩm rắn, chế phẩm đông khô hoặc dưới dạng dung dịch nước.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I sẽ được bào chế, định liều và dùng theo cách, tức là, với lượng, nồng độ, lịch trình, thời gian, cách dùng và đường dùng, phù hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể cần được điều trị, động vật có vú cụ thể cần được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân cần được điều trị, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, lịch trình dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với người thực hành trong lĩnh vực thuốc. "Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" của hợp chất được dùng thường sẽ bị kiểm soát bằng cách đánh giá các yếu tố nêu trên, và là lượng tối thiểu cần để phòng ngừa, cải thiện, hoặc điều trị rối loạn bị điều tiết bởi yếu tố đông máu. Lượng này tốt hơn là thấp hơn lượng gây độc cho vật chủ hoặc làm cho vật chủ dễ bị chảy máu hơn một cách đáng kể.

Như là một thông lệ, lượng hữu hiệu dược lý có tác dụng điều trị ban đầu của hợp chất có công thức I được dùng ngoài đường tiêu hóa trong một liều sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg, cụ thể là từ 0,1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân trong một ngày, với khoảng thông thường ban đầu của hợp chất được sử dụng là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 15 mg/kg/ngày.

Các chất pha loãng, các chất mang, tá dược và chất làm ổn định chấp nhận được là không gây độc cho đối tượng nhận ở các liều và nồng độ được sử dụng, và bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat và axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl

amoni clorua; hexametoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, rượu butylic hoặc rượu benzylic; alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catecol; resorxinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); polypeptit phân tử lượng thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; monosacarit, disacarit và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza, mannoza, hoặc các dextrin; các chất tạo chelat như EDTA; các đường như sucroza, mannitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion trái dấu tạo muối như natri; các phức kim loại (ví dụ, phức hợp Zn-protein); và/hoặc chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG). Các thành phần dược hoạt tính cũng có thể được hãm trong trong các viên vi nang được điều chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng cách polyme hóa ở mặt phân cách pha, ví dụ, hydroxymetylxenluloza hoặc vi nang gelatin và các vi nang poly(metylmetaxylat), một cách tương ứng, trong hệ phân phối thuốc dạng keo acaxia (ví dụ, các liposom, các vi cầu albumin, các vi nhũ tương, các hạt dạng nano và các viên nang dạng nano) hoặc trong các đại nhũ tương. Các kỹ thuật này được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Các chế phẩm giải phóng kéo dài của các hợp chất có công thức I có thể được điều chế. Các ví dụ thích hợp về chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm các chất nền bán thấm của polyme dạng rắn kỵ nước chứa hợp chất có công thức I, mà các chất nền này dưới dạng của các vật phẩm có hình dạng, ví dụ, màng, hoặc viên vi nang. Các ví dụ về các chất nền giải phóng kéo dài bao gồm polyeste, hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), hoặc poly(rượu vinylic)), polylactit (US 3773919), copolyme của axit L-glutamic và gama-etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không phân rã, copolyme của axit lactic-axit glycolic có thể phân rã như LUPRON DEPOT™ (các vi cầu tiêm được bao gồm copolyme của axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat) và axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric.

Các chế phẩm bao gồm các chế phẩm thích hợp cho các đường dùng được mô tả chi tiết ở đây. Các chế phẩm này có thể được trình bày dưới dạng thuận tiện dưới dạng đơn vị và có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược. Các kỹ thuật và các chế phẩm nhìn chung được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các

phương pháp này như vậy bao gồm bước cho thành phần hoạt tính kết hợp với chất mang mà cấu tạo một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Nói chung, các chế phẩm này được điều chế bằng cách cho thành phần hoạt tính kết hợp đều và đồng nhất với các chất mang dạng lỏng hoặc các chất mang dạng rắn dạng nhỏ mịn đều hoặc cả hai chất này, và sau đó, nếu cần, thì tạo hình sản phẩm.

Các chế phẩm của hợp chất có công thức I thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được điều chế thành các đơn vị riêng biệt như viên tròn, viên nang, viên nhộng hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của hợp chất có công thức I.

Các viên nén được ép có thể được điều chế bằng cách ép thành phần hoạt tính trong máy thích hợp dưới dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, trộn tùy ý với chất liên kết, chất làm trơn, chất pha loãng không có khả năng phản ứng, chất bảo quản, chất hoạt tính bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén được tạo khuôn có thể được tạo ra bằng cách đúc khuôn hỗn hợp của thành phần hoạt tính dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng không có khả năng phản ứng dạng lỏng trong máy thích hợp. Các viên nén này có thể tùy ý được bọc hoặc được khía và tùy ý được bào chế sao cho để tạo ra thành phần hoạt tính giải phóng chậm hoặc được kiểm soát ra khỏi viên nén này.

Các viên nén, viên ngậm, viên hình thoi, huyền phù nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, ví dụ, viên nang gelatin, sirô hoặc cồn ngọt có thể được điều chế để dùng qua đường miệng. Các chế phẩm của hợp chất có công thức I nhằm dùng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất làm ngọt, chất tạo vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm ưa nhìn. Các viên nén chứa thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược dược dụng không độc mà thích hợp để bào chế viên nén có thể chấp nhận được. Các tá dược này ví dụ, có thể là các chất pha loãng không có khả năng phản ứng, như canxi hoặc natri carbonat, lactoza, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất liên kết, như tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc đá tan. Các viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm việc tạo vi nang để làm trì hoãn việc gây rã và hấp thụ trong dải dạ dày-ruột non và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng nguyên

liệu giải phóng chậm như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng lẻ hoặc kết hợp với sáp.

Để điều trị cho mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ, miệng và da, các chế phẩm tốt hơn là được bôi dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem khu trú chứa (các) thành phần hoạt tính với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,075 đến 20% trọng lượng/trọng lượng. Khi được bào chế trong thuốc mỡ, các thành phần hoạt tính này có thể được sử dụng với thuốc mỡ nền trộn lẫn được trong parafin hoặc trong nước. Theo cách khác, các thành phần hoạt tính này có thể được bào chế trong kem bằng kem nền dầu trong nước.

Nếu muốn, pha nước của kem nền có thể bao gồm rượu đa chức, tức là, rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG 400) và các hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm khu trú có thể được mong đợi bao gồm hợp chất làm tăng cường sự hấp thụ hoặc thẩm thấu của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Các ví dụ về chất tăng cường thẩm thấu qua da bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương tự có liên quan.

Pha dầu của nhũ tương theo sáng chế có thể được tạo ra từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Trong khi pha này có thể chỉ bao gồm chất nhũ hóa, nó có thể được mong muốn bao gồm hỗn hợp của ít nhất một chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu, hoặc với cả chất béo và dầu. Tốt hơn là, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa chất béo mà hoạt động như là chất làm ổn định. Cũng đã được ưu tiên là bao gồm cả dầu và chất béo. Đồng thời, (các) chất nhũ hóa có hoặc không có (các) chất làm ổn định tạo ra cái gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và chất béo tạo ra cái gọi là nền thuốc mỡ nhũ hóa mà tạo ra pha được phân tán trong dầu của chế phẩm kem. Các chất nhũ hóa và các chất làm ổn định nhũ tương thích hợp để dùng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearylic, rượu benzylic, rượu myristylic, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sulfat.

Huyền phù nước của hợp chất có công thức I chứa hoạt chất kết hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất huyền phù chứa nước này. Tá dược này bao gồm chất tạo huyền phù, như natri carboxymetylxenluloza, croscarmeloza, povidon, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm tragacan và

gôm acaxia, và chất phân tán hoặc chất làm ẩm như phosphatit có trong tự nhiên (ví dụ, lexitin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch thẳng (ví dụ, heptadecaetylenoxyxetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat). Huyền phù nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Dược phẩm của hợp chất có công thức I có thể dưới dạng chế phẩm tiêm vô trùng, như huyền phù nước hoặc dầu vô trùng dạng tiêm được. Huyền phù này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất làm ẩm thích hợp và chất tạo huyền phù đã được nêu. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù dạng tiêm được vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi dùng được ngoài đường tiêu hóa không độc, như dung dịch trong 1,3-butandiol hoặc được điều chế dưới dạng bột đông khô nhanh. Trong chất phù trợ thuốc và các dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng có thể được sử dụng một cách thuận tiện dưới dạng dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi vô khuẩn bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể còn được sử dụng trong các chế phẩm dạng tiêm.

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều duy nhất sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ được điều trị và cách dùng cụ thể. Ví dụ, chế phẩm giải phóng theo thời gian nhằm được dự định cho người dùng qua đường miệng có thể chứa khoảng từ 1 đến 1000mg hoạt chất kết hợp với lượng chất mang thích hợp và thuận tiện mà có thể thay đổi từ 5 đến 95% tổng hợp phần (trọng lượng:trọng lượng). Dược phẩm có thể được điều chế để tạo ra lượng dùng có thể xác định được một cách dễ dàng. Ví dụ, dung dịch nước được dùng để truyền trong tĩnh mạch có thể chứa với lượng thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 3 đến 500µg cho mỗi ml dung dịch để truyền thể tích thích hợp với tốc độ khoảng 30mL/giờ có thể xuất hiện.

Chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất hãm vi khuẩn và chất tan mà làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận được dự định; và huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc.

Chế phẩm thích hợp để dùng khu trú cho mắt còn bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, nhất là dung môi nước đối với thành phần hoạt tính. Thành phần hoạt tính này tốt hơn là có mặt trong chế phẩm này với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ, khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm thích hợp để dùng khu trú trong miệng bao gồm thuốc viên hình thoi bao gồm thành phần hoạt tính trong chất có mùi thơm, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan; thuốc có mùi thơm chứa thành phần hoạt tính trong nền không có khả năng phản ứng như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acaxia; và nước súc miệng chứa thành phần hoạt tính trong chất mang lỏng thích hợp.

Chế phẩm dùng qua đường trực tràng có thể có mặt dưới dạng thuốc đạn với nền thích hợp ví dụ, bao gồm bơ ca cao hoặc salixylat.

Chế phẩm thích hợp dùng trong phổi hoặc mũi có cỡ hạt, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 micron (bao gồm cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 micron với lượng gia tăng micron như 0,5, 1, 30 micron, 35 micron, v.v.), mà được dùng bằng cách xông nhanh qua lỗ mũi hoặc xông qua miệng sao cho để chạm đến túi phế nang. Các chế phẩm thích hợp bao gồm dung dịch nước hoặc dầu của thành phần hoạt tính. Các chế phẩm thích hợp để dùng sol khí hoặc bột khô có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường và có thể được phân phối với tác nhân trị liệu khác như các hợp chất nêu trên dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn như được mô tả dưới đây.

Chế phẩm thích hợp để dùng trong âm đạo có thể có được bào chế dưới dạng thuốc đặt âm đạo, gạc thấm, kem, gel, hồ, bọt hoặc chế phẩm phun chứa ngoài thành phần hoạt tính như các chất mang đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là thích hợp.

Các chế phẩm có thể được bao gói trong vật chứa liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ, ống tiêm được đậy kín và lọ nhỏ, và có thể được cất giữ trong điều kiện đông-khô (đông khô nhanh) mà chỉ cần bổ sung chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ, nước, để tiêm ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch tiêm được chế ngay lúc dùng và huyền phù được điều chế từ bột vô trùng, hạt và các viên nén có dạng nêu trên. Chế phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là chế phẩm chứa liều hằng ngày hoặc liều đơn vị nhỏ hằng ngày, như được nêu trên đây, hoặc phân đoạn thích hợp của chúng, của thành phần hoạt tính.

Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm thú y, chứa ít nhất một thành phần hoạt tính như được xác định trên đây cùng với chất mang thú y. Các chất mang thú y là các nguyên liệu hữu ích xét về mục đích sử dụng chế phẩm và có thể là chất rắn, lỏng hoặc khí hoặc theo cách khác là trơ hoặc chấp nhận được trong thú y và tương thích với thành phần hoạt tính. Các chế phẩm thú y này có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, qua đường miệng hoặc theo đường mong muốn bất kỳ khác.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất trị liệu bổ sung để điều trị bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây, như rối loạn tăng sinh cao (ví dụ, bệnh ung thư). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được kết hợp với dược phẩm kết hợp, hoặc chế độ chia liều làm liệu pháp kết hợp, bằng hợp chất thứ hai mà có đặc tính chống tăng sinh cao hoặc hữu ích trong việc điều trị rối loạn tăng sinh cao (ví dụ, bệnh ung thư). Hợp chất thứ hai của dược phẩm kết hợp hoặc chế độ chia liều này tốt hơn là có hoạt tính bổ sung cho hợp chất có công thức I sao cho chúng không tác động bất lợi với nhau. Các hợp chất này có mặt một cách thích hợp kết hợp với lượng mà hữu hiệu đối với mục đích được nhằm đến. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I, kết hợp với chất hóa trị như được mô tả trong bản mô tả này.

Liệu pháp kết hợp có thể được dùng dưới dạng chế độ đồng thời hoặc tuần tự. Khi được dùng tuần tự, tổ hợp này có thể được dùng trong hai hoặc nhiều lần dùng. Việc dùng kết hợp bao gồm dùng đồng thời, dùng riêng các dược phẩm hoặc dược phẩm duy nhất, và dùng liên tục theo thứ tự, trong đó tốt hơn là có khoảng thời gian

trong khi cả hai (hoặc tất cả các) hoạt chất đồng thời tạo ra hoạt tính sinh học của chúng.

Liều lượng thích hợp cho các chất được dùng đồng thời bất kỳ trong số các chất được dùng đồng thời nêu trên là liều lượng hiện được sử dụng và có thể được giảm đi do tác động kết hợp (hiệp đồng) của chất vừa được biết đến và các chất trị liệu hoặc chất điều trị khác.

Liệu pháp kết hợp có thể tạo ra "tác dụng hiệp đồng" và thể hiện "tính hiệp đồng", tức là, tác dụng đạt được khi các thành phần hoạt tính được sử dụng cùng nhau lớn hơn so với tổng các tác dụng có được khi sử dụng các hợp chất riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các thành phần hoạt tính: (1) được phối trộn đồng thời và được dùng hoặc được phân bố đồng thời trong chế phẩm đơn vị liều lượng kết hợp; (2) được phân bố bằng cách thay đổi hoặc dùng song song như các chế phẩm riêng rẽ; hoặc (3) bằng một số chế độ khác. Khi được phân bố trong liệu pháp thay thế, tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các hợp chất được dùng hoặc được phân bố tuần tự, ví dụ, bằng các lần tiêm khác nhau trong các xi lanh riêng rẽ, các viên tròn hoặc các viên nang riêng rẽ, hoặc dung dịch truyền riêng rẽ. Nhìn chung, trong liệu pháp thay thế, liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính được dùng theo thứ tự, tức là, theo dãy, trong khi đó trong liệu pháp kết hợp, liều lượng hữu hiệu của hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được dùng cùng nhau.

Trong phương án cụ thể của liệu pháp chống bệnh ung thư, hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, chất hỗ biến, solvat, chất trao đổi chất, hoặc muối dược dụng hoặc tiền dược chất của nó, có thể được kết hợp với các chất hóa trị, nội tiết hoặc kháng thể khác như các chất được mô tả trong bản mô tả này, cũng như là được kết hợp với liệu pháp phẫu thuật và liệu pháp tia X. Do đó, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc dùng ít nhất một hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, chất hỗ biến, solvat, chất chuyển hóa, hoặc muối dược dụng hoặc tiền dược chất của nó, và việc sử dụng ít nhất một phương pháp điều trị bệnh ung thư khác. Lượng (các) hợp chất có công thức I và (các) chất hóa trị có hoạt tính dược học khác và các thời điểm dùng tương đối sẽ được chọn lọc theo trật tự để đạt được tác dụng điều bị bệnh kết hợp mong muốn.

Chất chuyển hóa của các hợp chất có công thức I

Sản phẩm chuyển hóa *in vivo* có công thức I được mô tả trong bản mô tả này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Sản phẩm này có thể thu được, ví dụ, bằng cách oxy hóa, khử, thủy phân, amin hóa, khử amin hóa, este hóa, khử este hóa, phân giải enzym, và sản phẩm tương tự, của hợp chất được dùng. Do đó, sáng chế bao gồm các chất chuyển hóa của hợp chất có công thức I, bao gồm hợp chất được sản xuất theo quy trình bao gồm việc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong một khoảng thời gian đủ để thu được sản phẩm chuyển hóa của nó.

Sản phẩm chuyển hóa thường được nhận diện bằng cách điều chế chất đồng vị được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ (ví dụ, ^{14}C hoặc ^{3}H) của hợp chất theo sáng chế, việc dùng sản phẩm này ngoài đường tiêu hóa ở liều phát hiện được (ví dụ, cao hơn khoảng 0,5 mg/kg) cho động vật như chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, khỉ hoặc người, cho phép có đủ thời gian để cho sự chuyển hóa xảy ra (cụ thể là từ 30 giây đến 30 giờ) và phân lập sản phẩm chuyển hóa của nó ra khỏi nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này được phân lập một cách dễ dàng do chúng được đánh dấu (các sản phẩm khác được phân lập bằng cách sử dụng các kháng thể có khả năng gắn kết epitop tồn tại trong chất chuyển hóa). Cấu trúc chất chuyển hóa được xác định theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách phân tích MS, LC/MS hoặc NMR. Nói chung, việc phân tích chất chuyển hóa được thực hiện theo cách giống như các nghiên cứu chuyển hóa thuốc thông thường mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các sản phẩm chuyển hóa, miễn bằng chúng không được phát hiện theo cách khác *in vivo*, có thể hữu dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán để định liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế.

Vật phẩm sản xuất

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất vật phẩm sản xuất, hoặc "bộ kit", chứa các nguyên liệu hữu dụng để điều trị các bệnh và các rối loạn được mô tả trên đây. Bộ kit bao gồm vật chứa bao gồm hợp chất có công thức I. Bộ kit còn có thể bao gồm nhãn dán hoặc tờ rời kèm theo bao gói, trên hoặc kết hợp với vật chứa. Thuật ngữ "tờ rời kèm theo bao gói" được sử dụng để chỉ các chỉ dẫn dùng thuốc thường có trong các bao gói của sản phẩm điều trị bệnh bán trên thị trường, tờ rời kèm theo bao gói này chứa thông tin về các chỉ định dùng thuốc, cách sử dụng, liều, việc dùng, chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị bệnh này. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ nhỏ, ống tiêm, bao bì xốp, v.v. Vật chứa

này có thể được làm từ các nguyên liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa này có thể chứa hợp chất có công thức I hoặc II hoặc chế phẩm của nó mà hữu ích trong việc điều trị tình trạng bệnh và có thể có cổng vào vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể túi dung dịch tiêm tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nắp đậy mà có thể xuyên qua được bằng kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong chế phẩm là hợp chất có công thức I. Nhãn dán hoặc tờ rời kèm theo bao gói chỉ ra rằng chế phẩm được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh được lựa chọn, như bệnh ung thư. Ngoài ra, nhãn dán hoặc tờ rời kèm theo bao gói có thể chỉ ra rằng bệnh nhân cần điều trị là người mắc rối loạn như rối loạn tăng sinh cao, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng phì tim, đau, bệnh đau nửa đầu hoặc bệnh hoặc trường hợp bị chấn thương thần kinh. Theo một phương án, nhãn dán hoặc tờ rời kèm theo bao gói chỉ ra rằng chế phẩm chứa hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị rối loạn do sự sinh trưởng tế bào bất thường. Nhãn dán hoặc tờ rời kèm theo bao gói cũng có thể chỉ ra rằng chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn khác. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, vật phẩm sản xuất còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai chứa chất đệm dược dụng, như nước hãm vi khuẩn dùng để tiêm (bacteriostatic water - BWFI), muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Nó còn có thể bao gồm các nguyên liệu khác được mong muốn theo quan điểm về tính thương mại và người sử dụng, bao gồm chất đệm khác, các chất pha loãng, chất lọc, kim tiêm, và ống tiêm.

Bộ kit còn có thể bao gồm các hướng dẫn dùng hợp chất có công thức I và, nếu có, dược phẩm thứ hai. Ví dụ, nếu bộ kit bao gồm chế phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I, và dược phẩm thứ hai, bộ kit còn có thể bao gồm các hướng dẫn dùng đồng thời, theo thứ tự hoặc riêng rẽ của chế phẩm thứ nhất và thứ hai cho người bệnh có nhu cầu.

Theo một phương án khác, bộ kit thích hợp để phân phối dạng rắn dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức I, như các viên nén hoặc viên nang. Bộ kit này tốt hơn là bao gồm một số liều đơn vị. Bộ kit này có thể bao gồm thẻ có liều được định hướng theo thứ tự mục đích sử dụng. Ví dụ về bộ kit này là "bao bì xốp". Bao bì xốp là đã biết trong ngành công nghiệp bao gói và được sử dụng rộng rãi để bao gói dạng liều đơn vị thuốc. Nếu muốn, có thể bố trí mục ghi nhớ, ví dụ, dưới dạng số, chữ, hoặc các dấu hiệu khác hoặc tờ lịch trong rời, thiết kế các ngày trong lịch trình điều trị mà các liều có thể được dùng.

Theo một phương án, bộ kit có thể bao gồm (a) vật chứa thứ nhất chứa hợp chất có công thức I; và tùy ý (b) vật chứa thứ hai chứa dược phẩm thứ hai, trong đó dược phẩm thứ hai bao gồm hợp chất thứ hai có hoạt tính kháng tăng sinh cao. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, bộ kit còn có thể bao gồm vật chứa thứ ba bao gồm chất đệm dược dụng, như nước hãm vi khuẩn dùng để tiêm (BWFI), muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Nó còn có thể bao gồm các nguyên liệu khác được mong muốn theo quan điểm về tính thương mại và người sử dụng, bao gồm chất đệm khác, các chất pha loãng, chất lọc, kim, và ống tiêm.

Theo một số phương án khác, trong đó bộ kit bao gồm chế phẩm của hợp chất có công thức I và chất điều trị bệnh thứ hai, bộ kit có thể bao gồm vật chứa để chứa các chế phẩm riêng rẽ như chai được phân chia hoặc bao gói mỏng được phân chia, tuy nhiên, các chế phẩm riêng rẽ này cũng có thể được chứa trong vật chứa không được chia duy nhất. Cụ thể là, bộ kit bao gồm các hướng dẫn sử dụng các thành phần riêng rẽ này. Bộ kit đặc biệt tiện lợi khi các thành phần riêng rẽ tốt hơn là được sử dụng ở các dạng liều khác nhau (ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được dùng ở các khoảng liều khác nhau, hoặc khi bác sỹ kê đơn mong muốn chuẩn độ của từng hợp phần của tổ hợp.

Hợp chất được điều chế có công thức I

Hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp theo các cách tổng hợp mà bao gồm các quy trình tương tự với các quy trình đã biết trong lĩnh vực hóa học, cụ thể là theo phần mô tả trong bản mô tả này, và các quy trình đối với các dị vòng khác được mô tả trong tài liệu: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky và Rees, Elsevier, 1997, ví dụ, Volume 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990), mỗi tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các nguyên liệu ban đầu nói chung là có thể mua được trên thị trường như Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết (ví dụ, được điều chế bằng các phương pháp thông thường được mô tả trong tài liệu: Louis F. Fieser và Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), hoặc *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed.

Springer-Verlag, Berlin, bao gồm các bổ sung (cũng có sẵn thông qua cơ sở dữ liệu trực tuyến Beilstein).

Các biến đổi hóa tổng hợp và phương pháp nhóm bảo vệ (bảo vệ và phá bảo vệ) hữu dụng trong việc tổng hợp hợp chất có công thức I và các chất phản ứng cần thiết và các hợp chất trung gian đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, các hợp chất được mô tả trong tài liệu: R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); và L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley và Sons (1995) và các tái bản sau đó của nó.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế riêng lẻ hoặc dưới dạng các thư viện hợp chất bao gồm ít nhất 2, ví dụ, nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 hợp chất, hoặc từ 10 đến 100 hợp chất. Thư viện các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách 'tách và trộn' kết hợp hoặc bằng cách tổng hợp song song nhiều lần bằng cách sử dụng phương pháp hóa học pha dung dịch hoặc pha rắn, bằng các quy trình mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thư viện hợp chất chứa ít nhất 2 hợp chất, hoặc các muối dược dụng của nó.

Các quy trình chung và các ví dụ thực hiện đề xuất các phương pháp được lấy làm ví dụ để hợp chất được điều chế có công thức I. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, có thể sử dụng các phương pháp tổng hợp khác để tổng hợp các hợp chất có công thức I. Mặc dù các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng đặc biệt được mô tả và bộc lộ trong các hình vẽ, các quy trình chung, và các ví dụ, các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng khác có thể được thế một cách dễ dàng để tạo ra các dẫn xuất và/hoặc điều kiện phản ứng khác nhau. Ngoài ra, nhiều hợp chất được lấy làm ví dụ được điều chế bằng các phương pháp được mô tả còn có thể được biến đổi theo bản mô tả này bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thông thường mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Trong quá trình hợp chất được điều chế có công thức I, có thể cần bảo vệ các chức ở xa (ví dụ, amin bậc một hoặc bậc hai) của các hợp chất trung gian. Nhu cầu về việc bảo vệ này sẽ thay đổi phụ thuộc vào bản chất của chức ở xa và các điều kiện của

phương pháp điều chế. Các nhóm bảo vệ amin thích hợp bao gồm axetyl, trifloaxetyl, t-butoxycacbonyl (BOC), benzyloxycacbonyl (CBz) và 9-florenylmetylenoxycacbonyl (Fmoc). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ xác định một cách dễ dàng nhu cầu về việc bảo vệ này. Đối với việc mô tả các nhóm bảo vệ này và việc sử dụng chúng, xem T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Phương pháp tách

Trong phương pháp hợp chất được điều chế có công thức I, thuận lợi là có thể tách các sản phẩm phản ứng ta khỏi nhau và/hoặc ra khỏi nguyên liệu ban đầu. Các sản phẩm mong muốn thu được từ từng bước hoặc hàng loạt các bước được tách và/hoặc được tinh chế đến mức đồng nhất mong muốn bằng các kỹ thuật thông thường trong lĩnh vực này. Cụ thể là việc tách này liên quan đến việc chiết nhiều pha, kết tinh từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa, hoặc sắc ký. Việc sắc ký có thể liên quan đến số lượng phương pháp bất kỳ bao gồm, ví dụ: sắc ký pha đảo và pha chuẩn; sắc ký loại trừ theo kích cỡ; sắc ký trao đổi ion; phương pháp và thiết bị sắc ký lỏng cao áp, trung áp, thấp áp; sắc ký phân tích phạm vi nhỏ; sắc ký tầng di chuyển mô phỏng (simulated moving bed - SMB) và sắc ký lớp mỏng hoặc lớp dày điều chế, cũng như là các kỹ thuật sắc ký lớp mỏng phạm vi nhỏ và sắc ký nhanh.

Một loại phương pháp tách khác nữa bao gồm việc xử lý hỗn hợp bằng chất phản ứng được chọn để liên kết hoặc theo cách có thể tách được sản phẩm mong muốn, nguyên liệu ban đầu không phản ứng, phản ứng bằng sản phẩm, hoặc phương pháp tương tự. Các chất phản ứng này bao gồm các chất hấp phụ hoặc chất hấp thụ như than hoạt tính, rây phân tử, môi trường trao đổi ion, hoặc chất tương tự. Theo cách khác, các chất phản ứng có thể là các axit trong trường hợp nguyên liệu bazơ, bazơ trong trường hợp nguyên liệu axit, chất phản ứng liên kết như các kháng thể, protein liên kết, chất tạo chelat chọn lọc như ete vòng, chất phản ứng chiết ion lỏng/lỏng (LIX), hoặc chất tương tự. Việc chọn phương pháp tách thích hợp phụ thuộc vào bản chất của nguyên liệu bao gồm, như, điểm sôi và phân tử lượng trong quá trình chưng cất và thăng hoa, có hoặc không có nhóm chức phân cực trong sắc ký, tính ổn định của nguyên liệu trong môi trường axit và bazơ trong quá trình chiết nhiều pha, và yếu tố tương tự.

Hỗn hợp không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng trên cơ sở sự khác biệt về tính chất lý hóa của chúng theo các phương pháp mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết, như bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng cách cho phản ứng bằng hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất bổ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) chất đồng phân không đối quang riêng thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể làm chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thế) và được xem là một phần của sáng chế. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách ra bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Chất đồng phân lập thể riêng rẽ, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, về cơ bản không có chất đồng phân lập thể của nó có thể thu được bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic bằng cách sử dụng phương pháp như tạo ra chất đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng chất phân giải quang hoạt (Eliel, E. và Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Hỗn hợp raxemic của hợp chất không đối xứng theo sáng chế có thể được tách ra và được phân lập bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) tạo ra muối ion, muối của chất đồng phân không đối quang bằng hợp chất không đối xứng và tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo ra các hợp chất đồng phân không đối quang với chất phản ứng dẫn xuất không đối xứng, tách chất đồng phân không đối quang, và chuyển hóa thành chất đồng phân lập thể tinh khiết, và (3) tách chất đồng phân lập thể về cơ bản tinh khiết hoặc được làm giàu trực tiếp trong các điều kiện không đối xứng, như trên chất hấp phụ không đối xứng bằng HPLC hoặc SFC (Supercritical Fluid Chromatography – sắc ký lỏng siêu tới hạn), xem White và Burnett (2005) Jour. of Chrom. A1074:175-185; và "Drug Stereochemistry, Analytical Methods và Pharmacology," (1993) Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York).

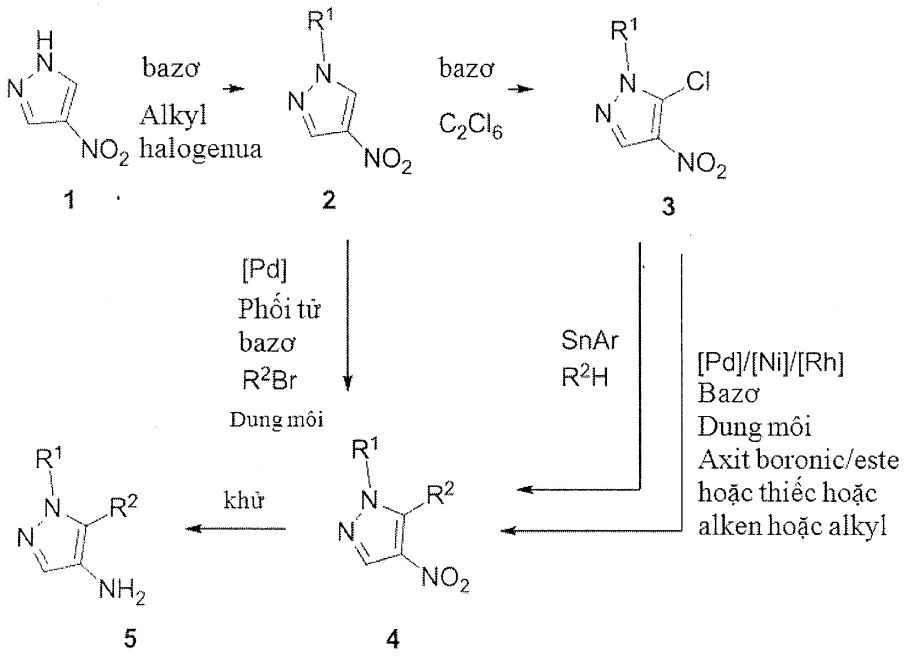
Ở phương pháp (1), muối không đối quang có thể được tạo ra bằng cách cho bazơ đồng phân đối ảnh không đối xứng tinh khiết như bruxin, quinin, ephedrin, strychnin, α-metyl-β-phenyletylamin (amphetamin), và hợp chất tương tự phản ứng

bằng hợp chất không đối xứng có chức axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Các muối không đối quang có thể được kích thích để tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký ion. Đối với việc tách chất đồng phân quang học của hợp chất amin, việc bổ sung axit carboxylic hoặc axit sulfonic không đối xứng, như axit camphorsulfonic, axit tartric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể dẫn đến sự tạo ra muối không đối quang.

Theo cách khác, theo phương pháp (2), cơ chất được phân giải được cho phản ứng với một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất không đối xứng để tạo ra cặp không đối quang (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất không đối xứng phản ứng với chất phản ứng thu được không đối xứng tinh khiết đồng phân đối ảnh, như dẫn xuất mentyl, sau đó là tách chất đồng phân không đối quang và thủy phân để thu được chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc được làm giàu. Phương pháp xác định độ tinh khiết quang học bao gồm tạo ra các este không đối xứng, như mentyl este, ví dụ, (-) mentyl cloroformat với sự có mặt của bazơ, hoặc Mosher este, α-metoxy-α-(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), của hỗn hợp raxemic, và phân tích phổ ^{1}H NMR về sự có mặt của hai chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang atrop. Các chất đồng phân không đối quang ổn định của các hợp chất đồng phân atrop có thể được tách ra và được phân lập bằng sắc ký pha chuẩn và pha đảo theo phương pháp tách naphtyl-isoquinolin đồng phân atrop (WO 96/15111). Theo phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng sắc ký bằng cách sử dụng pha tĩnh không đối xứng ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman và Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc được làm giàu có thể được phân biệt bằng phương pháp được dùng để phân biệt các phân tử không đối xứng khác với các nguyên tử cacbon không đối xứng, như quay quang và lưỡng cực vòng.

Quy trình điều chế thông thường

Sơ đồ 1: Tổng hợp hợp chất 4-aminopyrazol 5 từ nitro-1H-pyrazol 1.



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong bản mô tả này.

Sơ đồ 1 thể hiện quá trình tổng hợp được lấy làm ví dụ của các hợp chất 4-aminopyrazol 5. Hợp chất 4-nitro-1H-pyrazol 1 được chuyển hóa thành hợp chất 2 4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 bằng cách xử lý bằng bazơ trong dung môi thích hợp hoặc nguyên chất, sau đó bằng cách bổ sung chất phản ứng alkyl hóa như dimetyl sulfat. Hợp chất 2 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 3 5-clo-4-nitro-1H-pyrazol bằng cách xử lý bằng bazơ như lithi hexametyldisilazit, hoặc nBuLi trong dung môi thích hợp như THF (tetrahydrofuran) ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ -78°C. Hợp chất 3 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 4 trực tiếp bằng SnAr, hoặc kim loại chuyển tiếp được xúc tác thông qua các phản ứng liên hợp, ví dụ các điều kiện Suzuki, Sonogashira, Heck, Buchwald, Goldberg theo các phương pháp đã biết. Hợp chất 5 4-aminopyrazol có thể được tổng hợp từ hợp chất 4 bằng phương pháp khử thích hợp, như phương pháp xử lý bằng bột kẽm và amoni format trong tetrahydrofuran, hoặc hydro hóa với H_2 và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như paladi trên cacbon.

Phản ứng liên hợp Buchwald có thể được tiến hành dưới các điều kiện xúc tác paladi Buchwald với vòng paladi tiền xúc tác Buchwald và chất phản ứng phối tử trong bảng dưới đây và như được mô tả trong: Biscoe et al (2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6686-6687; Kinzel et al (2010) J. Am. Chem. Soc. 132:14073-14075;molander et al (2012) J. Am. Chem. Soc. 134:11667-11673; Walker et al (2004) Angew. Chem. Int. Ed. 43:1871; Billingsley et al (2007) Angew. Chem. Int. Ed. 46:5359-5363; US6946560; US 7026498; US 7247731; US 7560582; US 6307087; US 6395916; US 7223879; US 7858784, được kết hợp ở đây để tham khảo. Các chất phản ứng này có bán trên thị trường (Johnson

Matthey Inc., Wayne, PA; Sigma Aldrich Fine Chemical, St. Louis, MO; Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA).

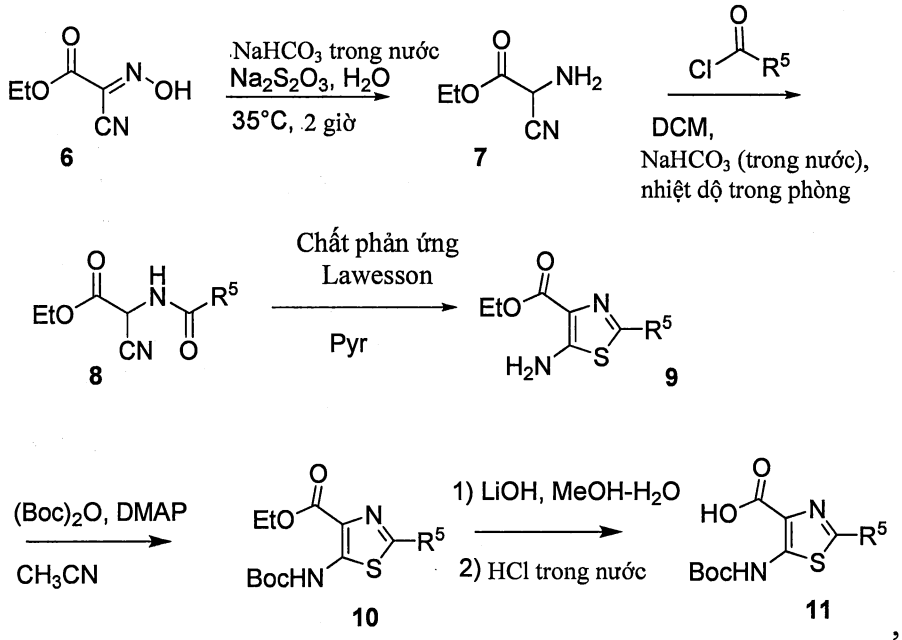
Chất xúc tác Buchwald và phối tử	Tên	Đăng ký CAS số
2-dixyclohexylphosphino-2′-(*N*,*N*-dimetylamino)biphenyl	DavePhos	213697-53-1
2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl	XPhos	564483-18-7
2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl	SPhos	657408-07-6
2-di-*tert*-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl	tBuXPhos	564483-19-8
(2-biphenyl)dixyclohexylphosphin	CyJohnPhos	247940-06-3
(2-biphenyl)di-*tert*-butylphosphin	JohnPhos	224311-51-7
Natri 2′-dixyclohexylphosphino-2,6 dimetoxy-1,1′-biphenyl-3-sulfonat hydrat	SPhos [độ hòa tan của nước]	1049726-96-6
2-di-*tert*-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl	Tetrametyl tBuXPhos	857356-94-6
2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl	RuPhos	787618-22-8
2′-(diphenylphosphino)-N,N′-dimetyl-(1,1′-biphenyl)-2-amin, 2-diphenylphosphino-2′-(*N*,*N*-dimetylamino)biphenyl	PhDave-Phos	240417-00-9
2′-(di-tert-butylphosphino)-N,N-dimetylbiphenyl-2-amin	t-BuDavePhos	224311-49-3
2-dixyclohexylphosphino-2′-metylbiphenyl, 2-metyl-2′-dixyclohexylphosphinobiphenyl	MePhos	251320-86-2
2-di-*tert*-butylphosphino-2′-metylbiphenyl	tBuMePhos	255837-19-5
Au(MeCN)SbF_6	JohnPhos	866641-66-9
(2-biphenyl)di-*tert*-butylphosphin vàng(I) clorua, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl vàng(I) clorua	JohnPhos AuCl	854045-93-5

2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl vàng(I) clorua	XPhos AuCl	854045-94-6
2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl vàng(I) bis(triflometansulfonyl)imit	XPhos $AuNTf_2$	934506-10-2
2-(dixyclohexylphosphino)3,6-dimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl	BrettPhos	1070663-78-3
Sản phẩm cộng RuPhos Pd G1 Metyl-t-butyl Ete		
Clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl)]paladi(II)	Vòng XPhos paladi	1028206-56-5
Sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2-aminoetylphenyl)]paladi(II) - metyl-*t*-butyl ete	Vòng SPhos paladi	
t-BuXPhos paladi(II) phenetylamin clorua	tBuXPhos Pd G1	1142811-12-8
2-{bis[3,5-bis(triflometyl)phenyl]phosphino}-3,6-dimetoxy -2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl	JackiePhos	1160861-60-8
2-(di-tert-butylphosphino)-2′,4′,6′- triisopropyl-3,6-dimetoxy-1,1′-biphenyl	tBuBrettPhos	1160861-53-9
Dixyclohexyl(2′,4′,6′-trimetoxy[1,1′-biphenyl]-2-yl)-phosphin		1000171-05-0
Sản phẩm cộng BrettPhos Pd G1 Metyl-*t*-butyl ete		
Clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)	Xphos Pd G2	1310584-14-5
Clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)	SPhos Pd G2	1375325-64-6
Clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)	RuPhos Pd G2	1375325-68-0
Clo[(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimetylamino)-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)	CPhos-Pd-G2	

[(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-bis(N,N-dimetylamino) -1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)] paladi(II) metansulfonat	CPhos-Pd-G3	
[(2-di-*tert*-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)] paladi(II) metansulfonat	*t*BuXPhos-Pd-G3	
(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat	RuPhos-Pd-G3	
(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat	XPhos-Pd-G3	
[(2-di-xyclohexylphosphino-3,6-dimetoxy-2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′ -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat	BrettPhos-Pd-G3	
[(2-{bis[3,5-bis(triflometyl)phenyl]phosphin}-3,6-dimetoxy- 2′,4′,6′- triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat	JackiePhos-Pd-G3	
Me4-tert-butyl XPhos-AuMeCN SbF6		1334547-72-6
tBuXPhos Au(MeCN)SbF_6		1140531-94-7
RuPhos Au(MeCN)SbF_6		
SPhos Au(MeCN)SbF_6		1236160-37-4
XPhos Au(MeCN)SbF_6		1215877-64-7
Me4-*tert*-butyl XPhos-AuCl		1140907-91-0
tBuXPhos AuCl		
RuPhos AuCl		1261452-57-6
SPhos AuCl		854045-95-7
CyJohnPhos AuCl		854045-92-4
BrettPhos AuCl		1334547-75-9
JohnPhos $AuNTf_2$		1036000-94-8
Me_4-tert-butyl XPhos-$AuNTf_2$		

tBuXphos AuNTf$_2$		1190991-33-3
SPhos AuNTf$_2$		1121960-90-4
CyJohnPhos AuNTf$_2$		1016161-75-3
CPhos AuNTf$_2$		
RuPhos AuNTf$_2$		
BrettPhos AuNTf$_2$		1296269-97-0
DavePhos AuNTf$_2$		1188507-66-5
CPhos		1160556-64-8
Clo(natri-2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxy-1,1′-biphenyl-3′-sulfonat)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II)		
Di-Ad-BrettPhos		1160861-59-5
Dixyclohexyl(2-(2-metoxynaphtalen-1-yl)phenyl)phosphin		1309570-98-6
tert-BuBrettPhos-Pd-G3		
di-Ad-Johnphos-G3		

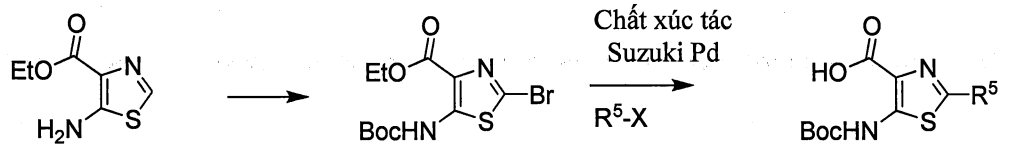
Sơ đồ 2: Tổng hợp hợp chất 11 từ 4-carboxy-thiazol từ các hợp chất hydroxamit có công thức 6



trong đó R^5 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 2 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 11 4-carboxy-thiazol từ các hợp chất hydroxamit 6. Khử hợp chất 6 bằng chất khử trong dung môi thích hợp như $Na_2S_2O_3$ trong nước tạo ra hợp chất 7, chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất 8 bằng chất axyl hóa trong dung môi thích hợp với bazơ thích hợp như benzoyl clorua trong diclometan với natri bicacbonat. Hợp chất 8 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 9 bằng chất phản ứng chứa lưu huỳnh trong chất phản ứng thích hợp như chất phản ứng Lawesson trong pyridin, và được bảo vệ thành hợp chất 10 bằng nhóm bảo vệ thích hợp như Boc (*tert*-butyloxycacbonyl). Phản ứng thủy phân este của hợp chất 10 sử dụng bazơ và dung môi thích hợp, như LiOH trong metanol và nước tạo ra hợp chất 11.

Sơ đồ 3: Tổng hợp hợp chất 11 4-carboxy-5-aminothiazol được thế ở vị trí 2 bằng phản ứng brom hóa C-2 của hợp chất 12 tiếp theo phản ứng Suzuki của hợp chất 13



trong đó R^5 là như được xác định ở đây.

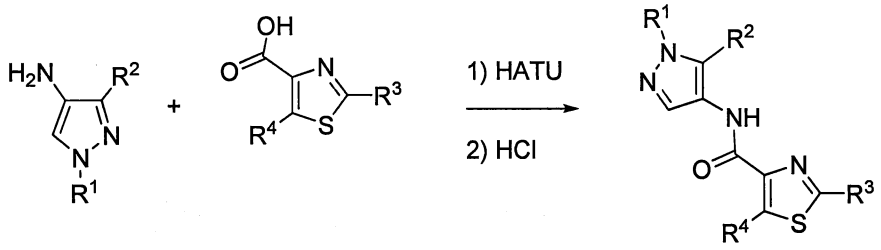
Sơ đồ 3 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 11 4-carboxy-5-aminothiazol được thế ở vị trí 2 bằng phản ứng brom hóa C-2 của este của 5-aminothiazol-4-carboxylat như hợp chất 12, tiếp theo phản ứng Suzuki của este của 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylat như hợp chất 13. Este của 5-aminothiazol-4-carboxylat như hợp chất 12 có thể được brom hóa để tạo ra hợp chất 13 bằng chất phản ứng brom hóa trong dung môi thích hợp, như NBS (N-bromosucxinimit) trong diclometan. Phản ứng liên hợp loại Suzuki hữu ích để gắn dị vòng hoặc heteroaryl bằng sự dịch chuyển halogenua ở vị trí 2 của vòng thiazol, pyridyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl trong phản ứng tổng hợp hợp chất có Công thức I. Ví dụ, hợp chất 13 2-bromo (hoặc clo) thiazol có thể được phản ứng với khoảng 1,5 đương lượng của aryl, heteroxyclyl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc chất phản ứng este và lượng dư natri cacbonat trong nước trong axetonitril. Lượng chất xúc tác, hoặc nhiều hơn của chất phản ứng paladi hóa trị thấp, như bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, được bổ sung vào. Các loại axit boric hoặc este của axit boric khác nhau có

thể được sử dụng. Este của axit boric bao gồm este của rượu pinacol (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl). Ngoài ra, nguyên tử nitơ của dị vòng hoặc heteroaryl có thể được bảo vệ, ví dụ là N-THP. Trong một số trường hợp, kali axetat được sử dụng thay cho natri cacbonat để điều chỉnh độ pH của lớp nước. Phản ứng có thể được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 150°C dưới áp suất trong bình phản ứng vi sóng như Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) trong nằm trong khoảng từ 10 đến 30 phút. Các chất được chiết bằng etyl axetat, hoặc dung môi hữu cơ khác. Sau khi làm bay hơi lớp hữu cơ, sản phẩm liên hợp Suzuki có thể được tinh chế trên silic oxit hoặc bằng phương pháp HPLC pha đảo.

Các chất xúc tác paladi khác nhau có thể được sử dụng trong bước liên hợp Suzuki để tạo ra hợp chất có Công thức I được lấy làm ví dụ minh họa. Chất xúc tác Pd(II) và Pd(0) hóa trị thấp có thể được sử dụng trong phản ứng liên hợp Suzuki, bao gồm $PdCl2(PPh_3)_2$, $Pd(t\text{-}Bu)_3$, $PdCl_2$ dppf CH_2Cl_2, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)/PPh_3$, $Cl_2Pd[(Pet_3)]_2$, $Pd(DIPHOS)_2$, $Cl_2Pd(Bipy)$, $[PdCl(Ph_2PCH_2PPh_2)]_2$, $Cl_2Pd[P(o\text{-}tol)_3]_2$, $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-}tol)_3$, $Pd_2(dba)/P(furyl)_3$, $Cl_2Pd[P(furyl)_3]_2$, $Cl_2Pd(PmePh_2)_2$, $Cl_2Pd[P(4\text{-}F\text{-}Ph)_3]_2$, $Cl_2Pd[P(C_6F_6)_3]_2$, $Cl_2Pd[P(2\text{-}COOH\text{-}Ph)(Ph)_2]_2$, $Cl_2Pd[P(4\text{-}COOH\text{-}Ph)(Ph)_2]_2$, và chất xúc tác được bao nang Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, và Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066).

Các chất chống muội paladi chất hấp phụ rắn có thể được sử dụng để loại bỏ paladi sau các phản ứng Suzuki, Suzuki-Miyaura, hoặc Buchwald. Các phương án được lấy làm ví dụ của chất chống muội paladi bao gồm FLORISIL®, SILIABOND®Thiol, và SILIABOND® Thiourea. Các chất chống muội paladi khác bao gồm silicagel, thủy tinh xốp được kiểm soát (TosoHaas), và polystyren QUADRAPURE™ AEA, QUADRAPURE ™ IMDAZ, QUADRAPURE ™ MPA, QUADRAPURE ™ TU được kết hợp chéo thấp được tạo dẫn xuất (Reaxa Ltd., Sigma-Aldrich Chemical Co.).

Sơ đồ 4: Tổng hợp các hợp chất 12 pyrazol-thiazol được liên hợp bằng phản ứng liên hợp các hợp chất 5 4-aminopyrazol và hợp chất 11 4-carboxy-5-aminothiazol được thế ở vị trí 2

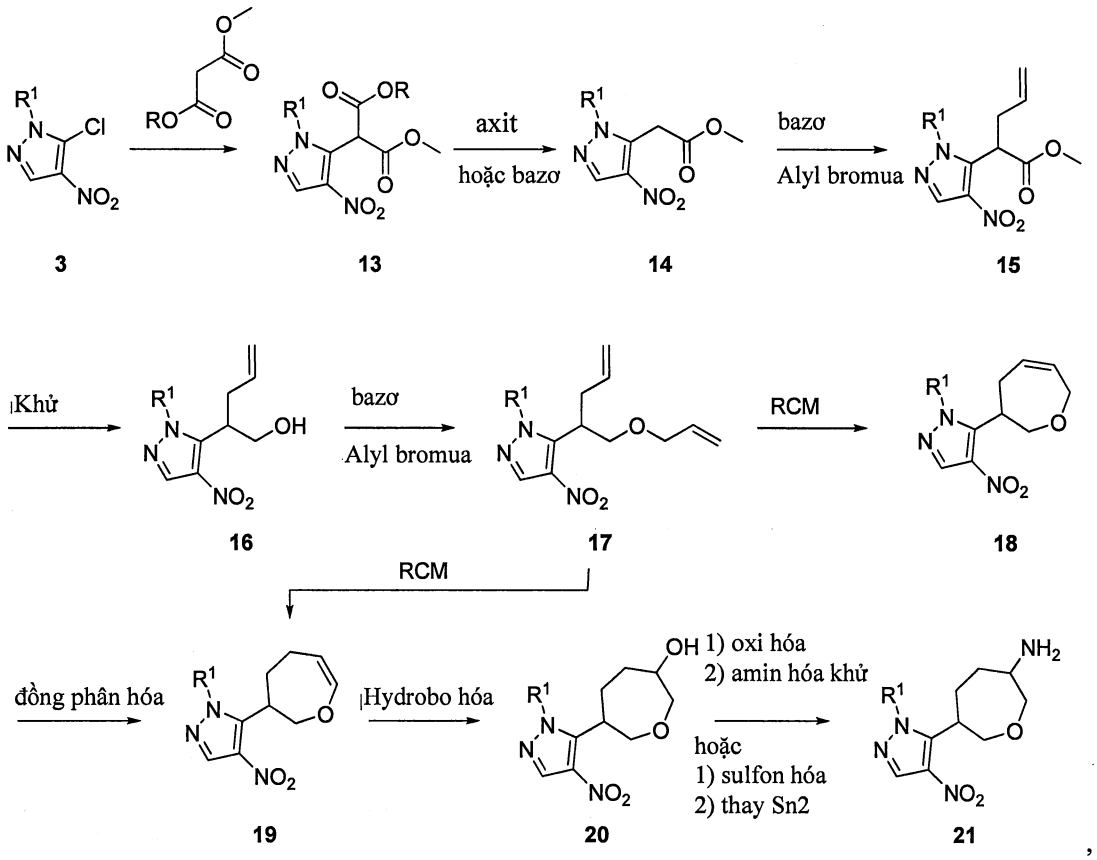


5 **11** **12** ,

trong đó R^1, R^2 và R^3 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 4 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của các hợp chất 12 pyrazol-thiazol được liên hợp. Phản ứng liên hợp của các hợp chất 5 4-aminopyrazol và hợp chất 11 4-carboxy-5-aminothiazol được thế ở vị trí 2 bằng chất phản ứng liên hợp tạo ra amit (peptit) như dixyclohexylcarbodiimit (DCC), diisopropylcarbodiimit (DIC), HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat), HBTU (*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat, hoặc PyBOP ((benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat) trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc DMF tạo ra liên kết amit trong hợp chất 12 (Hermanson, G. trong tài liệu: Bioconjugate Techniques, 2nd Edition (2008) Academic Press, San Diego). Các nhóm bảo vệ Boc và các nhóm bảo vệ khác của hợp chất 12 có thể được loại bỏ dưới các điều kiện thường, để loại bỏ Boc, Fmoc hoặc nhóm bảo vệ không bền axit khác từ nhóm 4-amino của hợp chất 5 dưới các điều kiện như HCl trong dioxan và nước hoặc axit trifloaxetic trong diclometan.

Sơ đồ 5: Tổng hợp các hợp chất 21 6-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-amin từ hợp chất 3 5-clo-4-nitro-1H-pyrazol

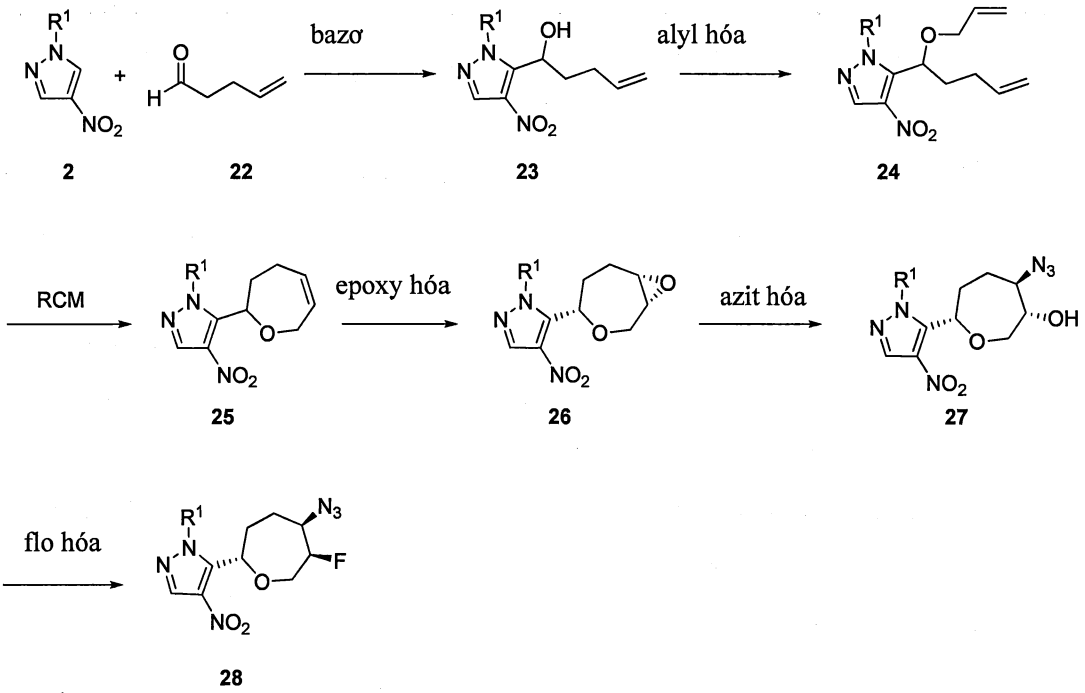


trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 5 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 21 6-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-amin, như 6-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-amin trong đó R là metyl, từ hợp chất 3 5-clo-4-nitro-1H-pyrazol. Sự thay thế clo từ hợp chất 3 bằng dimetyl malonat với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như DMSO hoặc bằng các phương pháp tương tự được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành tạo ra các hợp chất 13 2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)malonat. Khử carboxyl hóa của hợp chất 13 trong các điều kiện bazơ, axit hoặc kết hợp cả hai điều kiện được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 14 este của alkyl 2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)axetat. Phản ứng alyl hóa của hợp chất 14 tạo ra các hợp chất 15 este alkyl 2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pent-4-enoat sử dụng bazơ thích hợp như natri hydrua trong dung môi thích hợp như DMF hoặc bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu. Khử hợp chất 15 có thể được thực hiện bằng chất khử thích hợp như DIBAL trong dung môi thích hợp như THF hoặc bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra các hợp chất 2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)pent-4-en-1-ol 16. Phản ứng alyl hóa các hợp chất có công thức 16 có thể tạo ra hợp chất 17 5-(1-(alyloxy)pent-4-en-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol sử dụng bazơ thích hợp như natri

hydrua trong dung môi thích hợp như DMF hoặc bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Phản ứng trao đổi đóng vòng của hợp chất 17 dưới điều kiện thích hợp sử dụng chất xúc tác Grubb hoặc chất xúc tác ruteni liên quan (RCM = phản ứng trao đổi được xúc tác bằng ruteni) có thể tạo ra hợp chất 18 4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-3-yl)-1H-pyrazol. Phản ứng đồng phân hóa của hợp chất 18 bằng chất xúc tác Grubb hoặc Wilkinson có thể tạo ra hợp chất 19 4-nitro-5-(2,3,4,5-tetrahydrooxepin-3-yl)-1H-pyrazol. Các hợp chất 17 có thể được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất 19 trong một quy trình một bình sử dụng các điều kiện phản ứng trao đổi đóng vòng được mô tả trong tài liệu. Phản ứng tạo hữu cơ-boran của hợp chất 19 sử dụng các điều kiện được mô tả trong tài liệu có thể tạo ra hợp chất 20 6-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol, có thể được oxy hóa thành keton tiếp theo phản ứng amin hóa khử để tạo ra hợp chất 21 6-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-amin, hoặc bằng phản ứng sulfonat hóa tiếp theo sự thay thế bằng chất phản ứng amin.

Sơ đồ 6: Tổng hợp hợp chất 28 5-(5-azido-6-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 từ hợp chất 2 4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1

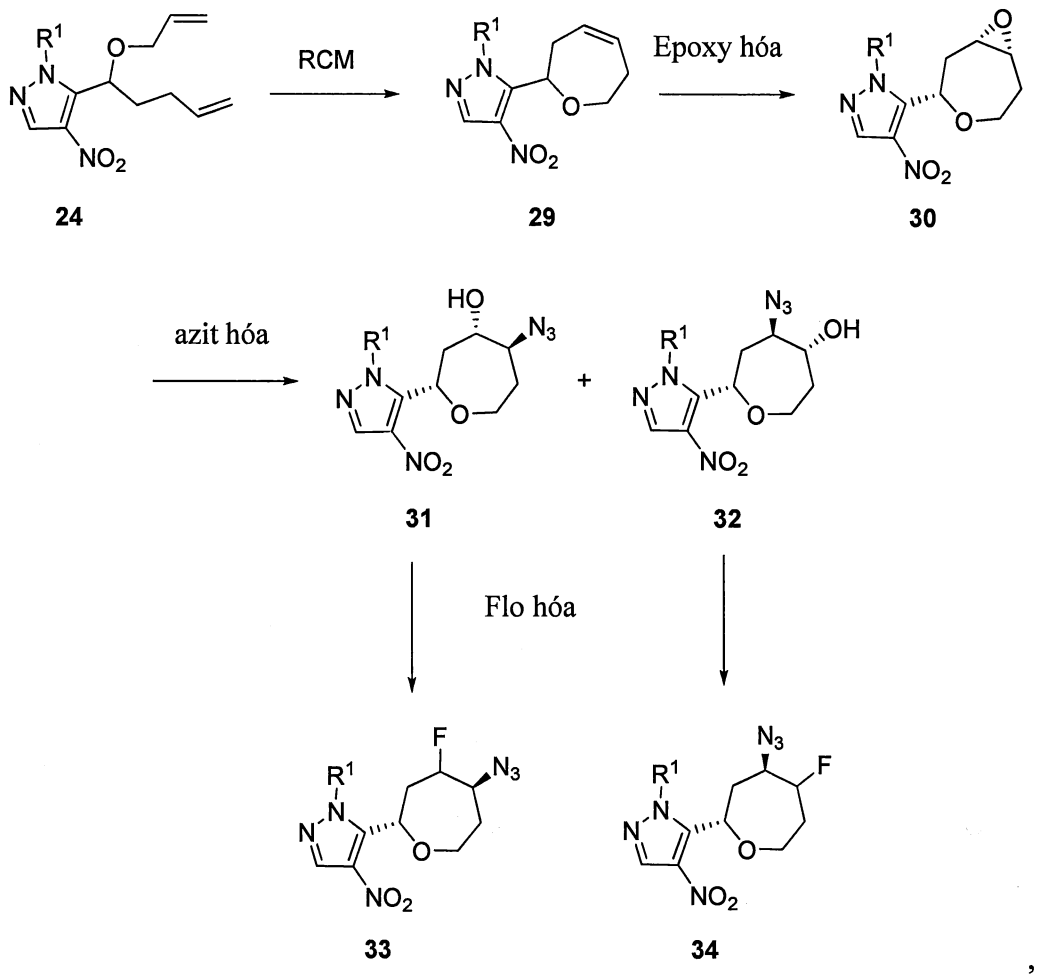


trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 6 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 28 5-(5-azido-6-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 từ hợp chất 2 4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Phản ứng của hợp chất 2 và hợp chất 22 pent-4-enal với bazơ thích hợp như lithi hexametyldisilazit trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt

độ cần thiết hoặc bằng các quy trình được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 23 là hợp chất 1-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)pent-4-en-1-ol. Gia nhiệt hợp chất 23 bằng bis-alylcacbonat với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) và triphenylphoshin trong các dung môi như dioxan hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 24 là hợp chất 5-(1-(alyloxy)pent-4-enyl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Phản ứng đóng vòng của hợp chất 24 bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp như toluen bằng chất xúc tác thích hợp như chất xúc tác thế hệ thứ nhất Grubbs (RCM) hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra các hợp chất 25 là hợp chất 4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Xử lý hợp chất 25 bằng chất epoxy hóa như m-CPBA (axit meta-cloperbenzoic) trong dung môi như diclometan hoặc bằng các phương pháp tương tự được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 26 là hợp chất 5-(3,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Mở epoxit của hợp chất 26 bằng natri azit theo các phương pháp được nêu trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 27 là hợp chất 4-azido-7-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-3-ol. Flo hóa hợp chất 27 bằng chất phản ứng như deoxo-Fluor® trong dung môi thích hợp như DCM hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 28.

Sơ đồ 7: Tổng hợp hợp chất 33 là hợp chất 5-(5-azido-4-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 và hợp chất 34 là hợp chất 5-(4-azido-5-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 từ hợp chất 24 là hợp chất 5-(1-(alyloxy)pent-4-enyl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1

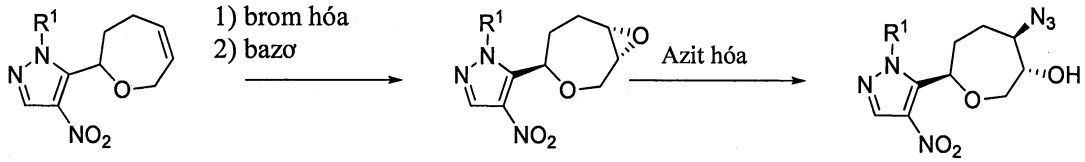


trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 7 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 33 là hợp chất 5-(5-azido-4-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 và hợp chất 34 là hợp chất 5-(4-azido-5-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 từ hợp chất 24 là hợp chất 5-(1-(alyloxy)pent-4-enyl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Phản ứng đóng vòng của hợp chất 24 bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp như diclometan bằng chất xúc tác thích hợp như chất xúc tác thế hệ 2 Grubbs (RCM) hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 29 là hợp chất 4-nitro-5-(2,3,6,7-tetrahydrooxepin-2-yl)-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Epoxy hóa hợp chất 29 bằng chất epoxy hóa như m-CPBA trong dung môi như diclometan hoặc bằng các phương pháp tương tự được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 30 là hợp chất 5-(4,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-3-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Xử lý hợp chất 30 bằng chất phản ứng azit (azit hóa) có thể tạo ra hỗn hợp của các hợp chất được mở vòng 31 là hợp chất 5-azido-2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-4-ol và hợp chất 32 là hợp chất 5-azido-7-(4-

nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-4-ol. Flo hóa hợp chất 31 và 32 bằng chất flo hóa như deoxo-Fluor® trong dung môi thích hợp như DCM hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành lần lượt tạo ra hợp chất 33 và 34.

Sơ đồ 8: Tổng hợp hợp chất 37 là hợp chất 5-(5-azido-6-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 từ hợp chất 25 là hợp chất 4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1



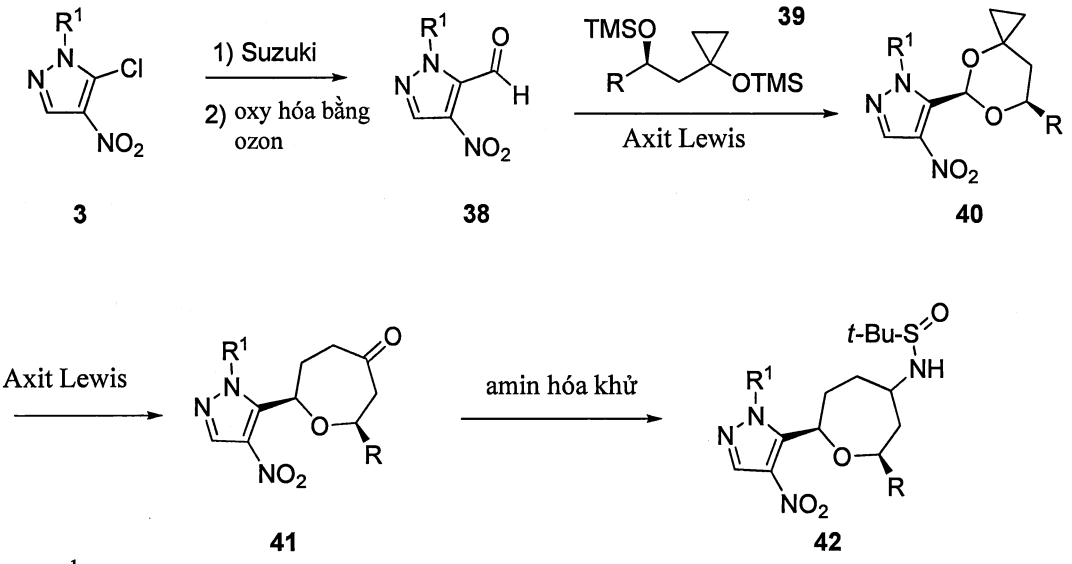
25 35 36

37

trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 8 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 37 5-(5-azido-6-flooxepan-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1 từ hợp chất 25 4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Xử lý hợp chất 25 bằng *N*-bromosucxinimit và axit axetic với sự có mặt của các rây phân tử trong dung môi thích hợp như diclometan, tiếp theo xử lý bằng kali cacbonat trong dung môi thích hợp như metanol hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 35 5-(3,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Mở vòng epoxit của hợp chất 25 natri azit theo các phương pháp được nêu trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 36 4-azido-7-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-3-ol. Flo hóa hợp chất 36 bằng chất flo hóa như deoxo-Fluor® trong dung môi như DCM hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 37.

Sơ đồ 9: Tổng hợp hợp chất 42 là hợp chất 2-metyl-N-(7-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-4-yl được thế ở vị trí 2)propan-2-sulfinamit từ hợp chất 3 5-clo-4-nitro-1H-pyrazol



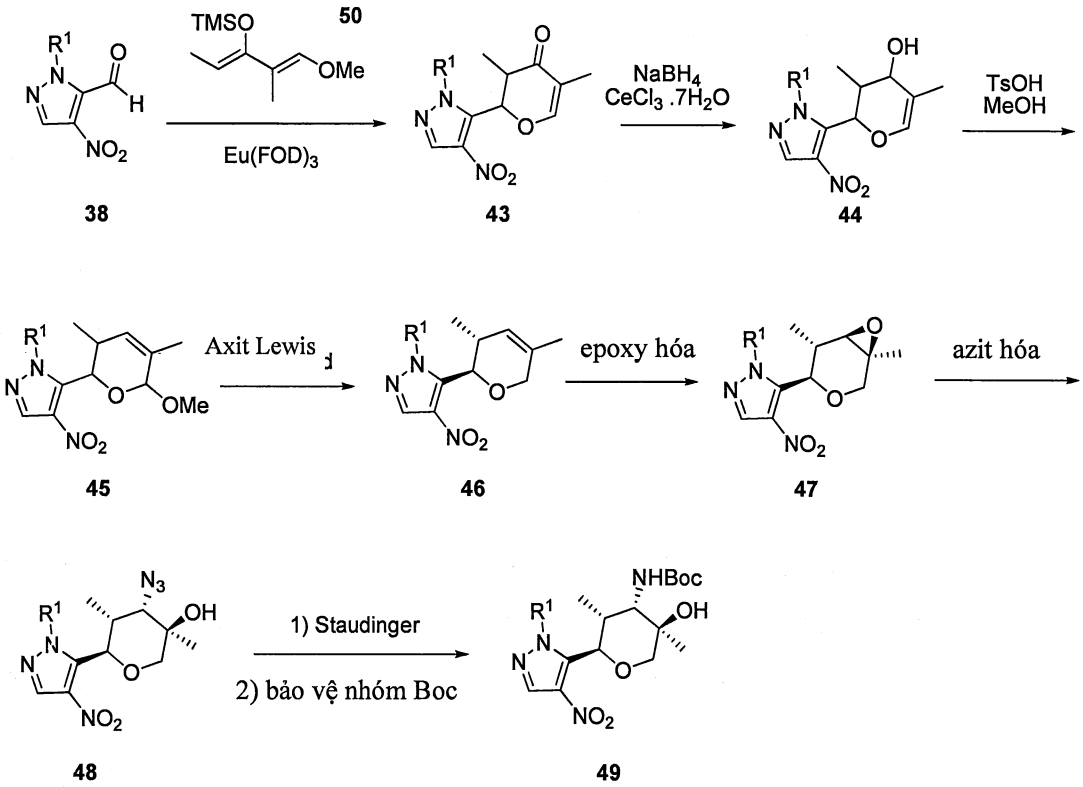
3 38 40

41 42

trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 9 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa về hợp chất 42 2-metyl-N-(7-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-4-yl được thế ở vị trí 2)propan-2-sulfinamit từ hợp chất 3 5-clo-4-nitro-1H-pyrazol. Phản ứng Suzuki của hợp chất 3 bằng cách gia nhiệt bằng kali vinyltrifloborat và xesi cacbonat trong các dung môi như DMF và nước với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan, tiếp theo là xử lý alken tạo ra bằng ozon trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 38 4-nitro-1H-pyrazol-5-carbaldehyt được thế ở vị trí 1. Xử lý hợp chất 38 bằng hợp chất 39 (R)-trimetyl(1-(1-(trimetylsilyloxy)xyclopropyl)propan-2-yloxy)silan và trimetylsilyl triflat trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu (Minbiole et al (2005) Org. Lett. 7:515) tạo ra hợp chất 40 5-((5R,7R)-4,6-dioxaspiro[2,5]octan-5-yl được thế ở vị trí 7)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Xử lý hợp chất 40 bằng axit Lewis thích hợp như titan tetraclorua trong dung môi như diclometan hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra sản phẩm được sắp xếp lại, hợp chất 41 (2R,7R)-2-được thế-7-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)oxepan-4-on. Phản ứng amin hóa khử hợp chất 41 bằng cách gia nhiệt bằng (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit với sự có mặt của axit Lewis thích hợp như titan(IV) etoxit trong dung môi như THF, tiếp theo xử lý bằng natri bohydrua trong dung môi thích hợp hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 42.

Sơ đồ 10: Tổng hợp hợp chất 49 tert-butyl (2R,3R,4S,5R)-5-hydroxy-3,5-dimetyl-2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamat từ hợp chất 38 4-nitro-1H-pyrazol-5-carbaldehyt được thế ở vị trí 1

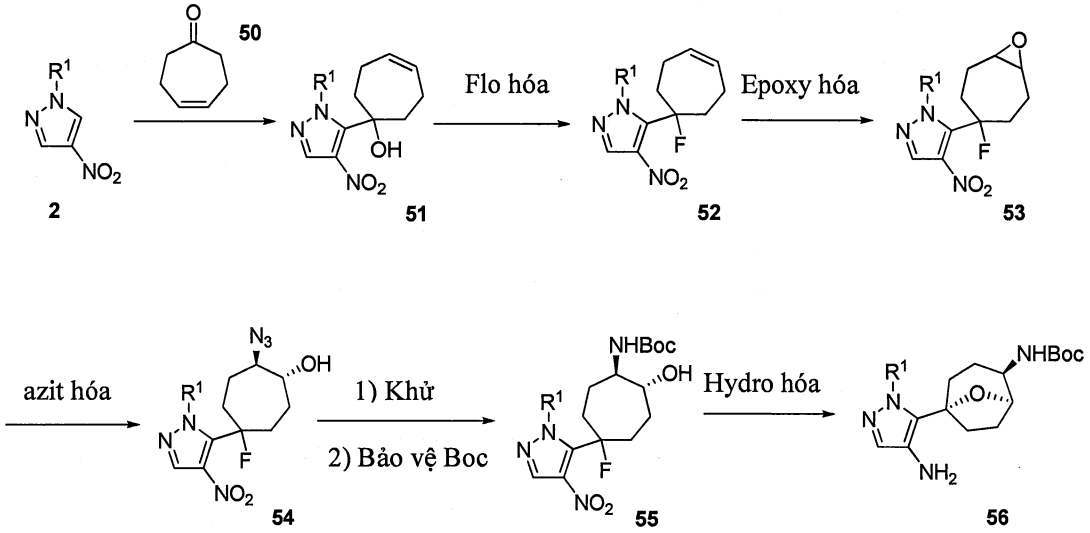


trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 10 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 49 tert-butyl (2R,3R,4S,5R)-5-hydroxy-3,5-dimetyl-2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamat từ hợp chất 38 4-nitro-1H-pyrazol-5-carbaldehyt được thế ở vị trí 1. Phản ứng gia nhiệt hợp chất 38 bằng hợp chất 50 dien ((1E,3Z)-1-metoxy-2-metylpenta-1,3-dien-3-yloxy)trimetylsilan với sự có mặt của Resolve-Al™ EuFOD (Europi(III)-tris(1,1,1,2,2,3,3-heptaflo-7,7-dimetyl-4,6-octandionat), chất phản ứng Sievers, tris(6,6,7,7,8,8,8-heptaflo-2,2-dimetyl-3,5-octanedionato)Europi, Sigma-Aldrich Sản phẩm Số 160938, CAS No. 17631-68-4) trong dung môi thích hợp như clorofom hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 43 3,5-dimetyl-2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)-2H-pyran-4(3H)-on. Xử lý hợp chất 43 bằng chất khử thích hợp như natri bohydrua với sự có mặt của xeri(III) clorua heptahydrat trong dung môi thích hợp như metanol hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 44 3,5-dimetyl-2-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)-

3,4-dihydro-2H-pyran-4-ol. Phản ứng gia nhiệt hợp chất 44 với axit p-toluen sulfonic trong metanol hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra sản phẩm được sắp xếp lại, hợp chất 45 5-(6-metoxy-3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Xử lý hợp chất 45 bằng axit Lewis như bo triflorua dietyl eterat và chất khử như trietylsilan trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 46 5-(3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-hợp chất 4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Epoxy hóa hợp chất 46 bằng chất epoxy hóa như m-CPBA hoặc bằng quy trình tương tự được báo cáo trong các tài liệu tạo ra các hợp chất 47 5-(1,5-dimetyl-3,7-dioxabixyclo[4,1,0]heptan-4-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Mở epoxit của hợp chất 47 bằng natri azit theo các phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 48 4-azido-3,5-dimetyl-6-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)tetrahydro-2H-pyran-3-ol. Khử azit Staudinger của hợp chất 48 bằng cách gia nhiệt bằng trimetylphosphin trong THF và nước, tiếp theo bảo vệ amin tạo ra bằng nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm bảo vệ Boc bằng cách sử dụng các phương pháp đã nêu hoặc các phương pháp khác được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 49.

Sơ đồ 11: Tổng hợp hợp chất 56 tert-butyl (5-(4-amino-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-ylcarbamat từ hợp chất 2 4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1



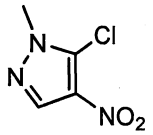
trong đó R^1 là như được xác định ở đây.

Sơ đồ 11 thể hiện quá trình tổng hợp minh họa của hợp chất 56 tert-butyl (5-(4-amino-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-ylcarbamat từ

hợp chất 2 4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Phản ứng của hợp chất 2 bằng hợp chất 50 (Z)-xyclohept-4-enon và bazơ thích hợp như lithi hexametyldisilazit ở nhiệt độ thích hợp trong dung môi như THF hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 51 1-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)xyclohept-4-enol. Flo hóa hợp chất 51 bằng chất flo hóa như deoxo-Fluor® trong dung môi thích hợp như DCM hoặc bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 52 5-(1-floxyclohept-4-enyl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Epoxy hóa hợp chất 52 bằng m-CPBA hoặc phương pháp tương tự được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 53 5-(4-flo-8-oxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-nitro-1H-pyrazol được thế ở vị trí 1. Mở epoxit của hợp chất 53 bằng natri azit theo các phương pháp được nêu trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 54 2-azido-5-flo-5-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)xycloheptanol. Khử Staudinger azit của hợp chất 54 bằng cách gia nhiệt bằng triphenylphosphin trong THF và nước, tiếp theo bảo vệ amin tạo ra bằng nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm bảo vệ Boc sử dụng các phương pháp đã được nêu hoặc các phương pháp khác được mô tả trong tài liệu chuyên ngành tạo ra hợp chất 55 tert-butyl-(5-flo-2-hydroxy-5-(4-nitro-1H-pyrazol-5-yl được thế ở vị trí 1)xycloheptylcarbamat. Hydro hóa hợp chất 55 bằng cách gia nhiệt ở thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi trên cacbon 10% trong môi trường khí quyển chứa khí hydro trong dung môi thích hợp như hỗn hợp chứa THF và metanol tạo ra hợp chất 56.

Ví dụ thực hiện sáng chế

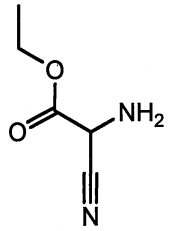
Ví dụ 1 Hợp chất 5-clo-1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol



Bổ sung natri hydroxit (1M, 200mL) và dimetyl sulfat (31mL, 330mmol) vào bình đáy tròn dung tích 500mL chứa hợp chất 4-nitro-*1-H*-pyrazol (5g, 44,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ và hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 150mL). Lớp hữu cơ được tách ra và dung môi được chưng cất để tạo ra hợp chất 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (4,30g, 76%).

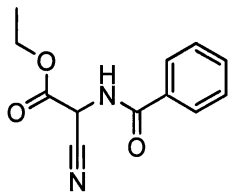
Theo tài liệu WO 2007/99326, hợp chất 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol (4,30g, 33,8mmol) và THF (12mL) được bổ sung vào bình ba cổ đáy tròn dung tích 500mL. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C và lithi hexametyldisilazit trong THF (1M, 88,4mL, 90mmol) được bổ sung từng giọt qua phễu bổ sung trong 20 phút. Hỗn hợp màu nâu được khuấy trong 30 phút và được làm ấm đến -45°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh trở lại xuống -78°C và hexacloetan (10,5g, 44,2mmol) được hòa tan trong THF (20mL) được bổ sung vào qua phễu bổ sung trong 15 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ, được làm ấm đến nhiệt độ từ -78°C đến -40°C và phản ứng này được theo dõi bằng LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng được dừng bằng dung dịch chứa NH_4Cl bão hòa (150mL), và etyl axetat (100mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (150mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi hữu cơ được chưng cất. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (CH_2Cl_2/MeOH 7%) để tạo ra hợp chất 5-clo-1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (1,40g, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); ESIMS m/z = 162,0 (M+1)

Ví dụ 2 Hợp chất etyl 2-amino-2-xyanoaxetat



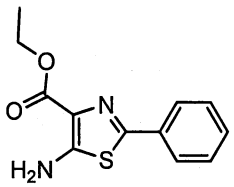
Dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ trong nước (160mL) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất (E)-etyl 2-xyano-2-(hydroxyimino)axetat (20g, 0,14mol) trong nước (250mL), sau đó là bổ sung $Na_2S_2O_4$ (60g, 0,423mol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 35°C và được khuấy trong 2 giờ nữa. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm bão hòa bằng NaCl (150g) và được chiết bằng DCM (3 x 350mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất etyl 2-amino-2-xyanoaxetat dưới dạng dầu màu đỏ (7,8g, 43%), dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 4,45 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 129 [$M+H^+$].

Ví dụ 3 Hợp chất etyl 2-benzamido-2-xyanoaxetat



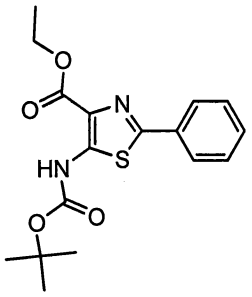
Dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$ trong nước (15mL) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất etyl 2-amino-2-xyanoaxetat (0,64g, 5mmol) trong DCM (15mL). Cùng với khuấy mạnh, benzoyl clorua (0,84g, 6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút nữa tại đó nó được chiết bằng DCM (3 x 15mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL) và được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không. Cặn tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE/EtOAc theo tỷ lệ 5:1) để tạo ra hợp chất etyl 2-benzamido-2-xyanoaxetat (0,25g, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,83-7,85 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 233 [M+H$^+$].

Ví dụ 4 Hợp chất etyl 5-amino-2-phenylthiazol-4-carboxylat



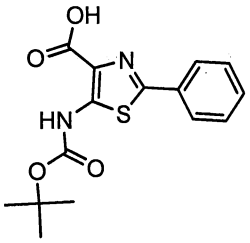
Bổ sung chất phản ứng Lawesson (0,81g, 2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 2-benzamido-2-xyanoaxetat (0,46g, 2mmol) trong pyridin (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 15 giờ. Tiếp đó nó được cô đặc và được pha loãng bằng EtOAc (40mL). Hỗn hợp pha loãng được rửa bằng nước (3 x 20mL), nước muối (10mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE/EtOAc theo tỷ lệ 10:1) tạo ra hợp chất etyl 5-amino-2-phenylthiazol-4-carboxylat (0,2g, 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 249 [M+H$^+$].

Ví dụ 5 Hợp chất etyl 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-phenylthiazol-4-carboxylat



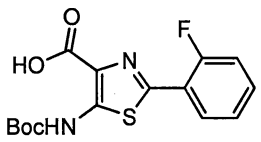
Bổ sung DMAP (6mg, 0,05mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 5-amino-2-phenylthiazol-4-carboxylat (248mg, 1mmol) trong CH_3CN (10mL), sau đó bổ sung $(Boc)_2O$ (262mg, 1,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được duy trì ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp này được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất etyl 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-phenylthiazol-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu đỏ (340mg, 95%), chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 6 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-phenylthiazol-4-carboxylic



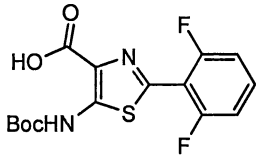
Bổ sung $LiOH{\cdot}H_2O$ (20mg, 5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-phenylthiazol-4-carboxylat (348mg, 1mmol) trong $MeOH/H_2O$ (10mL, 1:1). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất khỏi TLC. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 4°C và HCl đặc được bổ sung từng giọt cho đến khi độ pH bằng khoảng 5. Hỗn hợp tạo ra sau đó được chiết bằng DCM (3 x 20mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 20mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH theo tỷ lệ 50:1) tạo ra axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-phenylthiazol-4-carboxylic (0,22 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,46-7,47 (m, 3H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 321 [$M+H^+$]

Ví dụ 7 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



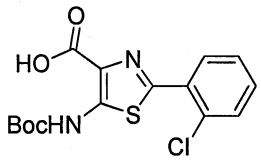
Các quy trình dưới đây từ các Ví dụ 19 đến 23 và được thể hiện trong sơ đồ 2, hợp chất 2-flobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 339 [M+H$^+$]

Ví dụ 8 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



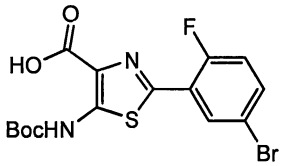
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 19 đến 23 và được thể hiện trong sơ đồ 2, hợp chất 2,6-diflobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ (ppm): 7,42-7,46 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 355 [M+H$^+$].

Ví dụ 9 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-clophenyl)thiazol-4-carboxylic



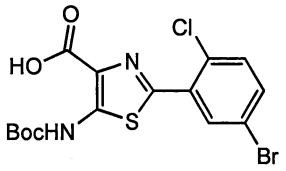
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 19 đến 23 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2-clobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-clophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 13,57 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 1,53 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 355 [M+H$^+$].

Ví dụ 10 Axit 2-(5-brom-2-flophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino) thiazol-4-carboxylic



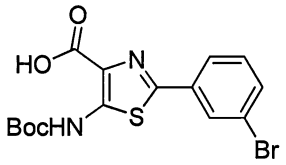
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 5-brom-2-flobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 2-(5-brom-2-flophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,32-8,34 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 418 [M+H$^+$].

Ví dụ 11 Axit 2-(5-brom-2-clophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino) thiazol-4-carboxylic



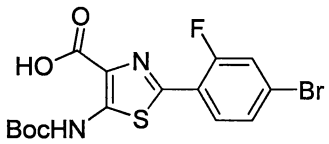
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 5-brom-2-clobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 2-(5-brom-2-clophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 433 [M+H$^+$].

Ví dụ 12 Axit 2-(3-bromophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic



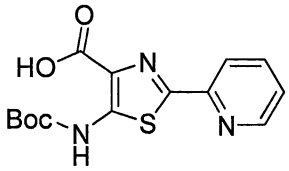
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, 3-bromobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 2-(3-bromophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 399 [M+H$^+$]

Ví dụ 13 Axit 2-(4-brom-2-flophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino) thiazol-4-carboxylic



Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, 4-brom-2-flobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 2-(4-brom-2-flophenyl)-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 8,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 417 [M+H$^+$]

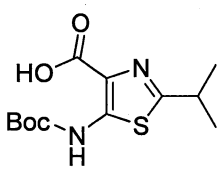
Ví dụ 14 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(yridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



Bổ sung DIPEA (3,6g, 30mmol) vào dung dịch chứa axit picolinic (1,23g, 10mmol), EDC·HCl (1,91g, 10mmol) và HOBT (1,35g, 10mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được duy trì ở cùng nhiệt độ trong khoảng 1 giờ, tại thời điểm đó dung dịch chứa etyl 2-amino-2-xyanoaxetat (1,28g, 10mmol) trong THF (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp này được cô, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE/EtOAc theo tỷ lệ 5:1) để tạo ra etyl 2-xyano-2-(picolinamido)axetat (0,7g, 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

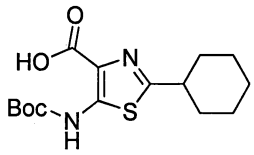
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 19 đến 23 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất etyl 2-xyano-2-(picolinamido)axetat được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,5 Hz, J = 7,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 322 [M+H$^+$].

Ví dụ 15 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-isopropylthiazol-4-carboxylic



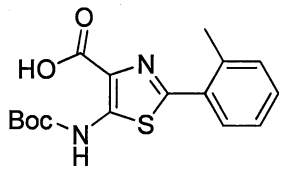
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất isobutyryl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-isopropylthiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 287 [M+H$^+$].

Ví dụ 16 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-xyclohexylthiazol-4-carboxylic



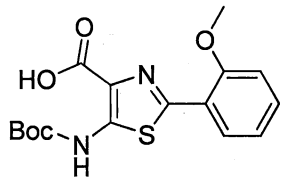
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, clorua của axit xyclohexancarboxylic được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-xyclohexylthiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,84 (dd, J = 3,5 Hz, J = 10,0 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,25-1,27 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 327 [M+H$^+$].

Ví dụ 17 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-o-tolylthiazol-4-carboxylic



Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2-metylbenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-o-tolylthiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ (ppm): 7,34 (s, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 335 [M+H$^+$].

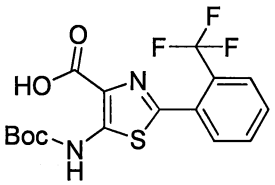
Ví dụ 18 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic



Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2-metoxybenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (CD_3OD,

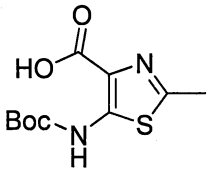
500 MHz) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 351 [M+H$^+$]

Ví dụ 19 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-(triflometyl)phenyl) thiazol-4-carboxylic



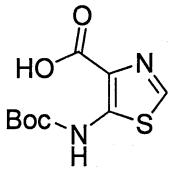
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2-(triflometyl)benzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 1,46 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 389 [M+H$^+$].

Ví dụ 20 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-metylthiazol-4-carboxylic



Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất axetyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-metylthiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,62 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 259 [M+H$^+$]

Ví dụ 21 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic

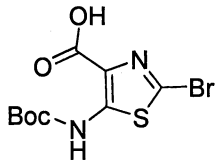


Dưới điều kiện khí nitơ (N_2), HCOOH (2,44g, 53mmol) được bổ sung vào Ac_2O (6,48g, 63,6mmol) ở 0^{o}C. Sau khi được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50^{o}C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Anhydrua axit hỗn hợp này sau đó được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa etyl 2-amino-2-xyanoaxetat (128mg, 1mmol) trong THF khan (5mL) ở 0^{o}C. Sau khi bể làm lạnh được tháo ra, hỗn hợp phản ứng này được duy

trì ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE/EtOAc theo tỷ lệ 5:1) tạo ra hợp chất etyl 2-xyano-2-formamidoaxetat (110mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

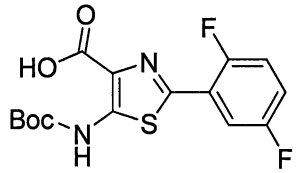
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, etyl 2-xyano-2-formamidoaxetat được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 1,55 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 245 [M+H$^+$]

Ví dụ 22 Axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic



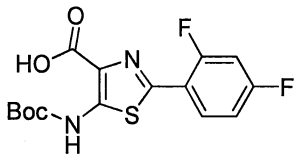
Bổ sung NBS (1,95g, 11mmol) vào dung dịch chứa axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic (1,72g, 10mmol) trong DCM (50mL) thành ba phần, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không; cặn tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (6:1 Pet-ete-EtOAc) tạo ra axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic (1,75g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 13,65 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 1,49 (s, 9H). MS(ESI) m/z: 324 [M+H$^+$]

Ví dụ 23 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



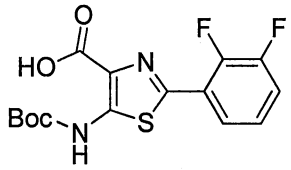
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2,5-diflobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 357 [M+H$^+$]

Ví dụ 24 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,4-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



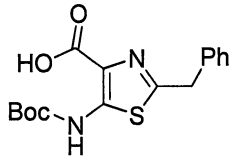
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2,4-diflobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,4-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 1,62 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 357 [M+H$^+$]

Ví dụ 25 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



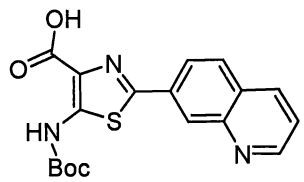
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2,3-diflobenzoyl clorua được chuyển hóa thành hợp chất 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 357 [M+H$^+$].

Ví dụ 26 Axit 2-benzyl-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic



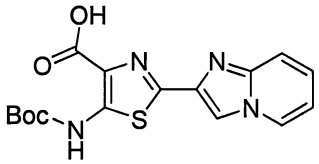
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 2-phenylaxetyl clorua được chuyển hóa thành axit 2-benzyl-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 4,25 (s, 2H), 1,50 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 335 [M+H$^+$].

Ví dụ 27 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(quinolin-7-yl)thiazol-4-carboxylic



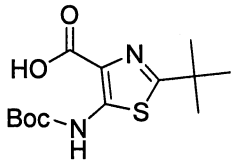
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất quinolin-7-cacbonyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(quinolin-7-yl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10,14 (s, 1H), 9,11 (d, J = 5 Hz, 1h), 8,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 1,54 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 372 [M+H$^+$]

Ví dụ 28 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(imidazo[1,2-a]yridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



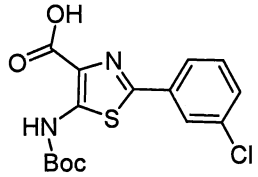
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất imidazo[1,2-a]pyridin-2-cacbonyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(imidazo[1,2-a]yridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 10,12 (s, 1H), 8,58 (d, 5Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61(d, 5Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 361 [M+H$^+$].

Ví dụ 29 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-tert-butylthiazol-4-carboxylic



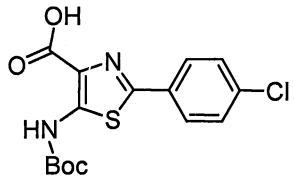
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất pivaloyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-tert-butylthiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 9,55 (s, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 301 [M+H$^+$].

Ví dụ 30 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(3-clophenyl)thiazol-4-carboxylic



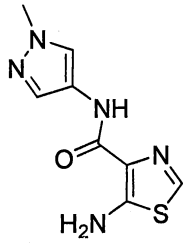
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 3-clobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(3-clophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 1,56 s, 9H); MS(ESI) m/z: 355 [M+H$^+$].

Ví dụ 31 Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(4-clophenyl)thiazol-4-carboxylic



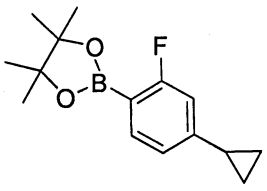
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9 và được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất 4-clobenzoyl clorua được chuyển hóa thành axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(4-clophenyl)thiazol-4-carboxylic: ^{1}H-NMR (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 355 [M+H$^+$].

Ví dụ 32 Hợp chất 5-amino-*N*-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



Các quy trình dưới đây được thể hiện trong Sơ đồ 4, hợp chất 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin, axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic được phản ứng để tạo ra hợp chất 5-amino-*N*-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, 32%) qua hai bước. ESIMS m/z = 336,1 (M+1)

Ví dụ 33 Hợp chất 2-(4-xyclopropyl-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan



Bước A: Hợp chất 3-flo-4-nitrophenyl triflometansulfonat

Bổ sung từng giọt trietylamin (33,27mL, 238,7mmol, 3,75 đương lượng) vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất 3-flo-4-nitrophenol (10,00g, 63,65mmol) và anhydrit triflometansulfonic (20,0mL, 119mmol, 1,87 đương lượng) trong DCM khan (100,0mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng màu nâu tạo ra được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng từ từ bằng nước và được chiết bằng DCM (3 x 100mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 lần), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh được rửa giải bằng từ 0 đến 65% DCM/hexan tạo ra 15,67g (85,1%) hợp chất 3-flo-4-nitrophenyl triflometansulfonat dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (t, J = 8,52Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H).

Bước B: 4-xyclopropyl-2-flo-1-nitrobenzen

Hỗn hợp chứa hợp chất 3-flo-4-nitrophenyl triflometansulfonat (7,15g, 24,73mmol), axit xyclopropylboronic (2,55g, 29,67mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II), được tạo phức với diclometan (1:1) (1,62g, 1,98mmol), và xesi cacbonat 2M trong nước (19,8mL, 39,56mmol) trong toluen (39,5mL) đã được khử khí trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong môi trường N_2 trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (200mL), và được lọc qua đệm Xelit. Phần lọc được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh được rửa giải bằng từ 0 đến 75% DCM/hexan tạo ra 4,11g (91,7%) hợp chất 4-xyclopropyl-2-flo-1-nitrobenzen dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,98 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 0,89 – 0,82 (m, 2H).

Bước C: Hợp chất 4-xyclopropyl-2-floanilin

Hỗn hợp chứa hợp chất 4-xyclopropyl-2-flo-1-nitrobenzen (3,36g, 18,55mmol), sắt dạng bột (4,35g, 77,9mmol), và amoni clorua 2M trong nước (19,8mL) và EtOH:THF:H_2O theo tỷ lệ 3:2:1 thể tích/thể tích (86mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong môi trường N_2 trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua đệm Xelit. Đệm Xelit được rửa kỹ bằng etyl

axetat (~ 50mL). Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung từ từ vào dịch lọc để trung hòa hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh được rửa giải bằng 0 đến 75% etyl axetat/hexan tạo ra 2,80g (99%) dưới dạng dầu màu cam, chất này được hóa rắn ở 20°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,75 – 6,63 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 0,93 – 0,83 (m, 2H), 0,64 – 0,51 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 152,3 $[M+H]^+$.

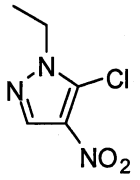
Bước D: Hợp chất 4-xyclopropyl-2-flo-1-iotbenzen

Bổ sung từng giọt axit sulfuric đặc (8,6mL, 15,0 đương lượng) vào hỗn hợp đã được khuấy chứa hợp chất 4-xyclopropyl-2-floanilin (1,63g, 10,78mmol) trong nước (20mL) ở 0°C, trong khi giữ nhiệt độ không đổi ở 0°C. Dung dịch chứa natri nitrit (781,0mg, 11,32mmol, 1,05 đương lượng) trong nước (2,7mL) được bổ sung vào và được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa kali iodua (3,76g, 22,64mmol, 2,1 đương lượng) trong nước (9,7mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. DCM (400mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã được để nguội. Các lớp hai pha được tách ra, và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 150mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_4$ bão hòa, nước, và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, được rửa giải bằng 100% heptan tạo ra 2,01g (71,28%) hợp chất 4-xyclopropyl-2-flo-1-iotbenzen dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (dd, J = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 1H), 1,09 – 0,95 (m, 2H), 0,79 – 0,56 (m, 2H).

Bước E: Trong ống cao áp đặt hợp chất 4-xyclopropyl-2-flo-1-iodo-benzen (1,32g, 5,04mmol), bispinacol este boronat (1,53g, 6,04mmol), kali axetat (1,98g, 20,15mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (368,5mg, 0,50mmol), và *N*,*N*-dimetylformamit (35mL). Hỗn hợp phản ứng này được khử khí bằng khí N_2 trong 15 phút. Bình được đậy kín và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được để nguội được pha loãng bằng etyl axetat (75mL) và nước (25mL) và sau đó được lọc qua đệm Xelit. Các lớp hai pha được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng

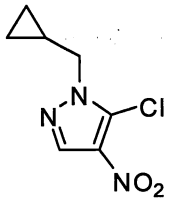
Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, được rửa giải bằng 0 đến 75% EA/heptan để tạo ra 859,0mg (65,1%) hợp chất 2-(4-xyclopropyl-2-flophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,33 (s, 12 H), 0,98 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 2H), 0,74 – 0,66 (m, 2H)

Ví dụ 34 Hợp chất 5-clo-1-etyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



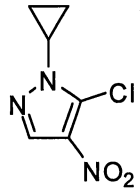
Theo quy trình của Ví dụ 1 bắt đầu bằng hợp chất 1-etyl-4-nitropyrazol tạo ra 5-clo-1-etyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (1,3g, 74%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7Hz, 3H).

Ví dụ 35 Hợp chất 5-clo-1-xyclopropylmetyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



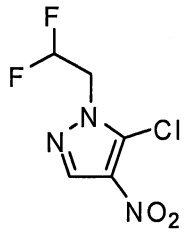
Theo quy trình của Ví dụ 1 bắt đầu bằng hợp chất 1-xyclopropylmetyl-4-nitropyrazol tạo ra hợp chất 5-clo-1-xyclopropylmetyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu không màu (1,16g, 56%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 4,07 (d, J = 7Hz, 2H), 1,39-1,28 (m, 1H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 2H).

Ví dụ 36 Hợp chất 5-clo-1-xyclopropyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



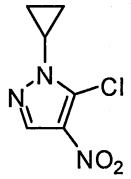
Theo quy trình của Ví dụ 1 bắt đầu bằng hợp chất 1-xyclopropyl-4-nitropyrazol tạo ra 5-clo-1-xyclopropyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (0,23 g, 63%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 37 Hợp chất 5-clo-1-(2,2-difloetyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol



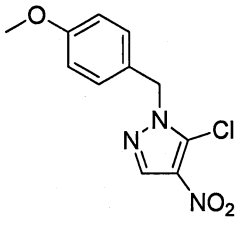
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa lithi hexametyldisilazit (1M trong THF, 8,47mL, 8,47mmol) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất 1-(2,2-difloetyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol (1,0g, 5,13mmol) trong THF khan (20mL) đã được làm lạnh xuống -70°C. Sau khi khuấy ở -70°C trong 40 phút, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến -55°C trong 20 phút. Sau khi làm lạnh xuống70°C, dung dịch chứa percloetan (1,74 g, 7,34mmol) trong THF (10mL) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -70°C trong 1,5 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (30mL) được bổ sung, tiếp theo là nước được bổ sung (15mL) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-clo-1-(2,2-difloetyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (438mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 6,18 (tt, J = 54,8, 4,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 12,8, 4,2 Hz, 2H).

Ví dụ 38 Hợp chất 5-clo-1-xyclopropyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



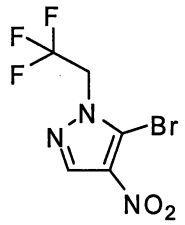
Theo Ví dụ 37, clo hóa hợp chất 1-xyclopropyl-4-nitropyrazol tạo ra 5-clo-1-xyclopropyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (0,23g, 63%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 39 Hợp chất 5-clo-1-(4-metoxybenzyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol



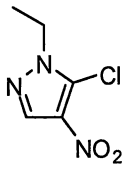
Theo Ví dụ 37, clo hóa hợp chất 1-(4-metoxybenzyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol tạo ra hợp chất 5-clo-1-(4-metoxybenzyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu vàng (536mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ví dụ 40 Hợp chất 5-brom-4-nitro-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol



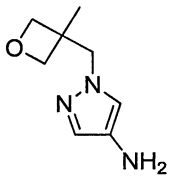
Bổ sung từng giọt anhydrua axetic (0,57mL, 6,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất 1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-amin (990mg, 6,0mmol) trong axit axetic (5mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung thêm anhydrua axetic (0,57mL, 6,0mmol) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được làm lạnh trong bể đá để bổ sung từng giọt axit nitric bốc khói (0,28mL, 6mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong EtOH (15mL) và axit hydrocloric đặc (10mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, cặn được phân bố giữa hỗn hợp của DCM (50mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (100mL). Hỗn hợp này được lọc ra và lớp nước được chiết bằng DCM (100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra chất rắn màu cam nhạt (540mg). Chất rắn này (540mg, 2,57mmol) được hòa tan trong bromofom (2,9mL, 33mmol) và bổ sung từng giọt *tert*-butyl nitrit (0,92mL, 7,71mmol) vào dung dịch thu được. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt ở 145°C trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (từ 0 đến 100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-brom-4-nitro-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (536mg, 33% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 4,86 (q, J = 7,8 Hz, 2H).

Ví dụ 41 Hợp chất 5-clo-1-etyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



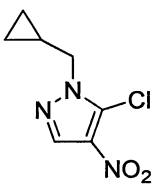
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 5 bắt đầu bằng hợp chất 1-etyl-4-nitropyrazol tạo ra 5-clo-1-etyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (1,3g, 74%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7Hz, 2H), 1,50 (t, J = 7Hz, 3H).

Ví dụ 42 Hợp chất 1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-4-amin



Hỗn hợp chứa 4-nitropyrazol (1,13g, 10mmol) và K_2CO_3 (3,4g, 25mmol) trong MeCN (50mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi bổ sung hợp chất 3-(brommetyl)-3-metyloxetan (1,8g, 11mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeCN. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel gradien (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (1,43g, 73%). Một phần chất rắn này (206mg, 1,04mmol) được hòa tan trong MeOH (20mL) đã được xử lý bằng amoni format (260mg, 4,13mmol) và paladi trên cacbon 10% (50mg). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 1,5 giờ, được để nguội, được lọc qua Xelit® và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-1*H*-pyrazol-4-amin dưới dạng gôm màu hồng nhạt (160mg, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,23 (s, 3H).

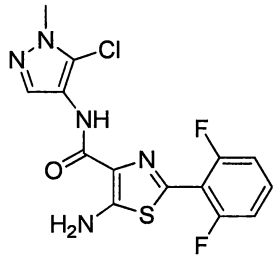
Ví dụ 43 Hợp chất 5-clo-1-xyclopropylmetyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 5 bắt đầu bằng hợp chất 1-xyclopropylmetyl-4-nitropyrazol tạo ra 5-clo-1-xyclopropylmetyl-4-nitro-1*H*-pyrazol

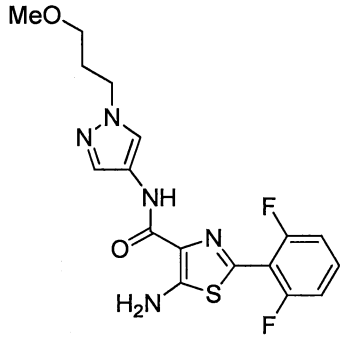
dưới dạng dầu không màu (1,16g, 56%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 7Hz, 2H), 1,39-1,28 (m, 1H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 2H).

Ví dụ 44 Hợp chất 5-amino-*N*-(5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit



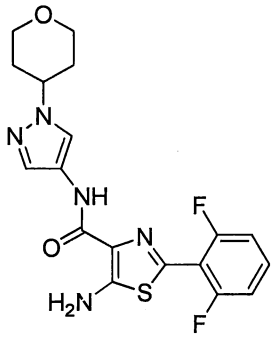
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 1 bắt đầu từ hợp chất 3-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin tạo ra 5-amino-*N*-(5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (146mg, 46% qua 3 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 370 (M+1).

Ví dụ 45 Hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-(3-metoxypropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



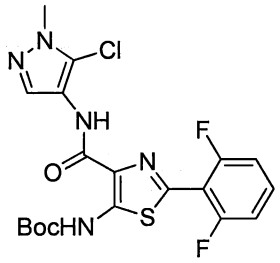
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 1 tạo ra, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế, hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-(3-metoxypropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit (0,14g, 28% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu kem. ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 17,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 15,4 Hz, 2H), 1,98 -1,93 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 394 (M+1)

Ví dụ 46 Hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit



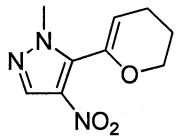
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 1 tạo ra, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế, hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit (0,17g, 43% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 4H) LCMS (ES+) m/z 406 (M+1).

Hợp chất trung gian 1 *tert*-butyl 4-(5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamoyl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-5-ylcarbamat



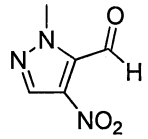
Dung dịch chứa PyBOP (4,08g, 7,84mmol) và axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (2,20g, 6,16mmol) trong DCM (50mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa hợp chất 5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin (737mg, 5,60mmol) và DIPEA (1,6mL, 9,0mmol) trong DCM (50mL), sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (50mL) và được rửa bằng nước (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) sau đó là nghiền với MeCN tạo ra hợp chất *tert*-butyl 4-(5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamoyl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-5-ylcarbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,71g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,32 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 2 5-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-clo-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (200mg, 1,25mmol), kali florua dihydrat (235mg, 2,5mmol) và pinacol este của axit 3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-boronic (394mg, 1,88mmol) trong THF (3mL) được khử khí bằng cách thổi bọt khí nitơ đi qua hỗn hợp trong 15 phút. Hỗn hợp tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi/tri-tert-butyl phosphoni tetrafloborat (tỷ lệ mol: 1/1,2, 151mg, 0,13mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khử khí trong 10 phút nữa trước khi được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được chuyển qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-5% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu vàng (215mg, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,22 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H).

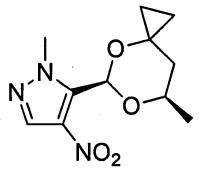
Hợp chất trung gian 3 Hợp chất 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt



Nitơ được thổi bọt qua dung dịch chứa hợp chất 3-clo-2-metyl-4-nitro-pyrazol (16g, 100mmol), kali vinyltrifloborat (18g, 134mmol) và xesi cacbonat (3,7M trong nước, 50mL, 190mmol) trong DMF (100mL). Phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (900mg, 1,10mmol) được bổ sung và khử khí liên tục trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 110°C trong 18 giờ. Phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (900mg, 1,10mmol) được bổ sung thêm và gia nhiệt liên tục trong 24 giờ. Phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (400mg, 0,49mmol) được bổ sung thêm và gia nhiệt liên tục trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và nước muối (200mL) và EtOAc (500mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4 x 300mL), được tách ra, được

làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-vinyl-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (9,1g). Qua dung dịch chứa hợp chất chất rắn này (9,1g, 59mmol) trong DCM (400mL) được làm lạnh xuống -78°C được thổi bọt bằng ozôn. Khi dung dịch chuyển sang màu xanh, ngừng bổ sung ozôn. Nitơ được chuyển qua dung dịch cho đến khi loại bỏ được màu xanh. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được rửa bằng tia nước với khí nitơ trong 15 phút. Dimetyl sulfua khan (5mL) được bổ sung và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 12 giờ, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. DCM (150mL) được bổ sung và hỗn hợp này được rửa bằng nước (50mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 100mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô tạo ra hợp chất 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng cam (6,6g, 43% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,23 (s, 3H).

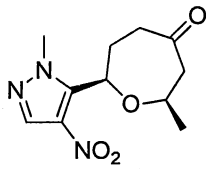
Hợp chất trung gian 4 1-metyl-5-(5-metyl-6,8-dioxaspiro[2,5]octan-7-yl)-4-nitro-pyrazol



Bổ sung 2,6-lutidin (5mL, 42,9mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-hydroxypropyl)xyclopropanol (2,0g, 17,2mmol) trong DCM (35mL) ở 0°C, sau đó bổ sung trimetylsilyl triflometansulfonat (6mL, 32,9mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Bổ sung thêm hợp chất 2,6-lutidin (5mL, 42,9mmol) và trimetylsilyl triflometansulfonat (6mL, 32,9mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và được dừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (50mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 0,1M chứa nước (2 x 15mL) và được cho qua hộp tách pha. Bổ sung hợp chất 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (1,40g, 9,03mmol) vào dung dịch này và dung dịch tạo ra này được làm lạnh xuống -78°C và trimetylsilyl triflometansulfonat (4,11mL, 22,6mmol) được bổ sung thêm. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C, được khuấy trong 3 giờ, được làm lạnh xuống -78°C và trimetylsilyl triflometansulfonat (4,11mL, 22,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C và được

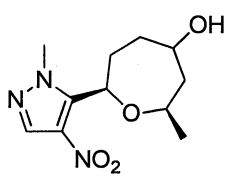
khuấy trong 1 giờ và natri cacbonat rắn (2,5g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút trước khi bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100mL) và nước muối (100mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 1-metyl-5-(5-metyl-6,8-dioxaspiro[2,5]octan-7-yl)-4-nitro-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (1,0g, 44% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,29-4,02 (m, 4H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,17-1,12 (m, 1H), 1,02-0,89 (m, 2H), 0,70-0,52 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 5 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on



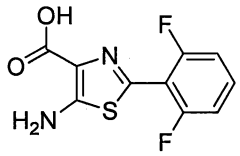
Bổ sung từng giọt titan tetraclorua (6,6mL, 59,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-5-(5-metyl-6,8-dioxaspiro[2,5]octan-7-yl)-4-nitro-pyrazol (1,0g, 3,95mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ -78°C. Nửa khoảng thời gian bổ sung, hỗn hợp phản ứng trở nên cứng hơn để khuấy, chính vì vậy bổ sung thêm DCM (10mL). Bùn màu nâu được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Natri cacbonat rắn (5g) được bổ sung từ từ, tiếp theo là bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL) và DCM (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, (100mL) và nước muối (100mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on dưới dạng chất rắn không màu (749mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,69 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 6 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol



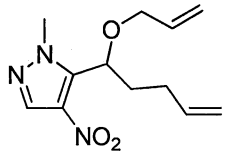
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất L-selectrit (1M trong THF, 0,28mL, 0,28mmol) vào dung dịch chứa 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on (65mg, 0,26mmol) trong THF (1mL) trong môi trường nitơ được làm lạnh xuống -78°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được làm dừng bằng MeOH (1mL) và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. EtOAc (10mL) và nước muối (10mL) được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol dưới dạng chất rắn không màu (54mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (2s, 1 H), 5,63-5,59 và 5,56-5,50 (2m, 1H), 4,26-4,01 (m, 5H), 3,88-3,73 (m, 1H), 2,21-1,72 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 3H), 0,99-0,81 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 7 Axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



Bổ sung HCl trong dioxan (4M, 5mL, 20,0mmol) vào dung dịch chứa axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (530mg, 1,49mmol) trong MeOH (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic dưới dạng muối hydroclorua. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7,57-7,45 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 5,30 (br s, 3H).

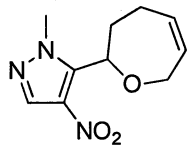
Hợp chất trung gian 8 5-(1-alyloxypent-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa LiHMDS trong THF (1M, 192mL, 191,7mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-4-nitro-pyrazol (9,7g, 76,7mmol) và pent-4-enal (10,0g, 84,4mmol) trong THF (250mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ -40°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100mL), được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng

và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL) và được rửa bằng nước (30mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/isohexan) tạo ra dầu trong. Dầu này (7,1g, 33,6mmol), dialyl cacbonat (14,33g, 100,9mmol) và triphenylphosphin (880mg, 3,35mmol) được hòa tan trong dioxan (236mL) trong môi trường nitơ trước khi bổ sung hợp chất tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (780mg, 0,84mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(1-alyloxypent-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng dầu màu vàng (8,35g, 43% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 5,90-5,73 (m, 2H), 5,46 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 5,29-5,16 (m, 2H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,84 (dddd, J = 13,7, 9,2, 6,9, 5,1 Hz, 1H).

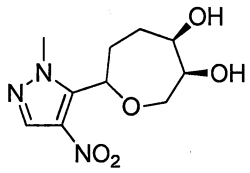
Hợp chất trung gian 9 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol



Hợp chất 5-(1-alyloxypent-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (5g, 19,92mmol) được hòa tan trong toluen (1 L) và hỗn hợp này được khử khí trong 30 phút trước khi bổ sung hợp chất benzyliden-bis(trixyclohexylphosphin)dicloruteni, bis(trixyclohexylphosphin)benzylidin ruteni(IV) diclorua, "Grubbs 1st generation catalyst" CAS No. 172222-30-9, Sigma-Aldrich Product No. 579726, US 6111121, (878mg, 0,99mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khử khí thêm trong 20 phút, sau đó được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Xelit®. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong EtOAc (200mL), được rửa bằng HCl 1M trong nước (150mL), nước (150mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 150mL) và nước muối (150mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-20% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol dưới dạng dầu trong (3,3g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,99-5,91 (m, 1H), 5,83-5,76 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 9,4, 3,0 Hz,

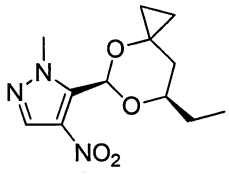
1H), 4,42 (dd, J = 15,8, 5,5 Hz, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,14 (ddt, J = 14,1, 6,8, 3,5 Hz, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 10 7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3,4-diol



Bổ sung dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol (240mg, 1,08mmol) trong *tert*-butanol (0,8mL) vào dung dịch chứa AD-hỗn hợp α (1,51g) trong *tert*-butanol (5,4mL) và nước (5,5mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ trước khi natri thiosulfat rắn (1,4g) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ nữa và được pha loãng bằng EtOAc (20mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (4 x 15mL) và các lớp hữu cơ kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-2,5% MeOH/EtOAc) tạo ra hợp chất 7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3,4-diol dưới dạng chất rắn không màu (30mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 5,49 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 13,7, 3,2 Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 13,7, 2,5 Hz, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,32 (dtd, J = 14,3, 8,8, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H).

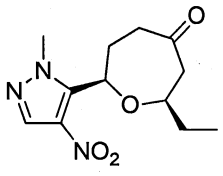
Hợp chất trung gian 11 1-metyl-5-(5-etyl-6,8-dioxaspiro[2,5]octan-7-yl)-4-nitro-pyrazol



Bổ sung dung dịch chứa hợp chất titan(IV) isopropoxit (6,02mL, 19,9mmol) trong THF (15mL) vào dung dịch chứa (3*R*)-etyl 3-hydroxybutanoat (2,5g, 18,9mmol) trong THF (100mL) trong môi trường nitơ, tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất etyl magie bromua trong dietyl ete (3M, 30,2mL, 90,7mmol) trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa, trước khi được làm lạnh xuống 0°C và được dừng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước amoni clorua bão hòa (75mL). Dung dịch được lọc và dịch lọc được chiết bằng DCM (3 x 20mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (75mL), được tách ra, được làm khô

bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 1-[(2*R*)-2-hydroxybutyl]-xyclopropanol dưới dạng dầu màu vàng (1,50g). Bổ sung hợp chất 2,6-lutidin (2,26mL, 19,40mmol) vào dung dịch chứa dầu này (900mg, 7,76mmol) trong DCM (15mL) đã được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung trimetylsilyl triflometansulfonat (3,1mL, 17,10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ trước khi bổ sung thêm 2,6-lutidin (2,26mL, 19,40mmol) và trimetylsilyl triflometansulfonat (3,1mL, 17,10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C, được dừng bằng dung dịch nước HCl 0,1M (15mL) và được chiết bằng DCM (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 0,1M trong nước (2 x 15mL) và được cho qua hộp tách pha. Bổ sung hợp chất 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (1,90g, 7,13mmol) vào dung dịch này và dung dịch tạo ra được làm lạnh xuống -78°C trước khi trimetylsilyl triflometansulfonat (0,64mL, 3,56mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 3 giờ trước khi được làm lạnh xuống -78°C và bổ sung thêm trimetylsilyl triflometansulfonat (1mL, 5,49mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 3 giờ, tiến hành phản ứng lặp lại. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ nữa trước khi bổ sung natri cacbonat rắn (2,5g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 1-metyl-5-(5-etyl-6,8-dioxaspiro[2,5]octan-7-yl)-4-nitro-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (655mg, 4% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,00-3,92 (m, 1H), 2,29 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,75-1,47 (m, 3H), 1,00-0,87 (m, 5H), 0,67-0,53 (m, 2H).

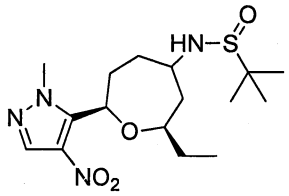
Hợp chất trung gian 12 2-etyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 5 bắt đầu từ hợp chất 1-metyl-5-(5-etyl-6,8-dioxaspiro[2,5]octan-7-yl)-4-nitro-pyrazol tạo ra hợp chất 2-etyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on dưới dạng chất rắn không màu (240mg, 13% qua hai

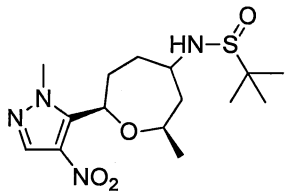
bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,67 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (dd, J = 10,2, 5,2 Hz, 1H), 3,04 (td, J = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 2,79-2,63 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 13 *N*-(2-etyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit



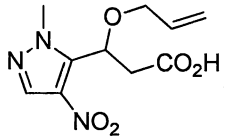
Bổ sung (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (70mg, 0,58mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 2-etyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on (120mg, 0,45mmol) trong THF (3mL), tiếp theo là bổ sung titan(IV) etoxit (0,30mL, 1,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thô được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa natri bohydrua (69mg, 1,80mmol) trong THF (3mL) ở -60°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 0°C, được dừng bằng MeOH (3mL) và nước muối (50mL), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua Xelit® rửa bằng EtOAc (200mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-10% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất *N*-(2-etyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (tỷ lệ 5:2) dưới dạng chất rắn không màu (118mg, 71% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 và 8,02 (2s, 1H), 5,60-5,51 (m, 1H), 4,08 và 4,06 (2s, 3H), 3,83-3,66 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,22 và 3,15 (d, J = 6,2 và 4,0 Hz, 1H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,76 (s, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 9H), 0,91 (td, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 14 *N*-(2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 13 bắt đầu từ hợp chất 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-on tạo ra hợp chất *N*-(2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (208mg, 40% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,63-5,51 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,22-1,69 (m, 6H), 1,29-1,20 (m, 12H).

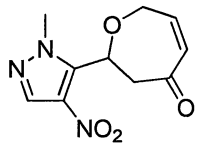
Hợp chất trung gian 15 Axit 3-alyloxy-3-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)propanoic



Bổ sung vài giọt trimetysilyl clorua vào huyền phù chứa bụi kẽm (<10μm, 10,3g, 159mmol) trong Et_2O khô (120mL) để khởi động phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 phút và một vài giọt 1,2-dibrometan được bổ sung một cách cẩn thận. Dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 2-bromoaxetat (18,8mL, 127mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch chứa 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (77% trọng lượng trong DMSO, 6,4g, 31,8mmol) trong THF (120mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và việc khuấy được tiếp tục trong 150 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (200mL) và amoni clorua bão hòa/HCl 1M (100mL/100mL) và được khuấy trong 18 giờ. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 200mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl 3-hydroxy-3-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)propanoat dưới dạng chất rắn không màu (6,52g, 77%). Bổ sung bisalylcacbonat (10,2g, 72mmol) vào dung dịch chứa chất rắn này (6,52g, 24mmol) trong dioxan (168mL). Hỗn hợp phản ứng này được khử khí bằng khí nitơ trong 30 phút. Tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (557mg, 0,60mmol) và triphenylphosphin (630mg, 2,40mmol) được bổ sung trong một phần duy nhất và khử khí liên tục trong

15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C trong 1 giờ và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước muối (100mL) và EtOAc (150mL) được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 150mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl 3-(alyloxy)-3-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)propanoat dưới dạng chất rắn không màu (7,7g, 99%). Bổ sung TFA (40mL) vào dung dịch chứa chất rắn này (7,7g, 24mmol) trong DCM (80mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, natri cacbonat (5g), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL) và DCM (200mL) được bổ sung từ từ cho đến khi ngừng sủi bọt. HCl đặc được bổ sung từ từ cho đến khi dung dịch đạt đến độ pH=4. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 200mL) và lớp hữu cơ kết hợp được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm tạo ra axit 3-alyloxy-3-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)propanoic dưới dạng dầu màu vàng (4,33g, 55% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,5-10,3 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,90-5,78 (m, 3H), 5,28-5,18 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06-3,96 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 16,2, 9,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 16,2, 4,3 Hz, 1H).

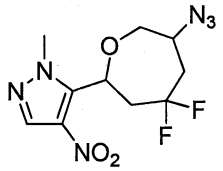
Hợp chất trung gian 16 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3,7-dihydro-2*H*-oxepin-4-on



Bổ sung oxalyl clorua (4,37mL, 51mmol) vào dung dịch chứa axit 3-alyloxy-3-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)propanoic (4,33g, 17mmol) trong DCM (48mL) ở 0°C trong môi trường nitơ, sau đó bổ sung cẩn thận DMF (0,05mL) để khởi động phản ứng axyl hóa. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DME (28mL), vinyltributyltin (2,48mL, 8,50mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong 30 phút. *trans*-benzyl(clo)-bis(triphenylphosphin)paladi(II) (129mg, 0,17mmol) được bổ sung và khử khí liên tục trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 65°C trong 1 giờ và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-

(alyloxy)-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pent-1-en-3-on dưới dạng sirô màu vàng (2,76g, 61%). Dung dịch chứa hợp chất sirô này (250mg, 0,94mmol) trong toluen (90mL) được khử khí bằng khí nitơ trong 30 phút ở 35°C. Chất xúc tác Zhan 1B (26mg, 0,04mmol) được hòa tan trong toluen (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khử khí liên tục trong 15 phút. Sau khi khuấy ở 35°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3,7-dihydro-2*H*-oxepin-4-on dưới dạng chất rắn không màu (107mg, 30% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 6,44 (ddd, J = 12,8, 3,4, 2,3 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 6,01 (dd, J = 11,1, 3,4 Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 19,8, 3,4, 1,7 Hz, 1H), 4,61 (ddd, J = 19,6, 2,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 2H).

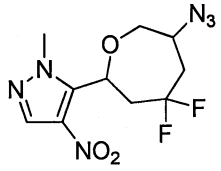
Hợp chất trung gian 17 5-(6-Azido-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (Chất đồng phân không đối quang 1)



Bổ sung nhựa Amberlite IRA 900F (79mg, 0,19mmol) và trimetylsilylazit (1,2mL, 9,35mmol) vào dung dịch chứa 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3,7-dihydro-2*H*-oxepin-4-on (440mg, 0,42mmol) trong MeCN (3mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C phía sau sàng Blast trong 24 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 6-azido-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-on tinh khiết cùng với các phần chiết hỗn hợp chứa sản phẩm và nguyên liệu. Các phần chiết này được cô dưới áp suất giảm và được bổ sung lại vào các điều kiện phản ứng tương tự. Tinh chế cuối cùng bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 6-azido-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-on dưới dạng chất rắn không màu (449mg). Bổ sung deoxo-Fluor® (50% trong THF, 5mL) vào chất rắn này (449mg, 1,60mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. DCM (50mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C. $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (30mL), sau đó được bổ sung từ từ. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 30mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và

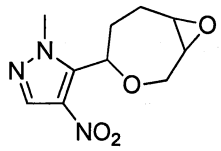
được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(6-azido-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (Chất đồng phân không đối quang 1 - chính) dưới dạng chất rắn không màu (264mg, 47% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 4,18-3,91 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,63-2,40 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 18 5-(6-azido-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (Chất đồng phân không đối quang 2)



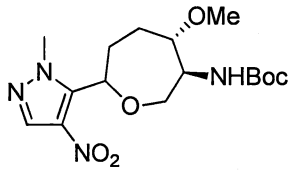
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 17 cũng tạo ra hợp chất 5-(6-azido-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (Chất đồng phân không đối quang 2 - phần nhỏ) dưới dạng chất rắn không màu (69mg, 12% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 11,4, 11,4 Hz, 1H), 2,71-2,49 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 19 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Bổ sung *m*-CPBA (70-75%, 1,75g, 7,11mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol (1,00g, 4,74mmol) trong DCM (25mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50mL), được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất raxemic 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (490mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22-7,87 (m, 1H), 5,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 14,5, 3,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,79 (dd, J = 14,4, 1,8 Hz, 1H).

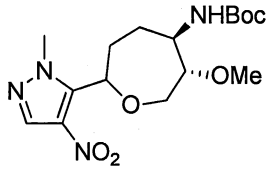
Hợp chất trung gian 20 *tert*-butyl *N*-(4-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat



Dung dịch chứa hợp chất 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (220mg, 0,92mmol) Hợp chất trung gian 19 trong MeOH/nước (6mL/1,2mL) được xử lý bằng amoni clorua (122mg, 2,30mmol) và natri azit (299mg, 4,60mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C phía sau sàng Blast trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (100mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 50mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Cặn (500mg, 1,77mmol) được hòa tan trong DMF khô (15mL), đã được làm lạnh xuống 0°C, natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 106mg, 2,66mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Iotmetan (0,17mL, 2,66mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Nước (20mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 150mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 4-azido-5-metoxy-1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)azepan dưới dạng dầu màu vàng (280mg). Dung dịch chứa dầu này (270mg, 0,91mmol) trong THF/nước (13mL/2,5mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (263mg, 1,00mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau sàng Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM khô (15mL) ở 0°C và di-*tert*-butyl-dicacbonat (238mg, 1,09mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung DIPEA (0,66mL, 4,55mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ trước khi được dừng bằng nước (20mL) và được chiết bằng DCM (100mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isohexan) phân lập được bốn chất đồng phân không đối quang. Phần chiết tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(4-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat (raxemat) dưới dạng chất rắn không màu (60mg, 17% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,31 (dd, J = 12,7, 3,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H),

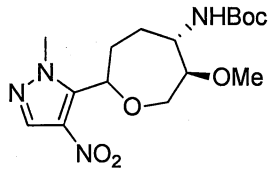
3,87 (br s, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 21 *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat



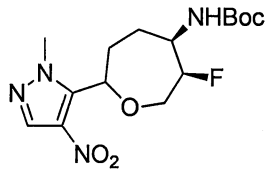
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 20, phần chiết chính đã được phân lập (290mg) được tinh chế thêm qua SFC không đối xứng tạo ra *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng chất rắn không màu (101mg, 29% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,2, 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 22 *tert-butyl* ((3R,4S,7R)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat



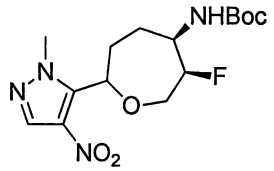
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 21 cũng tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3R,4S,7R)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng chất rắn không màu (101mg, 29% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05-7,99 (m, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,2, 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,62-1,29 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 23 *tert*-butyl *N*-(3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat



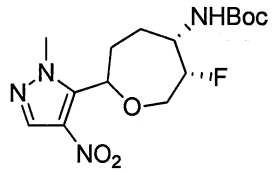
Dung dịch chứa hợp chất 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (130mg, 0,54mmol) Hợp chất trung gian 19 trong MeOH/nước (3mL/0,6mL) được xử lý bằng amoni clorua (72mg, 1,35mmol) và natri azit (177mg, 2,72mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C phía sau sàng Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (100mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 20mL), được rửa bằng nước muối (20mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung deoxo-Fluor® (50% trong THF, 0,32mL, 0,89mmol) vào dung dịch chứa cặn tạo ra (100mg, 0,35mmol) trong DCM (3mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (30mL), được làm lạnh trong bể nước đá/nước và được dừng bằng cách bổ sung từng giọt $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (30mL). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 10 phút. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isohexan) tạo ra dầu (90mg). Dung dịch chứa dầu này (90mg, 0,35mmol) trong THF/nước (4mL/0,8mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (92mg, 0,35mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau sàng Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo ra được hòa tan trong DCM khô (7mL) ở 0°C và di-*tert*-butyl-dicacbonat (84mg, 0,38mmol) và DIPEA (0,22mL, 1,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (70mg, 36% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,36-4,09 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,83 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 24 *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat



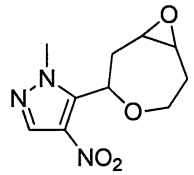
Tinh chế tiếp hợp chất *tert*-butyl *N*-(3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat qua SFC không đối xứng tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (52mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,09-4,91 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (ddd, J = 26,6, 14,4, 2,2 Hz, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,83 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 25 *tert-butyl* ((3S,4S,7R)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 24 cũng tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3S,4S,7R)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (61mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,36-4,09 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97-3,83 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,83 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

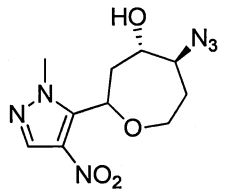
Hợp chất trung gian 26 5-(4,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-5-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Hợp chất 5-(1-alyloxypent-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (7,08g, 28,2mmol) được hòa tan trong DCM (910mL) và hỗn hợp này được khử khí trong 30 phút trước khi bổ sung chất xúc tác thế hệ thứ hai Grubbs (1,19g, 1,41mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 40°C trong 18 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng

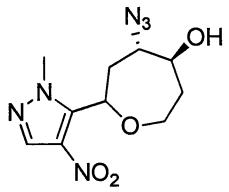
sắc ký cột silicagel (0-10% EtOAc/isohexan) tiếp theo là HPLC điều chế pha đảo tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân của hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol (66/34) dưới dạng dầu trong (2,3g). Bổ sung *m*-CPBA (70-75%, 3,56g, 14,40mmol) vào dung dịch chứa dầu này (2,3g, 10,31mmol) trong DCM (50mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL), được làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(4,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-5-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (1,0g, 14% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,51-5,44 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (dt, *J* = 12,7, 3,4 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 27 5-azido-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol



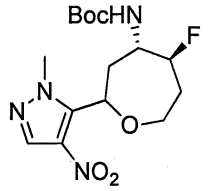
Bổ sung amoni clorua (0,58g, 10,88mmol) và natri azit (1,41g, 21,75mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(4,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-5-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (1,04g, 4,35mmol) trong MeOH:nước theo tỷ lệ 4:1 (30mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C phía sau sàng Blast trong 16 giờ. MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm và EtOAc (20mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20mL), được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-azido-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol dưới dạng gôm màu vàng nhạt (718mg, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,76 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,91 (ddd, *J* = 9,4, 6,6, 6,2 Hz, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 12,6, 8,6, 3,5 Hz, 1H), 2,44 (ddd, *J* = 15,3, 9,4, 3,8 Hz, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 15,3, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 28 5-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 26 cũng tạo ra hợp chất 5-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol dưới dạng gôm màu vàng nhạt (285mg, hiệu suất 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 4H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,72 (ddd, J = 10,8, 9,0, 4,9 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J = 14,1, 4,9, 1,4 Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H).

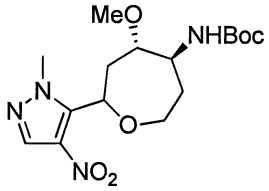
Hợp chất trung gian 29 *tert*-butyl *N*-(5-flo-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất deoxo-Fluor® trong (50% trong THF, 0,46mL, 1,25mmol) vào dung dịch chứa 5-azido-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol (282mg, 1,00mmol) trong DCM (6mL) đã được làm lạnh xuống 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Deoxo-Fluor® (50% trong THF, 0,23mL, 0,63mmol) được bổ sung thêm nữa và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh trong bể đá dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) được bổ sung từ từ vào. Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) để tạo ra hợp chất flo dưới dạng gôm trong (205mg). Triphenylphosphin (202mg, 0,77mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa gôm này (200mg, 0,70mmol) trong THF (5mL) và nước (1mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được rửa bằng nước muối (2 x 5mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (2mL) và DIPEA (0,24mL, 1,40mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (183mg, 0,84mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (2mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 2mL). Lớp hữu cơ kết hợp được chuyển qua hộp tách pha và được cô

dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-flo-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng gôm trong (240mg, 66% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,62 (dd, *J* = 11,3, 2,3 Hz, 1H), 5,28-4,79 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,77 (ddd, *J* = 12,9, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 2,41-2,07 (m, 3H), 2,04 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

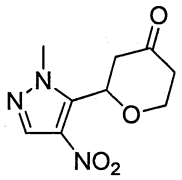
Hợp chất trung gian 30 *tert*-butyl *N*-(5-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat



Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 55mg, 1,38mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-azido-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol (352mg, 1,25mmol) trong THF khan (6mL) trong môi trường nitơ đã được làm lạnh xuống 0°C. Sau khi khuấy trong 20 phút, iotmetan (0,09mL, 1,38mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 90 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh lại xuống 0°C và bổ sung thêm natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 55mg, 1,38mmol) hơn được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 20 phút, bổ sung thêm iotmetan (0,09mL, 1,38mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 5 giờ. Nước (5mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được chuyển qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất trung gian metyl ete dưới dạng gôm trong (155mg). Dung dịch chứa gôm này (154mg, 0,52mmol) trong THF/nước (5mL/1mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (150mg, 0,57mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C phía sau sàng Blast trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được rửa bằng nước muối (2 x 5mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM khô (2mL) và DIPEA (0,18mL, 1,04mmol) và di-*tert*-butyl-dicacbonat (136mg, 0,62mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước (2mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 2mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký

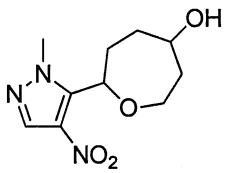
cột silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat dưới dạng gôm trong (190mg, 41% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,52 (dddd, *J* = 15,1, 9,9, 7,5, 2,1 Hz, 1H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 30 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-on



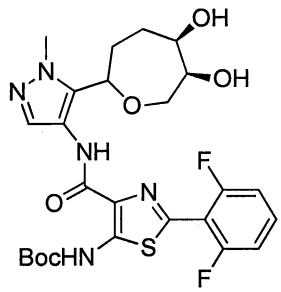
Bổ sung Danishefsky's dien (836mg, 5,81mmol) và Resolve-Al™ EuFOD (157mg, 0,39mmol) vào dung dịch chứa 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (600mg, 3,87mmol) trong $CDCl_3$ (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong ống được đậy kín trong 24 giờ. Bổ sung thêm Resolve-Al™ EuFOD nữa vào (250mg, 0,62mmol) và gia nhiệt liên tục trong 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-2*H*-pyran-4(3*H*)-on dưới dạng chất rắn màu vàng (710mg, 82%). Một phần chất rắn này (300mg, 1,35mmol) được hòa tan trong THF (10mL) trong môi trường nitơ và được làm lạnh xuống -78°C. Dung dịch chứa hợp chất L-selectride (1 M trong THF, 1,48mL, 1,48mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm nguội bằng MeOH (2mL) và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. EtOAc (30mL) và nước muối (30mL) được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL), sau đó lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-on dưới dạng chất rắn không màu (224mg, 61% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 5,70 (dd, *J* = 11,8, 3,3 Hz, 1H), 4,49 (ddd, *J* = 11,8, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,83-2,63 (m, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 31 7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol



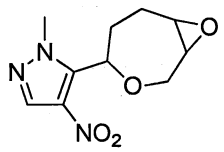
Bổ sung từng giọt bo triflorua eterat (0,75mL, 1,73mmol) vào dung dịch chứa 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-on (300mg, 1,33mmol) trong DCM (12mL) ở nhiệt độ -70°C, sau đó bổ sung dung dịch (trimetylsilyl)diazometan (2M trong hexan, 0,87mL, 1,73mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -70°C trong 90 phút, được dừng bằng nước (10mL), được pha loãng bằng DCM (12mL) và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-on dưới dạng chất rắn không màu (121mg) và đồng phân vùng của nó 2-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-on (151mg). Bổ sung từng phần $NaBH_4$ (23mg, 0,61mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-on (121mg, 0,51mmol) trong MeOH (5mL) ở 0°C. Việc khuấy được tiếp tục trong 1 giờ và hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng HCl 1M (5mL) và EtOAc (10mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1 dưới dạng dầu không màu (85mg, 27% qua hai bước). Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 và 8,01 (s, 1H), 5,61-5,56 và 5,54-5,50 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,07 và 4,04 (s, 3H), 3,90-3,80 và 3,81-3,63 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 8H).

Hợp chất trung gian 32 *tert*-butyl *N*-[2-(2,6-diflophenyl)-4-[[5-[5,6-dihydroxyoxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat



Bổ sung dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol (200mg, 0,89mmol) trong *tert*-butanol (1mL) vào dung dịch chứa hỗn hợp AD-hỗn hợp β (1,25g) trong *tert*-butanol (5,1mL) và nước (4,6mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 66 giờ trước khi natri thiosulfat rắn (1,4g) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ nữa và được pha loãng bằng EtOAc (20mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (4 x 15mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-2,5% MeOH /EtOAc) tạo ra hợp chất 7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3,4-diol dưới dạng rắn không màu. Dung dịch chứa diol này trong MeOH (18mL) được chuyển qua H-Cube® (chế độ đầy hydro, 65°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp Pd/C 10%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất amin thô. Bổ sung axit 5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (348mg, 0,98mmol), PyBOP (694mg, 1,3mmol) và DIPEA (0,44mL, 2,67mmol) vào dung dịch chứa amin này trong DCM (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (20mL) và được rửa bằng nước muối (5mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-10% MeOH/EtOAc) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-(2,6-diflophenyl)-4-[[5-[5,6-dihydroxyoxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (96mg, 23% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,12 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 13,7, 4,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,81-3,66 (m, 5H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,70 (t, J = 14,4 Hz, 3H), 1,55 (s, 9H).

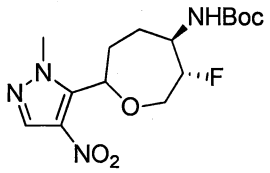
Hợp chất trung gian 33 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Bổ sung các rây phân tử 3Å vào dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)pyrazol(1,0g, 4,5mmol) trong DCM (18mL), tiếp theo bổ sung NBS (0,80g, 4,48mmol) và axit axetic (0,26mL, 4,48mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng

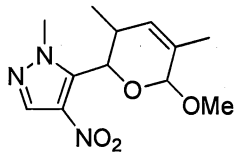
bằng DCM (30mL) và được rửa bằng nước (15mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15mL) và nước muối (15mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất trung gian bromoaxetat dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân vùng dưới dạng dầu trong (1,17g). Quy trình được lặp lại để tạo ra nhiều nguyên liệu hơn. Bổ sung K_2CO_3 (2,66g, 19,2mmol) thành một phần duy nhất vào dung dịch chứa dầu này (1,55g, 4,3mmol) trong MeOH (60mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trước khi nước được bổ sung (50mL). EtOAc (150mL) được bổ sung và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]-octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng dầu trong (0,86 g, 61% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,53-5,45 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 13,5, 5,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 34 *tert*-butyl *N*-(3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 23 bắt đầu từ hợp chất 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (Hợp chất trung gian 33) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (290mg, 53% qua bốn bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,50 (dd, J = 9,9, 3,8 Hz, 1H), 4,96-4,73 (m, 2H), 4,14-3,95 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

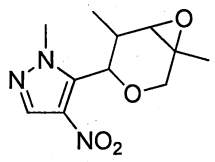
Hợp chất trung gian 35 5-(6-metoxy-3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Bổ sung [(*Z*)-1-[(*E*)-2-metoxy-1-metyl-vinyl]prop-1-enoxy]-trimetyl-silan (944mg, 4,71mmol) và Resolve-Al™ EuFOD (127mg, 0,31mmol) vào dung dịch chứa

2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (487mg, 3,14mmol) trong $CDCl_3$ (12mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong ống được đậy kín trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 3,5-dimetyl-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-2,3-dihydropyran-4-on dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang dưới dạng dầu màu vàng (829mg). Dung dịch chứa dầu này (829mg, 3,14mmol) và xeri(III) clorua heptahydrat (4,8g, 12,56mmol) trong MeOH (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, natri bohydrua (143mg, 3,8mmol) được bổ sung vào từng phần và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng HCl 1M trong nước (10mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (40mL) và được xử lý bằng monohydrat của axit tosic (87mg). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (30mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ (2 x 20mL), được rửa bằng nước muối (20mL), được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(6-metoxy-3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng dầu màu vàng (558mg, 51% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15-7,98 (m, 1H), 5,90 (d, J = 3,6 Hz) và 5,78 (d, J = 3,2 Hz) (1H), 5,72 (d, J = 5,6 Hz) và 5,64 (d, J = 10,8 Hz) (1H), 4,80 và 4,76 (2s, 1H), 4,16 và 4,06 (2s, 3H), 3,42 và 3,40 (2s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,77 và 1,65 (2s, 3H), 0,90 (d, J = 7,2 Hz) và 0,83 (d, J = 7,2 Hz) (3H).

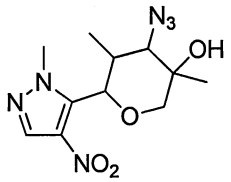
Hợp chất trung gian 36 5-(2,6-dimetyl-4,7-dioxabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Bổ sung bo triflorua dietyl eterat (0,14mL, 1,13mmol) và trietylsilan (0,36mL), 2,68mmol) vào dung dịch chứa 5-(6-metoxy-3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (100mg, 0,38mmol) trong DCM (1mL) được làm lạnh xuống -78°C. Sau khi khuấy ở -78°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5mL)

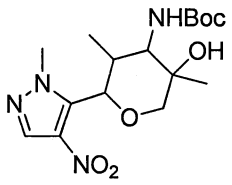
và DCM (5mL) được bổ sung vào và lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng dầu màu vàng. Phản ứng này được lặp lại để tạo ra nhiều nguyên liệu hơn. Bổ sung *m*-CPBA (70-75%, 382mg, 1,54mmol) vào dung dịch chứa 5-(3,5-dimetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (305mg, 1,29mmol) trong DCM (6,5mL) đã được làm lạnh xuống 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 90 phút. Bổ sung thêm *m*-CPBA (70-75%, 191mg, 0,774mmol) và hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit ®, rửa bằng DCM (15mL) và dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 10mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(2,6-dimetyl-4,7-dioxabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol làm chất đồng phân không đối quang, riêng lẻ dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (189mg, 53% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,78 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 37 4-azido-3,5-dimetyl-6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-3-ol



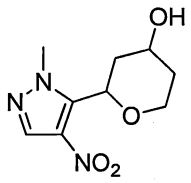
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 27 bắt đầu từ hợp chất 5-(2,6-dimetyl-4,7-dioxabixyclo[4,1,0]heptan-3-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol tạo ra hợp chất 4-azido-3,5-dimetyl-6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-3-ol dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (140mg, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 5,74 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,79-3,64 (m, 3H), 3,58 (s, 1H), 2,58 (qdd, J = 7,6, 2,9, 2,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 38 *tert*-butyl *N*-[5-hydroxy-3,5-dimetyl-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-yl]carbamat



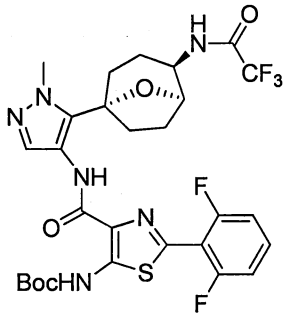
Dung dịch chứa hợp chất 4-azido-3,5-dimetyl-6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-3-ol (140mg, 0,47mmol) trong THF/nước (1mL/0,2mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (373mg, 1,42mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C phía sau sàng Blast trong 18 giờ. THF (1mL) được bổ sung thêm cùng với dung dịch chứa hợp chất trimetylphosphin (1M trong toluen, 1mL, 1,0mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 65°C phía sau sàng Blast trong 3 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong DCM khô (4mL). Di-*tert*-butyl-dicacbonat (115mg, 0,53mmol) được bổ sung sau khi bổ sung DIPEA (0,18mL, 1,05mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-hydroxy-3,5-dimetyl-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (112mg, 64% qua hai bước). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 5,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 6H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 39 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-ol



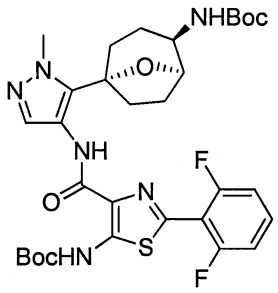
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 30 cũng tạo ra hợp chất 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-ol dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang dưới dạng gôm màu vàng (91mg, 12% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 và 8,03 (2s, 1H), 5,88 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz) và 5,70 (dd, J = 11,8, 3,2 Hz) (1H), 4,49 (dd, J = 11,8, 7,4 Hz) và 4,40 (s) (1H), 4,15-3,72 (m, 2H), 4,15 và 4,09 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,79-1,66 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 40 *tert*-butyl *N*-(2-(2,6-diflophenyl)-4-((1-metyl-5-(2-((2,2,2-trifloaxetyl)amino)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-5-yl)carbamat



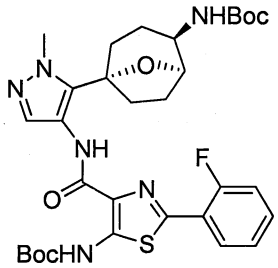
Bổ sung paladi trên cacbon 10% (12mg) vào dung dịch chứa hợp chất 2,2,2-triflo-*N*-(5-flo-2-hydroxy-5-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xycloheptyl)axetamit (120mg, 0,32mmol) trong THF (10mL) và MeOH (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 40°C dưới áp suất khí quyển bằng 2,758MPa (400psi) chứa hydro trong 3 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit®, rửa bằng metanol (50mL) và được cô dưới áp suất giảm. Quy trình này được lặp lại sử dụng các điều kiện tương tự ngoại trừ dung dịch nước HCl bổ sung (2M, 2mL). Bổ sung DIPEA (1,00mL, 5,74mmol), axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (123mg, 0,46mmol) và PyBOP (409mg, 0,78mmol) vào dung dịch chứa cặn trong DCM (20mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước (20mL) và được chiết bằng DCM (150mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước (30mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (80-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-(2,6-diflophenyl)-4-((1-metyl-5-(2-((2,2,2-trifloaxetyl)amino)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-5-yl)carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (58mg, 27% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 5,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,27-1,90 (m, 7H), 1,55 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 41 *tert*-butyl *N*-[5-[4-[[5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat



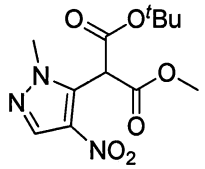
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 1 bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-flo-2-hydroxy-5-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xycloheptyl)carbamat tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-[4-[[5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (172mg, 17% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,19-1,86 (m, 7H), 1,55 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 42 *tert*-butyl *N*-[5-[4-[[5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat



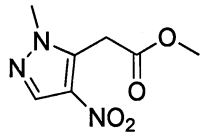
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 1 bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-flo-2-hydroxy-5-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xycloheptyl)carbamat tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-(5-[4-((5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-cacbonyl)amino)-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (310mg, 31% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,50 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,39-8,29 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,22-1,92 (m, 7H), 1,55 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 43 1-tert-butyl 3-metyl 2-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)malonat



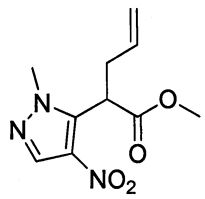
Kali cacbonat (15,40g, 111,42mmol) được bổ sung thành một phần vào dung dịch chứa hợp chất 5-clo-1-metyl-4-nitro-pyrazol (6,0g, 37,140mmol) và tert-butyl metyl amelonat (8,74 g, 50,139mmol) trong DMSO khan (100mL) đã được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 75°C trong 3 giờ trước khi được để nguội và được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được đổ vào nước (500mL), được axit hóa bằng HCl 2N (80ml, pH=5) và được chiết bằng EtOAc (2 x 250mL, 2x200ml). Các chất hữu cơ kết hợp được sấy khô (MgSO4) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 30% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất 1-tert-butyl 3-metyl 2-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)malonat dưới dạng chất rắn không màu (10,3g, 92,7%).

Hợp chất trung gian 44 metyl 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)axetat



Hỗn hợp chứa 1-tert-butyl 3-metyl 2-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)malonat (6,92g, 23,1mmol) và axit formic (100mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 5 giờ trước khi được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Axit formic được loại bỏ dưới áp suất giảm; cặn được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng DCM 3 lần. Chất hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 60% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất metyl 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)axetat (4,15g, 90%).

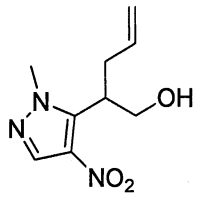
Hợp chất trung gian 45 metyl 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)pent-4-enoat



Dung dịch chứa metyl 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)axetat (869mg, 4,36mmol) trong DMF khan (10mL) được bổ sung ở 0°C natri hydrua (218mg, 5,45mmol, 60% trọng lượng), hỗn hợp trở thành màu đỏ sẫm ngay tức thì. Sau khi

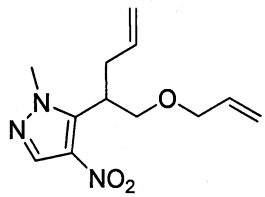
khuấy ở 0°C trong 15 phút, alyl bromua (0,57mL, 6,54mmol) được bổ sung từ từ vào, được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó là ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (20mL) và được chiết bằng EA (200mL, 50mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (15x3mL), nước muối (10mL), được sấy khô ($MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất metyl 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)pent-4-enoat (713mg, 68%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 5,71 – 5,54 (m, 1H), 5,01 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 46 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)pent-4-en-1-ol



DIBAL-H (1,0mol/L) trong toluen (16,03mmol, 16mL) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)pent-4-enoat (959mg, 4,01mmol) trong THF (16mL) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Dung dịch HCl 1N (25mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó bổ sung etyl axetat (30mL). Sau khi tách riêng, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và nước muối (30mL). Lớp nước liên kết được chiết bằng etyl axetat cho đến khi không có sản phẩm mong muốn trong lớp nước. Lớp hữu cơ kết hợp và sau đó được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và làm bay hơi để tạo ra dầu màu nâu sáng (610mg). Nguyên liệu thô được tinh chế trên silicagel sử dụng từ 0 đến 100% etyl axetat trong heptan tạo ra hợp chất 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)pent-4-en-1-ol dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (676mg, 80%).

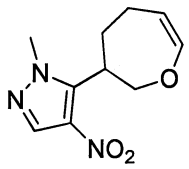
Hợp chất trung gian 47 5-[1-(alyloxymetyl)but-3-enyl]-1-metyl-4-nitro-pyrazol



Bổ sung natri hydrua (20mg, 0,49mmol, 60% trọng lượng) vào dung dịch chứa 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)pent-4-en-1-ol (91mg, 0,43) trong DMF khan (5mL) ở

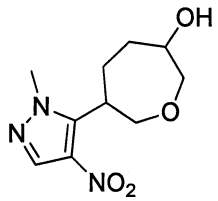
0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 15 phút, alyl bromua (79, 0,64mmol) được bổ sung từ từ vào, được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (10ml) và được chiết bằng EA (3x50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml) và được cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất 5-[1-(alyloxymetyl)but-3-enyl]-1-metyl-4-nitro-pyrazol (84mg, 78%).

Hợp chất trung gian 48 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,5-tetrahydrooxepin-3-yl)pyrazol



Dung dịch chứa hợp chất 1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden) diclo(phenylmetylen)(trixyclohexylphosphin)ruteni, "chất xúc tác Grubb thế hệ thứ hai - Grubb's catalyst 2nd generation", CAS Reg. No. 246047-72-3, Sigma-Aldrich Product No. 569747, US 6111121, US 7329758 (375mg, 0,42mmol) trong toluen (15ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 5-[1-(alyloxymetyl)but-3-enyl]-1-metyl-4-nitro-pyrazol (527mg, 2,10mmol) trong toluen (115mL). Dung dịch tạo ra được gia nhiệt ở hồi lưu (120°C) trong 2,5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,5-tetrahydrooxepin-3-yl)pyrazol (133mg, 30%).

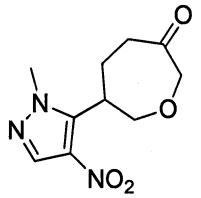
Hợp chất trung gian 49 6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol



Phức chất boran dimetyl sulfua (2,0mol/L) trong THF (0,91mL, 1,82mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-metyl-4-nitro-5-(2,3,4,5-tetrahydrooxepin-3-yl)pyrazol (204mg, 0,91mmol) trong THF khan (8mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. NaOH 1M (1,5mL) và hydro peroxit (30% trọng lượng trong nước) (0,8mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng

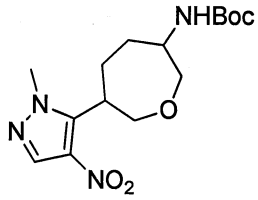
được dừng bằng nước và được chiết bằng DCM (2 lần) và EA (1 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml) và được cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất 6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol (53mg, 24%).

Hợp chất trung gian 50 6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on



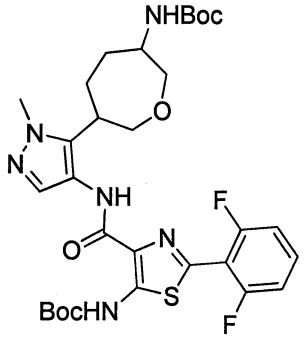
Bổ sung Dess-Martin periodinan (192mg, 0,44mmol) và natri bicacbonat (93mg, 1,10mmol) vào dung dịch chứa 6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol (53mg, 0,22mmol) trong DCM (6mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được dừng bằng nước, và được chiết bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đến khô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất 6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on (53mg, định lượng).

Hợp chất trung gian 51 tert-butyl N-[6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat



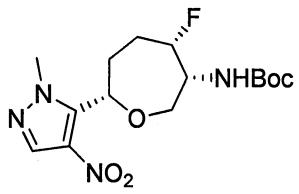
6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on (53mg, 0,23mmol), amoni axetat (219mg, 2,76mmol), natri xyanobohydrua (38mg, 0,57mmol) và một ít pettet của rây phân tử 4A được hòa tan trong metanol (2mL). Axit axetic (35mg, 0,57mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N2 trong 3 ngày. Phản ứng được dừng bằng natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (5mL) và di-tert-butyl-dicacbonat (63mg, 0,69mmol) và DIPEA (0,067mL, 0,38mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0 - 100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất tert-butyl N-[6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat (53mg, 81%).

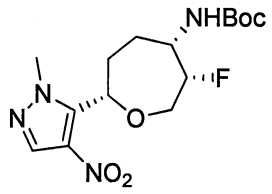
Hợp chất trung gian 52 tert-butyl N-[6-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]oxepan-3-yl]carbamat



Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl N-[6-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat (53mg, 0,16mmol) trong MeOH (25mL) được chuyển qua H-Cube® (50.10^5Pa (50bar), 50°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp Pd/C 10%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất tert-butyl N-[6-(4-amino-2-metyl-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat dưới dạng dầu màu nâu. Bổ sung axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (72mg, 0,20mmol), PyBOP (133g, 0,25mmol) và DIPEA (0,17mL, 0,94mmol) vào dung dịch chứa dầu này trong DCM (5mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng EA (3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/heptan) tạo ra hợp chất tert-butyl N-[6-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]oxepan-3-yl]carbamat (100mg, 99%).

Hợp chất trung gian 53 *tert*-butyl *N*-[4-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat và *tert*-butyl *N*-[3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat

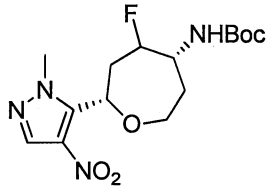




Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 23 bắt đầu từ hợp chất 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (Hợp chất trung gian 33) tạo ra hỗn hợp không thể tách rời của hợp chất *tert*-butyl *N*-[4-flo-7-(2-metyl-4-nitro-

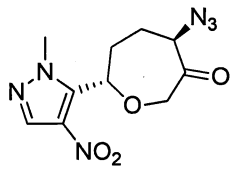
pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat và *tert*-butyl *N*-[3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat dưới dạng dầu (290mg, 53% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 4,96-4,73 (m, 2H), 4,14-3,93 (m, 5H), 2,30-2,16 (m, 3H), 2,04-1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 54 *tert*-butyl *N*-[5-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



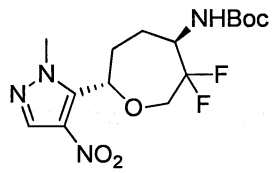
Dung dịch chứa hợp chất deoxo-Fluor (50% trong THF, 0,576mL, 1,56mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất 5-azido-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol (353mg, 1,25mmol, hợp chất trung gian 27) trong DCM (6mL). Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 16 giờ trước khi được làm lạnh trong bể nước đá và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) được bổ sung từ từ. Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(5-azido-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng gôm trong. Dung dịch chứa gôm này (145mg, 0,51mmol) trong THF (5mL) và nước (1mL) được bổ sung triphenylphosphin (147mg, 0,56mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được rửa bằng nước muối (2 x 5mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (2mL) và DIPEA (0,178mL, 1,02mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (134mg, 0,61mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (2mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 2mL). Lớp hữu cơ kết hợp được chuyển qua hộp tách pha, được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat dưới dạng gôm trong (180mg, 39% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,54 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 1H), 2,57-2,38 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 55 4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on



Bổ sung NH_4Cl (1,58g, 29,8mmol) sau đó bổ sung natri azit (3,87g, 59,5mmol) vào dung dịch chứa 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (2,85g, 11,9mmol, hợp chất trung gian 19) trong MeOH (60mL) và nước (11,5mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C trong 18 giờ sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong EtOAc (150mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm tạo ra rượu azido dưới dạng dầu màu cam là hỗn hợp của các chất đồng phân vùng theo tỷ lệ 80/20. Bổ sung Dess-Martin periodinan (1,8g, 4,26mmol) vào dung dịch chứa dầu này (1,9g, 6,7mmol) trong DCM (40mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) và dung dịch natri thiosulfat 20% (50mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút cho đến khi quan sát thấy muối hòa tan hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (50mL) và lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on dưới dạng dầu (1,05 g, 86% qua hai bước). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 4H).

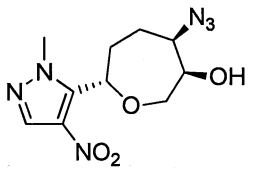
Hợp chất trung gian 56 *tert*-butyl *N*-[3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



Bổ sung deoxo-Fluor® (50% trong THF, 1,42mL, 3,92mmol) vào dung dịch chứa 4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on (440mg, 1,57mmol, hợp chất trung gian 55) trong DCM (10mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. DCM (20mL) được bổ sung, Hỗn hợp này được làm lạnh xuống

0°C và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20mL) được bổ sung từ từ vào. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 20mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(5-azido-6,6-diflooxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu (280mg). Dung dịch chứa dầu này (280mg, 0,93mmol) trong THF/nước (10mL/1,8mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (267mg, 1,02mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau lưới chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong dry DCM (15mL), đã được làm lạnh xuống 0°C và di-*tert*-butyl-dicacbonat (243mg, 1,12mmol) được bổ sung sau đó bổ sung DIPEA (0,15mL, 1,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 72 giờ. Nước (20mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-35% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat dưới dạng dầu trong (310mg, 59% qua ba bước). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,99-3,80 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

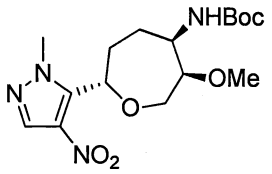
Hợp chất trung gian 57 4-azido-7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol



Bổ sung L-selectride (1M trong THF, 4,3mL, 4,3mmol) vào dung dịch chứa 4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on (Hợp chất trung gian 55) (1g, 3,57mmol) trong THF khan (25mL) trong môi trường nitơ được làm lạnh xuống -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 45 phút. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và nước (10mL) được bổ sung. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (40mL) và nước muối (40mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất raxemic 4-azido-7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol (hóa học lập thể

tương đối như được thể hiện ở trên) dưới dạng dầu màu vàng (580mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,63 (dd, J = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 2H), 2,01-1,84 (m, 2H).

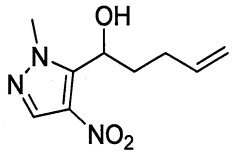
Hợp chất trung gian 58 *tert*-butyl *N*-[3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



Bổ sung từng phần natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 39mg, 0,97mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-azido-7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol, (Hợp chất trung gian 57) (182mg, 0,65mmol) trong DMF khan (5mL) trong môi trường nitơ trong 10 phút. Sau 45 phút nữa, metyl iodua (0,06mL, 0,97mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 39mg, 0,97mmol) được bổ sung thêm nữa vào sau đó là bổ sung metyl iodua (0,06mL, 0,97mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng nước (20mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(5-azido-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu (100mg). Dung dịch chứa dầu này (100mg, 0,37mmol) trong THF/nước (5mL/1mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (97mg, 0,37mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM khô (3mL) ở 0°C và di-*tert*-butyl-dicacbonat (89mg, 0,4mmol) và DIPEA (0,18mL, 1,02mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất raxemic của tert-butyl -(3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (hóa học lập thể tương đối như được thể

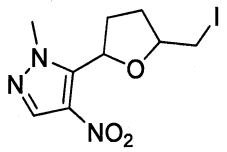
hiện ở trên) dưới dạng dầu trong (119mg, 47% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,2, 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 59 1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pent-4-en-1-ol



Dung dịch chứa hợp chất 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (9,7g, 76,7mmol) và 4-pentenal (10g, 84,4mmol) trong THF khan (250mL) đã được làm lạnh xuống -78°C và được khuấy trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa hợp chất LiHMDS (1M trong THF, 192mL, 191,7mmol) được bổ sung từng giọt vào trong khoảng thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm và để đến nhiệt độ -40°C và được khuấy trong 2 giờ, được dừng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch amoni clorua bão hòa (100mL), được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (200mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/DCM), sau đó là sắc ký trên silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) để tạo ra hợp chất 1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pent-4-en-1-ol dưới dạng dầu màu vàng nhạt (5,75g, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,32-5,26 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,92-2,09 (m, 3H), 1,90-1,86 (m, 1H).

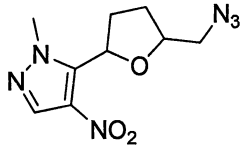
Hợp chất trung gian 60 5-(5-(iotmetyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Iot (1,52g, 5,97mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)pent-4-en-1-ol (0,84g, 3,98mmol, hợp chất trung gian 59) trong THF khan (25mL) trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy trong 5 phút, Na_2CO_3 (0,63g, 5,97mmol) được bổ sung sau đó bổ sung triflat bạc (3,07g,

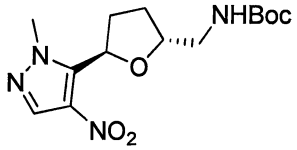
11,94mmol) và dung dịch màu đỏ sẫm được chuyển thành màu vàng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được pha loãng bằng THF (25mL) và được lọc qua Xelit. Chất rắn màu vàng được rửa bằng THF/DCM và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-40% EtOAc/DCM) tạo ra hợp chất 5-(5-(iotmetyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng gôm màu vàng nhạt (640mg, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 61 5-(5-(azidometyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol



Bổ sung natri azit (250mg, 3,80mmol) vào dung dịch chứa 5-(5-(iotmetyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (640mg, 1,90mmol, hợp chất trung gian 60) trong DMF khô (10mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 36 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (25mL) và được rửa bằng nước (2 x 10mL) và nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(5-(azidometyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu màu vàng (480mg, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 5,84-5,70 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,56-3,39 (m, 2H), 2,66-2,65 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H).

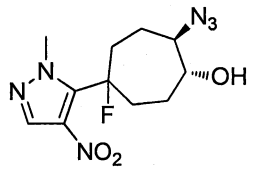
Hợp chất trung gian 62 *tert*-butyl ((5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)metyl)carbamat



Dung dịch chứa hợp chất 5-(5-(azidometyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (520mg, 2,07mmol, hợp chất trung gian 61) trong THF/nước (20mL/4mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (600mg, 2,28mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được để làm mát đến nhiệt độ trong phòng và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới

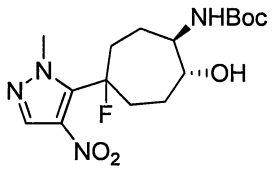
áp suất giảm. Lớp nước được chiết bằng DCM (40mL) và lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng nhạt. Dầu này được hòa tan trong DCM (20mL) và DIPEA (0,72mL, 4,14mmol) được bổ sung sau khi bổ sung dung dịch chứa hợp chất di-*tert*-butyl-dicacbonat (540mg, 2,48mmol) trong DCM (1mL) theo hai phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl ((5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)metyl)carbamat dưới dạng gôm không màu (145mg, 21% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 63 2-azido-5-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)xycloheptanol



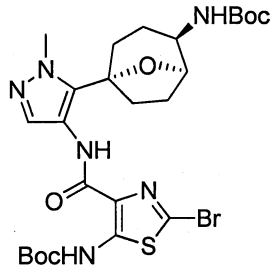
Dung dịch chứa hợp chất 5-(4-flo-8-oxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (2,75g, 10,8mmol, hợp chất trung gian 155) trong DMF/nước (35mL/10mL) được xử lý bằng amoni clorua (1,43g, 27,0mmol) và natri azit (3,5g, 53,9mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (200mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (8 x 30mL), được rửa bằng nước muối (30mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (30-40% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-azido-5-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)xycloheptanol làm chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn màu trắng (2,16g, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 và 8,05 (2s, 1H), 4,08 và 4,06 (2s, 3H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,87-2,55 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 64 *tert*-butyl *N*-[5-flo-2-hydroxy-5-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xycloheptyl]carbamat



Dung dịch chứa hợp chất 2-azido-5-flo-5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)xycloheptanol (300mg, 1,05mmol, hợp chất trung gian 63) trong THF/nước (15mL/3mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (290mg, 1,11mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Nước muối (5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Lớp hữu cơ kết hợp, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung từ từ DIPEA (0,88mL, 5,03mmol) vào dung dịch chứa dầu tạo ra trong DCM khô (20mL) trong môi trường nitơ, sau đó bổ sung dung dịch chứa hợp chất di-*tert*-butyl-dicacbonat (263mg, 1,21mmol) trong DCM khô (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Nước (30mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (80mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (40-50% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-flo-2-hydroxy-5-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xycloheptyl]carbamat dưới dạng dầu không màu (218mg, 58% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 và 8,05 (2s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,08 và 4,06 (2s, 3H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 2,77-2,48 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,21-1,95 (m, 3H), 1,95-1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

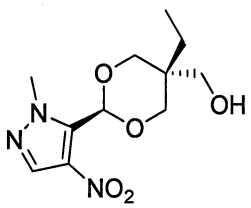
Hợp chất trung gian 65 *tert*-butyl *N*-[2-brom-4-[[5-[2-(tert-butoxycacbonylamino)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat



Bổ sung paladi trên cacbon 10% (20mg) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[5-flo-2-hydroxy-5-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xycloheptyl]carbamat (210mg, 0,565mmol, hợp chất trung gian 64) trong THF (20mL) và MeOH (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 40°C trong môi trường khí chứa hydro ở áp suất

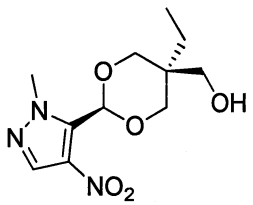
2,758MPa (400psi) trong 3 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua xelit ®, rửa bằng MeOH (50mL) và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung DIPEA (2mL, 1,40mmol), axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic (208mg, 0,62mmol, Ví dụ 22) và PyBOP (727mg, 1,40mmol) vào dung dịch chứa cặn trong DCM (30mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước (20mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (80-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-brom-4-[[5-[2-(*tert*-butoxycacbonylamino)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (120mg, 34% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (br s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,21-1,93 (m, 7H), 1,55 (s, 9H), 1,52 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 66 (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*)



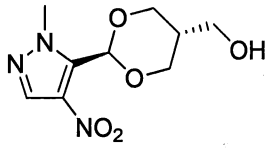
Bổ sung 2-etyl-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (315mg, 2,35mmol) vào dung dịch chứa 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (370mg, 2,39mmol, hợp chất trung gian 3) trong toluen (50mL), sau đó bổ sung axit *p*-toluensulfonic (20mg, 0,10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 36 giờ trong khi loại bỏ đẳng phí nước. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*) làm chất đồng phân rửa giải thứ nhất dưới dạng chất rắn không màu (244mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,02 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 1,90 (m, 3H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 67 (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *cis*)



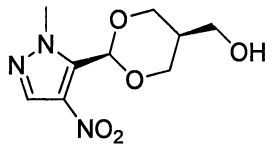
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 66 cũng tạo ra hợp chất (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *cis*) làm chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn không màu (118mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,74 (br s, 1H), 1,31 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,7 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 68 (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*)



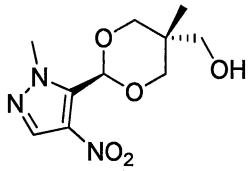
Bổ sung 2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol (700mg, 6,73mmol) vào dung dịch chứa 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (718mg, 4,63mmol, hợp chất trung gian 3) trong toluen (100mL), sau đó bổ sung axit *p*-toluensulfonic (88mg, 0,463mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 giờ trong khi loại bỏ bằng đẳng phí nước. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng DCM (50mL) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*) làm chất đồng phân rửa giải thứ nhất dưới dạng chất rắn không màu (220mg, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 11,6, 4,7 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,81 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,53-2,38 (m, 1H), 1,67 (t, J = 4,6 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 69 (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân cis)



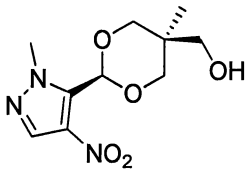
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 68 cũng tạo ra hợp chất (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *cis*) dưới dạng chất rắn không màu (268mg, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,28 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,06 (dd, J = 7,8, 3,7 Hz, 2H), 1,82 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 70 (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*)



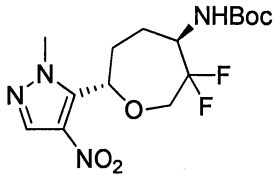
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 68 bắt đầu từ hợp chất 2-metyl-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol tạo ra hợp chất (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol làm chất đồng phân rửa giải thứ nhất dưới dạng chất rắn không màu (167mg, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,02 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,65-1,40 (m, 1H), 1,36 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 71 (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *cis*)



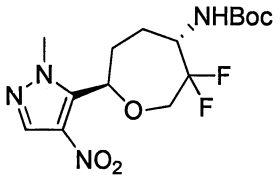
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 70 cũng tạo ra hợp chất (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *cis*) làm chất đồng phân rửa giải thứ hai (480mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,16-4,06 (m, 5H), 3,91 (s, 2H), 3,72 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 0,85 (s, 3H). Không quan sát thấy OH.

Hợp chất trung gian 72 *tert*-butyl *N*-[(4*R*,7*S*)-3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



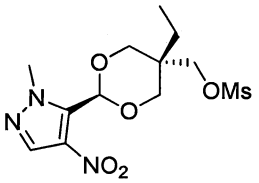
tert-butyl *N*-[3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 56) được tinh chế thêm qua SFC không đối xứng để tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(4*R*)-3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat làm chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (57mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 5,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,98-3,82 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 73 *tert*-butyl *N*-[(4*S*,7*R*)-3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 72 cũng tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(4*S*,7*R*)-3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat làm chất đồng phân rửa giải thứ nhất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (65mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 5,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,50-4,36 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,98-3,84 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

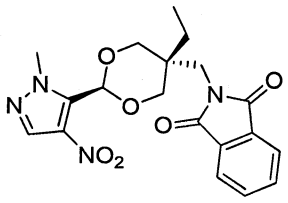
Hợp chất trung gian 74 (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl metansulfonat



Bổ sung Et_3N (0,45mL, 3,38mmol) vào dung dịch chứa (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*) (610mg, 2,25mmol, hợp chất trung gian 66) trong DCM khô (15mL) ở 0°C, sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (0,21mL, 2,70mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 1M (10mL) và DCM (20mL). Lớp hữu cơ

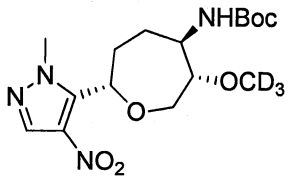
được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15mL) và nước (15mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl metansulfonat dưới dạng chất rắn màu trắng (816mg, đương lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,05-3,88 (m, 6H), 3,22-2,92 (m, 3H), 1,96 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 75 2-((5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion



Bổ sung kali phtalamit (2,1 g, 11,3mmol) vào dung dịch chứa (5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl metansulfonat (816mg, 2,25mmol, hợp chất trung gian 74) trong DMSO khô (10mL) thành một phần duy nhất. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 180°C trong 5 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và nước (30mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 30mL), 2N NaOH (2 x 20mL) và nước (20mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2-((5-etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn không màu (317mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,06 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,92 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

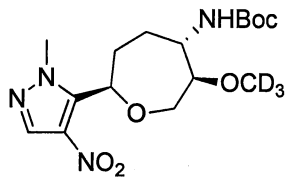
Hợp chất trung gian 76 *tert*-butyl *N*-[7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđoteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat



Dung dịch chứa hợp chất 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (400mg, 1,67mmol, hợp chất trung gian 19) trong MeOH/nước (9mL/1,7mL) được xử lý bằng amoni clorua (221mg, 4,2mmol) và natri azit (544mg,

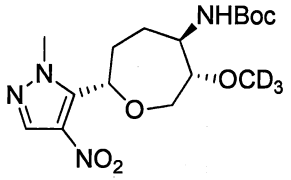
8,37mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (100mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 20mL) và nước muối (20mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung từng phần natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 53mg, 1,32mmol) vào dung dịch chứa cặn (310mg, 1,1mmol) trong DMF khan (5mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau 45 phút nữa, triđơterometyl iodua (0,21mL, 3,3mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung thêm natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 310mg, 1,1mmol), sau đó bổ sung thêm tridơterometyl iodua (0,21mL, 3,3mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Nước (20mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-[5-azido-6-(triđơteriometoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-4-nitro-pyrazol dưới dạng dầu (140mg). Dung dịch chứa dầu này (140mg, 0,47mmol) trong THF/nước (5mL/0,9mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (135mg, 0,52mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo ra được hòa tan trong DCM khô (9mL) ở 0°C và di-*tert*-butyl-dicacbonat (123mg, 0,56mmol) và DIPEA (0,25mL, 1,41mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất raxemic của tert-butyl *N*-[7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđơteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat (hóa học lập thể tương đối như được thể hiện ở trên) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (125mg, 28% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,39 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,85-4,67 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 14,2, 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,20-1,82 (m, 4H), 1,46 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 77 *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*,7*R*)-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđơteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat



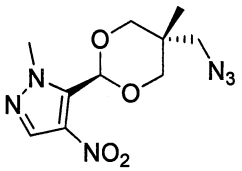
Tinh chế tiếp hợp chất *tert*-butyl *N*-[7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđoteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat qua SFC không đối xứng tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđoteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat làm chất đồng phân rửa giải thứ nhất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (54mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,32 (dd, *J* = 14,2, 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 14,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,20-1,83 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 78 *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđoteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 77 cũng tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(triđoteriometoxy)oxepan-4-yl]carbamat làm chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (52mg, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,85-4,66 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,2, 1,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 14,2, 3,2 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,21-1,83 (m, 4H), 1,47 (m, 9H).

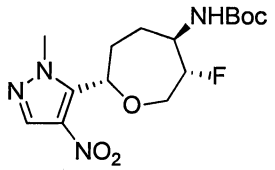
Hợp chất trung gian 79 5-(5-(azidometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (chất đồng phân *trans*)



Bổ sung Et_3N (0,20mL, 1,53mmol) vào dung dịch chứa (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *trans*) (248mg, 1,02mmol, hợp chất trung gian 66) trong DCM khô ở 0°C (10mL), sau đó bổ sung

metansulfonyl clorua (0,10mL, 1,22mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và HCl 1M trong nước (5mL) và DCM (20mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) và nước (10mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu không màu. Dầu này được hòa tan trong DMF (20mL) và natri azit (400mg, 6,12mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 140°C trong 18 giờ phía sau tấm chắn bảo vệ Blast. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (20mL) và EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 20mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(5-(azidometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (300mg, đương lượng qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,88 (s, 4H), 3,20 (s, 2H), 1,40 (s, 3H).

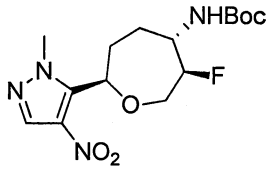
Hợp chất trung gian 80 *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



Dung dịch chứa 4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol (660mg, 2,34mmol, hợp chất trung gian 57) trong DCM (12mL) được bổ sung deoxo-Fluor® (50% trong THF, 2,12mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (22mL), được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20mL) được bổ sung từ từ. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 20mL) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(5-azido-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu (440mg). Dung dịch chứa dầu này (440mg, 1,54mmol) trong THF/nước (15mL/2,8mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (487mg, 1,86mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM khô (15mL), được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung di-*tert*-butyl-dicacbonat (402mg, 1,84mmol), sau đó bổ sung DIPEA (0,8mL, 4,62mmol). Hỗn hợp phản ứng này được

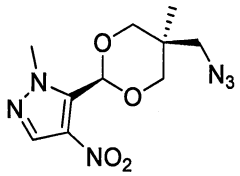
để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Nước (20mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-35% EtOAc/isohexan) sau đó bằng phương pháp SFC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (223mg, 27% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,37 (dd, *J* = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,61 (ddd, *J* = 49,1, 7,7, 3,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 22,2, 15,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 81 *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*,7*R*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



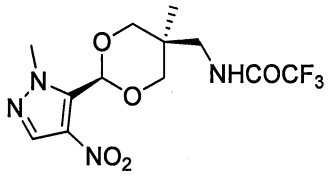
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 80 cũng tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*,7*R*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (247mg, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,61 (ddd, *J* = 49,3, 7,7, 3,17 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 82 5-(5-(azidometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (chất đồng phân *cis*)



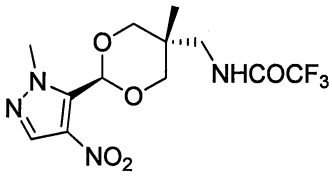
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 79 bắt đầu từ hợp chất (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân *cis*, hợp chất trung gian 67) tạo ra hợp chất 5-(5-(azidometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (519mg, 87% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 0,87 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 83 2,2,2-triflo-*N*-((5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)axetamit (chất đồng phân *cis*)



Bổ sung amoni format (300mg, 4,76mmol) và Pd/C 10% (300mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa 5-(5-(azidometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (chất đồng phân *cis*) (519mg, 1,84mmol, hợp chất trung gian 82) trong MeOH khô (25mL) và THF (10mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút và sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được lọc qua xelit và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (200mL). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn thô được hòa tan trong THF khô (11mL) và DCM (2mL) và được làm lạnh xuống 0°C. Et_3N (0,38mL, 2,86mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung trifloanhydrit axetic (0,30mL, 2,10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và được dừng bằng nước (10mL) và được chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2,2,2-triflo-*N*-((5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl) metyl)axetamit dưới dạng dầu không màu (410mg, 63% qua hai bước).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,92 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 0,80 (s, 3H).

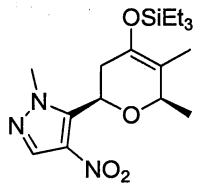
Hợp chất trung gian 84 2,2,2-triflo-*N*-((5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)axetamit (chất đồng phân *trans*)



Bổ sung triphenylphosphin (322mg, 1,22mmol) vào dung dịch chứa 5-(5-(azidometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (chất đồng phân *trans*; 300mg, 1,02mmol, hợp chất trung gian 79) trong THF (3mL) và nước (0,3mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được để nguội

xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung Et_3N (0,20mL, 1,53mmol) vào dung dịch chứa cặn thô trong THF khan (10mL) ở 0°C, sau đó bổ sung anhydrit triflometansulfonic (0,16mL, 1,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung thêm Et_3N (0,20mL, 1,53mmol) và anhydrit triflometansulfonic (0,16mL, 1,12mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm mát từ từ đến 0°C, được dừng bằng nước (10mL) và được chiết bằng DCM (20mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 2,2,2-triflo-*N*-((5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)axetamit dưới dạng chất rắn không màu (171mg, 0,49mmol).

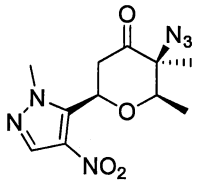
Hợp chất trung gian 85 5-(5,6-dimetyl-4-((trietylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Bổ sung Et_3N (10,5mL, 79,5mmol) vào dung dịch chứa (*E*)-3-metylpent-3-en-2-on (2,69mL, 24,1mmol) trong DCM (200mL) đã được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung TESOTf (6,0mL, 26,5mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL) và DCM (200mL) được bổ sung. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 200mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra (*E*)-trietyl((3-metylpenta-1,3-dien-2-yl)oxy)silan. Bổ sung (*E*)-trietyl((3-metylpenta-1,3-dien-2-yl)oxy)silan (1,6g, 7,55mmol) vào dung dịch chứa 2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-carbaldehyt (1,0g, 8mmol, hợp chất trung gian 3) trong $CDCl_3$ (28mL), sau đó bổ sung EuFOD (220mg, 0,50mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 18 giờ trong ống áp lực. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(5,6-dimetyl-4-((trietylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng dầu không màu (2,92g, đương

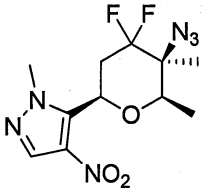
lượng). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,25-3,94 (m, 3H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,05-0,97 (m, 6H), 0,73-0,61 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 86 3-azido-2,3-dimetyl-6-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on



Bổ sung natri azit (404mg, 6,22mmol) vào dung dịch chứa 5-(5,6-dimetyl-4-((trietylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (507mg, 1,38mmol, hợp chất trung gian 85) trong MeCN khô (3,5mL) được làm lạnh xuống -20°C, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất xeri amoni nitrat (2,27g, 4,15mmol) trong CH_3CN (10,4mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ, được làm ấm từ từ đến 0°C trong 1 giờ sau đó được dừng bằng nước (20mL) và được chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (10mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 3-azido-2,3-dimetyl-6-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (187mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 12,3, 3,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 14,6, 12,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 14,6, 3,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

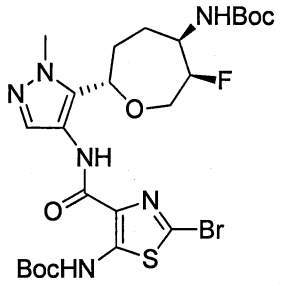
Hợp chất trung gian 87 5-(5-azido-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Dung dịch chứa 3-azido-2,3-dimetyl-6-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (335mg,1,14mmol, hợp chất trung gian 86) trong DCM khô (10mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất deoxo-Fluor® (50% trong THF, 830mg, 1,88mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18

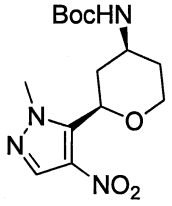
giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20mL) và DCM (20mL) được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 20mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (20% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 5-(5-azido-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (bị nhiễm tạp bởi một ít vinyl florua) dưới dạng dầu màu vàng nhạt (157mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 5,69 (dd, J = 12,2, 2,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,76 (qd, J = 6,3, 1,6 Hz, 1H), 2,59-2,40 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 88 *tert*-butyl *N*-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat



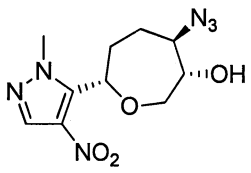
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65 bắt đầu từ hợp chất *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat dưới dạng chất rắn (350mg, 73% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,34 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,15-4,98 (m, 1H), 4,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,39-3,94 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,12-1,93 (m, 4H), 1,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 89 *tert*-butyl (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)carbamat



Bổ sung Et_3N (0,33mL, 2,97mmol) vào dung dịch chứa 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-ol (450mg, 1,98mmol, hợp chất trung gian 39) trong DCM khô (24mL) ở 0°C, sau đó bổ sung MsCl (0,44mL, 4,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 0,1M (5mL), được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm tạo ra dầu không màu. Dầu này được hòa tan trong DMF (10mL) và natri azit (660mg, 10mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ phía sau tấm chắn bảo vệ Blast. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (20mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 20mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm tạo ra dầu không màu (220mg). Bổ sung triphenylphosphin (344mg, 1,31mmol) vào dung dịch chứa chất rắn này (220mg, 0,87mmol) trong THF (2,5mL) và nước (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 4 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (5mL), được xử lý bằng di-*tert*-butyl-dicacbonat (287mg, 1,31mmol) và DIPEA (0,44mL, 2,62mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)carbamat dưới dạng dầu màu vàng (155mg, 24% qua bốn bước). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,44 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,29 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

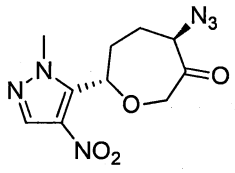
Hợp chất trung gian 90 (3S,4R,7S)-4-azido-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol



Bổ sung amoni clorua (1,51g, 28,3mmol) và natri azit (3,67g, 56,5mmol) vào dung dịch chứa 5-(5,8-dioxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (2,7g,

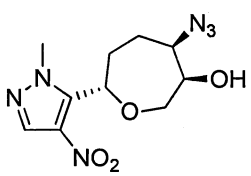
11,3mmol, hợp chất trung gian 19) trong MeOH/nước (60mL/15mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C phía sau tấm chắn bảo vệ Blast trong 4 giờ. MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn chứa nước được chiết bằng EtOAc (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước (3 x 20mL), được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) sau đó bằng phương pháp sắc ký SFC không đối xứng tạo ra hợp chất (3S,4R,7S)-4-azido-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol làm chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng gôm trong (1,4g, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 5,43-5,37 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 13,9, 2,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,97-3,77 (m, 3H), 2,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,32-2,09 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 91 (4*R*,7*S*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on



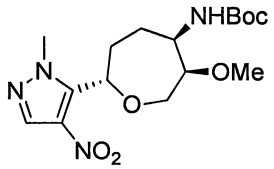
Dung dịch chứa (3S,4R,7S)-4-azido-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-3-ol (1,4g, 4,96mmol, hợp chất trung gian 90) trong DCM (35mL) được bổ sung Dess-Martin peridionan (2,52g, 5,96mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (60mL) và dung dịch natri thiosulfat 20% (50mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút cho đến khi quan sát thấy sự hòa tan hoàn toàn muối. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/isoHexan) tạo ra hợp chất (4*R*,7*S*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,1g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,31-2,17 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 92 (3*R*,4*R*,7*S*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol



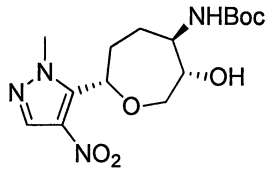
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 57 bắt đầu từ hợp chất (4*R*,7*S*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-on tạo ra hợp chất (3*R*,4*R*,7*S*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol dưới dạng dầu màu cam sẫm (850mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,72-3,58 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 93 *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*,7*S*)-3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat



Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 58 bắt đầu từ hợp chất (3*R*,4*R*,7*S*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*,7*S*)-3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat dưới dạng dầu không màu (357mg, 32% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 5,60-5,53 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (dd, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2,28-2,07 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

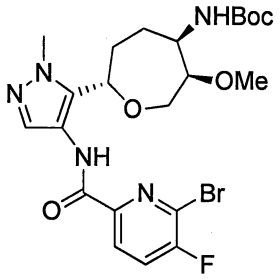
Hợp chất trung gian 94 *tert*-butyl ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-hydroxy-7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat



Bổ sung triphenylphosphin (1,22g, 4,64mmol) vào dung dịch chứa (3*S*,4*R*,7*R*)-4-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-ol (Hợp chất trung gian 90) (1,19g, 4,22mmol) trong THF (50mL) và nước (10mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100mL) và được rửa bằng nước muối (2 x 25mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được chuyển qua cột SCX rửa bằng MeOH và rửa giải bằng 3% 7N NH_3 trong MeOH/DCM tạo ra dầu. Dầu này được hòa tan trong DCM (13,5mL) và DIPEA (1,08mL, 6,21mmol) và di-*tert*-butyl-dicacbonat (1,36g, 6,21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

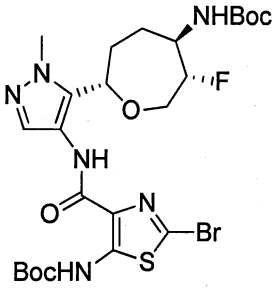
3 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-60% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-hydroxy-7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (bị nhiễm tạp chất chất bằng một ít triphenylphosphin oxit) dưới dạng gôm trong (895mg, 60% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 4,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,86-3,76 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 95 *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*,7*S*)-7-[4-[(6-brom-5-flo-pyridin-2-cacbonyl)amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-metoxy-oxepan-4-yl]carbamat



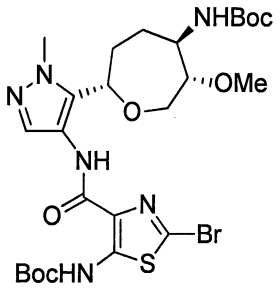
Theo quy trình của Ví dụ 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*,7*S*)-3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 93) và thay axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-brom-5-flo-pyridin-2-carboxylic (xem US2010/56576 A1) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*,7*S*)-7-[4-[(6-brom-5-flo-pyridin-2-cacbonyl)amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-metoxy-oxepan-4-yl]carbamat (bị nhiễm tạp chất tetrametylure) dưới dạng dầu trong (169mg, 30% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,37 (s, 1H), 8,26-8,17 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,96 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 96 *tert*-butyl *N*-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat



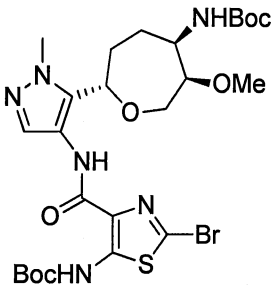
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80) tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat.

Hợp chất trung gian 97 *tert-butyl* N-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat



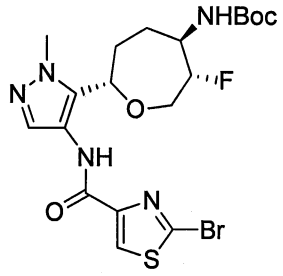
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 21) tạo ra hợp chất *tert-butyl* N-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat.

Hợp chất trung gian 98 *tert-butyl* N-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat



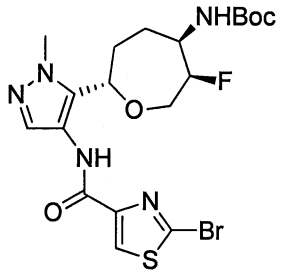
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 93) tạo ra hợp chất *tert-butyl* N-[2-brom-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat.

Hợp chất trung gian 99 *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat



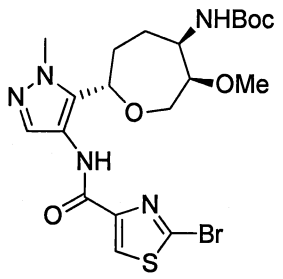
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80) và thay axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (thương mại) tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat.

Hợp chất trung gian 100 *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat



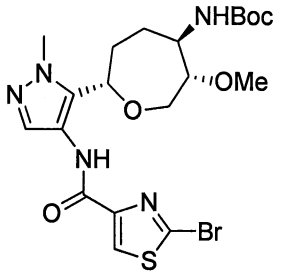
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24) và thay axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (thương mại) tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat.

Hợp chất trung gian 101 *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat



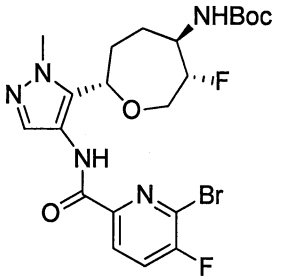
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3R,4R,7S)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 93) và thay axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (thương mại) tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat.

Hợp chất trung gian 102 *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat



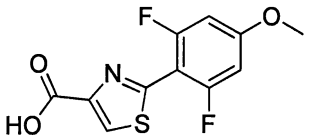
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl ((3S,4R,7S)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 21) và thay axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-bromothiazol-4-carboxylic (thương mại) tạo ra hợp chất *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat.

Hợp chất trung gian 103 *tert*-butyl ((3*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-(6-brom-5-flopicolinamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat



Theo quy trình của Ví dụ 65, bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 80) và thay axit 2-brom-5-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-brom-5-flo-pyridin-2-carboxylic (xem US2010/56576 A1) tạo ra hợp chất *tert*-butyl ((3*S*,4*R*,7*S*)-7-(4-(6-brom-5-flopicolinamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat.

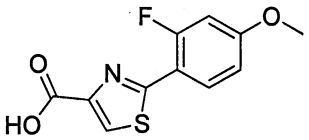
Hợp chất trung gian 104 axit 2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic



Bổ sung axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic (1,8 đương lượng, 5,88mmol, 1160mg) và kali florua (3,3 đương lượng, 10,8mmol, 627mg) vào dung dịch chứa metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat (3,27mmol, 741mg) trong tetrahydrofuran (15mL) và nước (1,5mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng khí nitơ, tiếp đó bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,2 đương lượng, 0,654mmol, 617mg) và tri-tert-butylphosphin (1,0M trong toluen; 0,4 đương lượng, 1,31mmol, 1,3mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt dưới lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế trên silic oxit, được rửa giải bằng từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất metyl 2-(2,6-diflo-4-metoxy-phenyl)thiazol-4-carboxylat (2,40mmol, 685mg, hiệu suất 74%).

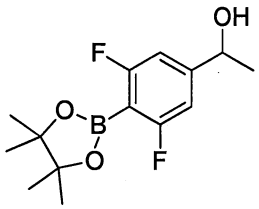
bổ sung lithi hydroxit (1,9 đương lượng, 4,54mmol, 111mg) vào dung dịch chứa metyl 2-(2,6-diflo-4-metoxy-phenyl)thiazol-4-carboxylat (2,403mmol, 685,5mg) trong metanol (15mL) và nước (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng HCl 1N (trong nước), sau đó được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc. Cặn được sấy khô trên chân không cao tạo ra axit 2-(2,6-diflo-4-metoxy-phenyl)thiazol-4-carboxylic (650mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất trung gian 105 Axit 2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic



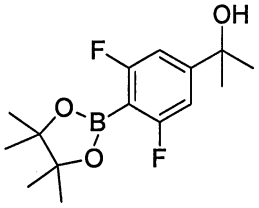
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit 2-flo-4-metoxyphenylboronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 106 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)etanol



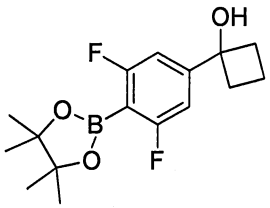
Bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5mol/L) trong hexan (2,4 đương lượng, 24,4mmol, 9,8mL) vào dung dịch chứa 1-(3,5-diflophenyl)etanol (10,2mmol, 1660mg, thương mại) trong tetrahydrofuran (100mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Hợp chất 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (2,50 đương lượng, 25,4mmol, 5,29mL) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (trong nước) và được chiết bằng etoac. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và dịch lọc được cô tạo ra sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 107 2-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol



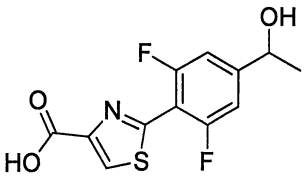
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 106, thay 1-(3,5-diflophenyl)etanol bằng 2-(3,5-diflophenyl)propan-2-ol (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 108 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)xyclobutanol



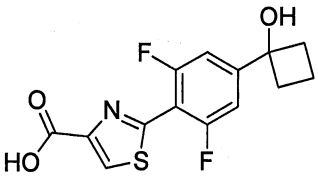
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 106, thay 1-(3,5-diflophenyl)etanol bằng 1-(3,5-diflophenyl)xyclobutanol (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 109 Axit 2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



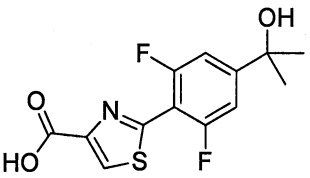
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)etanol (Hợp chất trung gian 106) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 110 Axit 2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl) thiazol-4-carboxylic



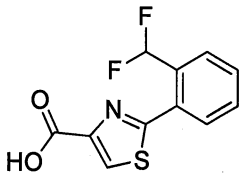
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng hợp chất 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)xyclobutanol (Hợp chất trung gian 108) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 111 Axit 2-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



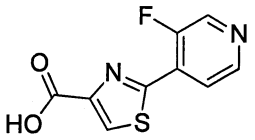
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 2-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Hợp chất trung gian 107) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 112 Axit 2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



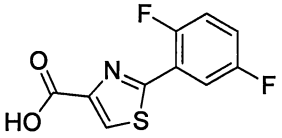
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2-(diflometyl)phenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 113 Axit 2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxylic



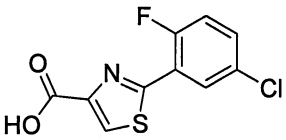
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (3-flopyridin-4-yl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 114 Axit 2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



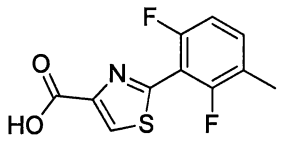
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2,5-diflophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 115 Axit 2-(5-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



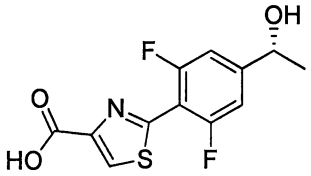
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (5-clo-2-flophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 116 Axit 2-(2,6-diflo-3-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic



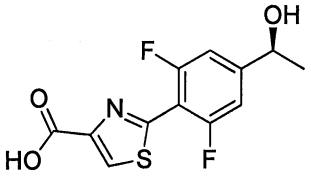
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2,6-diflo-3-metylphenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 117 Axit (R)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



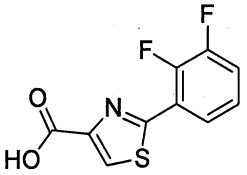
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 109, thay 1-(3,5-diflophenyl)etanol trong bước 1 (Hợp chất trung gian 106) bằng (R)-1-(3,5-diflophenyl)etanol (thương mại).

Hợp chất trung gian 118 Axit (S)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



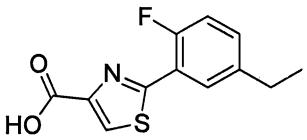
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 109, thay hợp chất 1-(3,5-diflophenyl)etanol trong bước 1 (Hợp chất trung gian 106) bằng (S)-1-(3,5-diflophenyl)etanol (nguồn thương mại).

Hợp chất trung gian 119 Axit 2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic



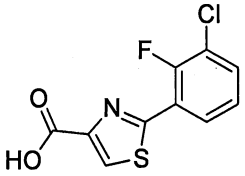
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2,3-diflophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 120 Axit 2-(5-etyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



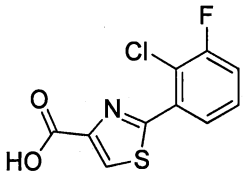
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (5-etyl-2-flophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 121 Axit 2-(3-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



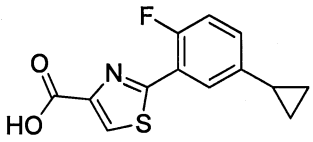
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (3-clo-2-flophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 122 Axit 2-(2-clo-3-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



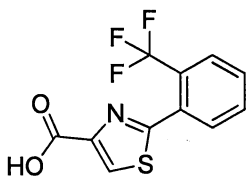
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2-clo-3-flophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 123 Axit 2-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



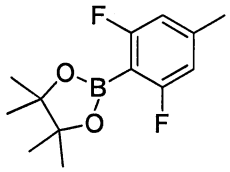
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (5-xyclopropyl-2-flophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 124 Axit 2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



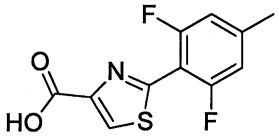
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2-(triflometyl)phenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 125 2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan



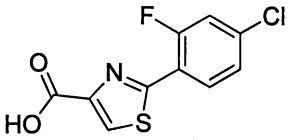
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 106, thay hợp chất 1-(3,5-diflophenyl)etanol bằng 1,3-diflo-5-metylbenzen, và làm giảm nhiều đương lượng butyl lithi thành 1,05 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 126 Axit 2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic



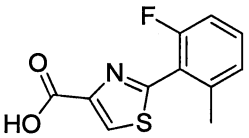
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (Hợp chất trung gian 125) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 127 Axit 2-(4-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



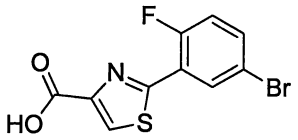
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (4-clo-2-flophenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 128 Axit 2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic



Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2-flo-6-metylphenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 129 Axit 2-(5-brom-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic

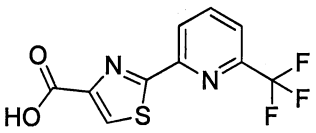


5-brom-2-flo-benzonitril (12,4mmol, 2470mg) trong pyridin (6,5mL) được xử lý bằng amoni sulfua (40% trọng lượng trong nước, 1,1 đương lượng, 13,6mmol, 2,32mL) và trietylamin (1,1 đương lượng, 13,6mmol, 1,90mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc và nước. Lớp hữu cơ sau đó được rửa với nước (3 lần), và nước muối (3 lần), được sấy khô bằng $MgSO_4$, sau đó được cô. Cặn được tinh chế trên silic oxit được rửa giải bằng 0 đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất 5-brom-2-flo-benzencarbothioamit (2,84g, hiệu suất 94%).

Hỗn hợp chứa 5-brom-2-flo-benzencarbothioamit (11,8mmol, 2840mg) và etyl bromopyruvat (1,05 đương lượng, 12,4mmol, 1,56mL) trong etanol (30mL) được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô và cặn được tinh chế trên silic oxit được rửa giải bằng 0 đến 20% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất etyl 2-(5-brom-2-flo-phenyl)thiazol-4-carboxylat (2960mg, hiệu suất 76,14%) dưới dạng dầu trong.

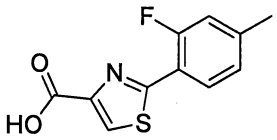
Bổ sung lithi hydroxit (1,6 đương lượng, 14,2mmol, 347mg) vào dung dịch chứa etyl 2-(5-brom-2-flo-phenyl)thiazol-4-carboxylat (8,97mmol, 2960mg) trong metanol (40mL) và nước (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được cô, được tạo huyền phù trong nước, và sau đó được dừng bằng HCl 2N (trong nước). Chất rắn được thu gom, được rửa bằng nước, và được sấy khô dưới chân không cao tạo ra axit 2-(5-brom-2-flo-phenyl)thiazol-4-carboxylic (2410mg, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 130 Axit 2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic



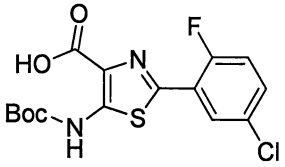
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 129, thay hợp chất 5-brom-2-flo-benzonitril bằng 6-(triflometyl)picolinonitril tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 131 Axit 2-(2-flo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic



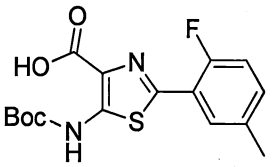
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 129, thay hợp chất 5-brom-2-flo-benzonitril bằng 2-flo-4-metylbenzonitril tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 132 Axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(5-clo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic



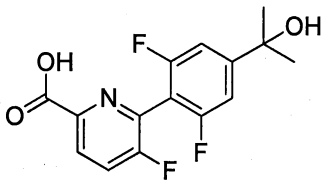
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9, 5-clo-2-flobenzoyl clorua được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 133 Axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic



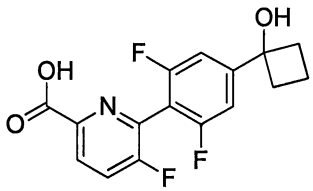
Các quy trình dưới đây từ các ví dụ 1 đến 9, 2-flo-5-metylbenzoyl clorua được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 134 Axit 6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinic



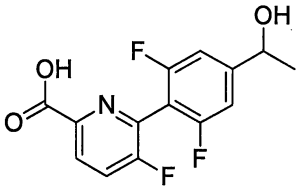
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 2-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (Hợp chất trung gian 107) và thay hợp chất metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat bằng metyl 6-brom-5-flopicolinat (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 135 Axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinic



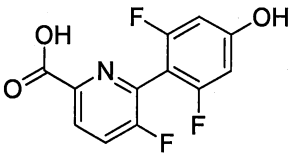
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng hợp chất 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)xyclobutanol (Hợp chất trung gian 108) và thay hợp chất metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat bằng metyl 6-brom-5-flopicolinat (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 136 Axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinic



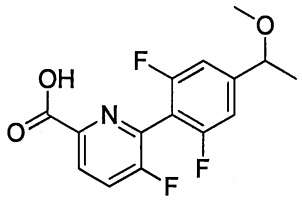
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)etanol (Hợp chất trung gian 106) và thay hợp chất metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat bằng metyl 6-brom-5-flopicolinat (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 137 Axit 6-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-5-flopicolinic



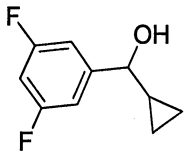
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng axit (2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)boronic và thay hợp chất metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat bằng metyl 6-brom-5-flopicolinat (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 138 Axit 6-(2,6-diflo-4-(1-metoxyetyl)phenyl)-5-flopicolinic



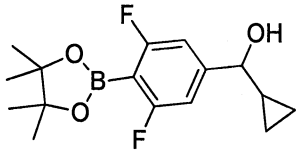
Bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 1,5 đương lượng, 1,81mmol, 72,5mg) vào dung dịch chứa metyl 6-[2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl]-5-flo-pyridin-2-carboxylat (1,21mmol, 376mg; hợp chất trung gian penultimat chuyển hóa thành Hợp chất trung gian 136) trong N,N-dimetylformamit (50mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 phút, sau đó bổ sung totmetan (3,0 đương lượng, 3,62mmol, 0,226mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô. Cặn được tinh chế trên silic oxit, được rửa giải bằng 0 đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất metyl 6-(2,6-diflo-4-(1-metoxyetyl)phenyl)-5-flopicolinat (392mg, 63%). Este này được pha loãng bằng MeOH (15mL) và nước (5mL) và lithi hydroxit (60mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung HCl 1N (trong nước), sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (đương lượng), chất này được sử dung mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 139 Xyclopropyl(3,5-diflophenyl)metanol



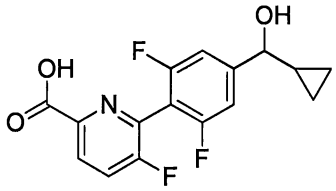
Dung dịch chứa hợp chất 3,5-diflobenzaldehyt (1,0g, 7,0mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL) được làm lạnh trong bể đá. Xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF, 1,2 đương lượng, 8,4mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 60 phút. Phản ứng được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có độ tinh khiết đủ để sử dụng trực tiếp.

Hợp chất trung gian 140 Xyclopropyl(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)metanol



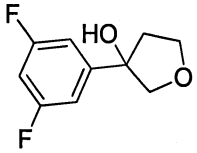
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 106, thay hợp chất 1-(3,5-diflophenyl)etanol bằng xyclopropyl(3,5-diflophenyl)metanol (Hợp chất trung gian 139) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 141 Axit 6-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinic



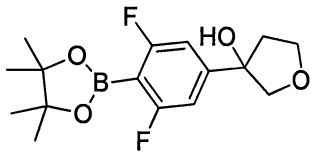
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng xyclopropyl(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)metanol (Hợp chất trung gian 141) và thay hợp chất metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat bằng metyl 6-brom-5-flopicolinat (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 142 3-(3,5-diflophenyl)tetrahydrofuran-3-ol



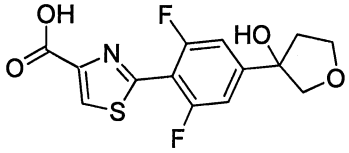
Bổ sung magie (6,0 đương lượng, 124mmol) vào dung dịch chứa 1-brom-3,5-diflo-benzen (4,00g, 20,7mmol) trong tetrahydrofuran (70mL) trong môi trường nitơ và dung dịch được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ. Dung dịch này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và 3-oxotetrahydrofuran (1 đương lượng, 20,726mmol) trong THF (20mL) được bổ sung qua xy lanh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Phản ứng được dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Tinh chế bằng CombiFlash (0 đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (405mg, 9,7%).

Hợp chất trung gian 143 3-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)tetrahydrofuran-3-ol



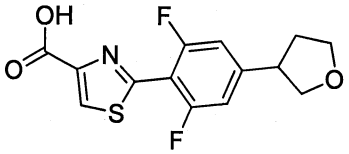
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 106, thay hợp chất 1-(3,5-diflophenyl)etanol bằng hợp chất 3-(3,5-diflophenyl)tetrahydrofuran-3-ol metanol (Hợp chất trung gian 142) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 144 Axit 2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic



Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 3-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)tetrahydrofuran-3-ol (Hợp chất trung gian 143) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 145 Axit 2-(2,6-diflo-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic

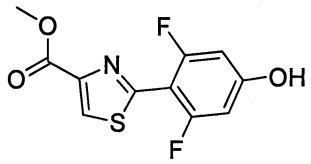


Bổ sung axit trifloaxetic (1mL) vào dung dịch chứa metyl 2-[2,6-diflo-4-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)phenyl]thiazol-4-carboxylat (250mg, 0,732mmol, tiền chất thành Hợp chất trung gian 144) trong diclometan (1mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong lò vi sóng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc trong chân không, tinh chế bằng CombiFlash (0 đến 100% EtOAC trong heptan) tạo ra hợp chất metyl 2-(4-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylat (57mg, hiệu suất 24%) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân olefin.

Hỗn hợp này được pha loãng bằng 30mL MeOH và được chạy qua thiết bị hydro hóa hình khối chữ H (1mL/phút, 60 bar (60.10^5Pa), 70°C để tạo ra, sau khi cô đặc, hợp chất metyl 2-(2,6-diflo-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylat (44mg). Este này được pha loãng bằng THF (3mL) và nước (1,5mL) và LiOH (6,5mg, 2,0 đương lượng) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng,

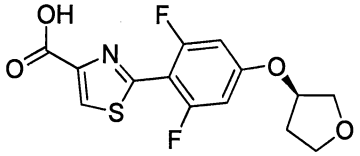
hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl 1N (trong nước), được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, đương lượng).

Hợp chất trung gian 146 metyl 2-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)thiazol-4-carboxylat



Bổ sung hợp chất bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (0,1 đương lượng, 110mg) vào huyền phù chứa axit metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat (500mg, 2,16mmol), 2,6-diflo-4-hydroxyphenylboronic (2 đương lượng, 767mg) và kali florua (3,3 đương lượng, 414mg) trong tetrahydrofuran (10mL) và nước (1mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 15 phút trong lò phản ứng vi sóng. Sau khi cô trong chân không, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng CombiFlash (0 đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra 241mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp ~1:1 với metyl 2-bromothiazol-4-carboxylat, hợp chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

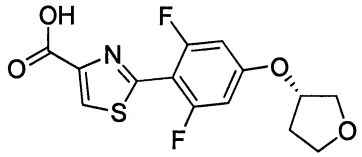
Hợp chất trung gian 147 Axit (R)-2-(2,6-diflo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxylic



Bổ sung triphenylphosphin (3 đương lượng, 600mg) và diisopropyl azodicarboxylat (3 đương lượng, 0,45mL) vào dung dịch chứa metyl 2-(2,6-diflo-4-hydroxy-phenyl)thiazol-4-carboxylat (207mg, 0,763mmol) và (R)-3-hydroxytetrahydrofuran (3 đương lượng, 206mg) trong tetrahydrofuran (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp này được cô và được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Cặn này được pha loãng bằng THF (3mL) và nước (1mL) và LiOH (36mg) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, phản ứng được trung hòa bằng HCl 1N (trong nước), được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu

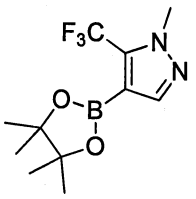
cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, bị nhiễm tạp chất triphenylphosphin oxit, và các sản phẩm phụ khác, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 148 Axit (S)-2-(2,6-diflo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxylic



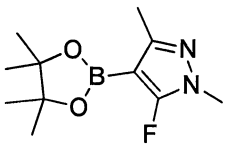
Theo quy trình đối với hợp chất trung gian 147, thay hợp chất (R)-3-hydroxytetrahydrofuran bằng (S)-3-hydroxytetrahydrofuran tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 149 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol



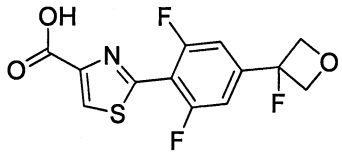
Trong lọ phản ứng vi sóng, 4-brom-1-metyl-5-(triflometyl)pyrazol (520mg, 2,27mmol, thương mại), bis(pinacolato)diboron (1,3 đương lượng, 749mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,05 đương lượng, 79mg) và kali axetat (2 đương lượng, 4445mg) được hòa tan trong toluen (15mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng đến nhiệt độ 150°C trong 10 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua xelit (rửa bằng EtOAc). Dịch lọc được cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có độ tinh khiết đủ để sử dụng trực tiếp.

Hợp chất trung gian 150 5-flo-1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol



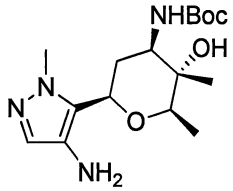
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 149, thay hợp chất 4-brom-1-metyl-5-(triflometyl)pyrazol bằng 4-brom-5-flo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol (thương mại) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Hợp chất trung gian 151 Axit 2-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl) thiazol-4-carboxylic



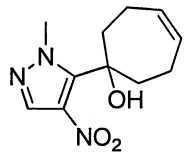
Theo quy trình của Hợp chất trung gian 104, thay axit 2,6-diflo-4-metoxyphenylboronic bằng 3-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)oxetan-3-ol (xem US2012/225062) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, sau khi bổ sung bước flo hóa, sau đó trước khi thủy phân este: Dung dịch chứa hợp chất metyl 2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylat (50mg) trong diclometan (5mL) được làm lạnh xuống -78°C, sau đó deoxo-flo (1,5 đương lượng, 50% trọng lượng dung dịch trong toluen) được bổ sung. Hỗn hợp này được cho phép làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dừng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa (trong nước), sau đó hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng CombiFlash (0 đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất metyl 2-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylat.

Hợp chất trung gian 152 tert-butyl ((2R*,3S*,4R*,6R*)-6-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-hydroxy-2,3-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat (raxemic)



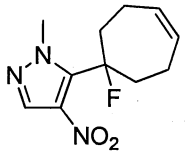
Được điều chế theo cách tương tự bằng hợp chất tert-butyl ((2R*,3S*,4R*,6R*)-6-(3-aminopyridin-4-yl)-3-hydroxy-2,3-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat (WO2012/004217), thay hợp chất 3-nitroisonicotinaldehyt bằng hợp chất 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carbaldehyt (Hợp chất trung gian 3).

Hợp chất trung gian 153 (*Z*)-1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)xyclohept-4-enol



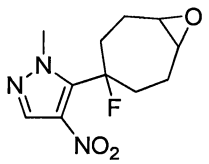
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất lithi hexametyldisilazit (1,0M trong THF, 30mL, 29,5mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (1,5g, 11,8mmol) và (*Z*)-xyclohept-4-enon (1,4g, 13,0mmol) trong THF khan (30mL) trong môi trường nitơ được làm lạnh xuống -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ -40°C và được khuấy trong 90 phút. Dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (30mL) được bổ sung (ban đầu từng giọt) và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc (150mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30mL), được rửa bằng nước muối (20mL), được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (20-25% EtOAc) tạo ra hợp chất (*Z*)-1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)xyclohept-4-enol dưới dạng dầu màu nâu vàng (1,37g, 49%).

Hợp chất trung gian 154 (*Z*)-5-(1-floxyclohept-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất deoxo-Fluor® (50% trong THF, 6,2mL, 17,1mmol) vào dung dịch chứa (*Z*)-1-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)xyclohept-4-enol (1,35g, 5,70mmol) trong DCM khô (60mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (70mL) được bổ sung, ban đầu từng giọt, và được chiết bằng DCM (100mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (15-20% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất (*Z*)-5-(1-floxyclohept-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (615mg, 45%).

Hợp chất trung gian 155 5-(4-flo-8-oxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol



Bổ sung từng phần axit *meta*-cloperoxybenzoic (1,0g, 4,14mmol) vào dung dịch chứa (*Z*)-5-(1-floxyclohept-4-enyl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (900mg, 3,77mmol) trong DCM (30mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 90 phút trước khi được dừng bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100mL), được rửa bằng NaOH 2M trong nước (2 x 50mL) và nước muối (30mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 5-(4-flo-8-oxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol dưới dạng chất rắn không màu (982mg, đương lượng) của các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 2:5.

BẢNG 1a và 1b HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Ví dụ 101 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 101

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl (4-((5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-5-yl)carbamat (234mg, 0,5mmol), kali florua dihydrat (155mg, 1,65mmol) và pinacol este của axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic (210mg, 1,0mmol) trong THF (5mL) được khử khí bằng cách thổi bọt khí nitơ qua hỗn hợp này trong 15 phút. Hỗn hợp tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi/tri-*tert*-butyl phosphoni tetrafloborat (tỷ lệ mol: 1/1,2, 60mg, 0,05mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khử khí trong 10 phút nữa trước khi được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong 8 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Lớp hữu cơ kết hợp được chuyển qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (isohexan tiếp đó là 0-MeOH 5% /EtOAc). Hợp chất trung gian tạo ra được hòa tan trong MeOH (5mL) và được xử lý bằng dung dịch chứa hợp chất HCl trong dioxan (4M, 5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất 101 dưới dạng chất rắn màu nâu (37mg, 17% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,03-6,00 (m, 1H), 4,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,39

(d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,45-2,41 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 418 (M+1).

Ví dụ 102 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 102

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl (4-((5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-5-yl)carbamat và pinacol este của axit 3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-boronic tạo ra hợp chất 102 dưới dạng chất rắn màu trắng (25mg, 8% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,11 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 418 (M+1).

Ví dụ 103 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-metoxytetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 103

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl (4-((5-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamoyl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-5-yl)carbamat (234mg, 0,5mmol), kali florua dihydrat (155mg, 1,65mmol) và pinacol este của axit 3,4-dihydro-2H-pyran-6-boronic (210mg, 1,0mmol) trong THF (5mL) được khử khí bằng cách thổi bọt khí nitơ qua hỗn hợp này trong 15 phút. Hỗn hợp tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi/tri-*tert*-butyl phosphoni tetrafloborat (tỷ lệ mol: 1/1,2, 60mg, 0,05mmol), sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được khử khí trong 10 phút nữa trước khi được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 85°C trong 6 giờ. Nước (10mL) được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Lớp hữu cơ kết hợp được chuyển qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra chất rắn màu trắng (269mg, 0,52mmol). Chất này được hòa tan trong DCM (20mL) và EtOH (10mL) và được chuyển qua H-Cube® (đầy H_2, 100°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp cadtrige Raney Nickel 10%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất *tert*-butyl 2-(2,6-diflophenyl)-4-(5-(2-etoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamoyl)thiazol-5-ylcarbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (250mg, 92%). Chất rắn này được hòa tan trong MeOH (5mL) và dung dịch chứa hợp chất HCl trong dioxan (4 M, 5mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-MeOH 5% /DCM) và HPLC điều chế tạo ra hợp chất 103 dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 10% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

10,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,92-1,64 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 450 (M+1).

Ví dụ 104 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(1-metyl-5-tetrahydropyran-2-yl-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 104

Paladi trên cacbon 10% (43mg, 0,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (209mg, 1,0mmol) và amoni format (465mg, 8,0mmol) trong MeOH (20mL) trong môi trường nitơ và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit ® để loại bỏ chất xúc tác và dung dịch tạo ra được chuyển qua H-Cube (70 bar (70.10^5Pa) H_2, 70°C, lưu lượng: 1mL/phút, hộp Pt/C 10%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra gôm màu đỏ (170mg). Gôm này được hòa tan trong DCM (5mL) và DIPEA (0,13mL, 0,74mmol) và được bổ sung vào dung dịch chứa PyBOP (335mg, 0,64mmol) và axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (180mg, 0,506mmol) trong DCM (5mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi được pha loãng bằng DCM (5mL) và được rửa bằng nước (3 x 5mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra gôm màu vàng (40mg). Gôm này được hòa tan trong dung dịch chứa hợp chất HCl trong dioxan (4 M, 5mL) và MeOH (5mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 104 dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg, 7% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (ddd, J = 12,2, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 3H), 1,71-1,58 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 420 (M+1).

Ví dụ 105 5-amino-2-(3-flo-2-pyridyl)-N-[5-(2-metoxytetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 105

Dung dịch chứa hợp chất 5-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (209mg, 1,0mmol) trong MeOH (20mL) được chuyển qua H-Cube (chế độ đầy H_2, 70°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp Pd/C 10%). Không có phản ứng xảy ra

chính vì vậy bổ sung paladi trên cacbon 10% (43mg, 0,4mmol) và amoni format (465mg, 8,0mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit ® để loại bỏ chất xúc tác và dung dịch tạo ra được chuyển qua H-Cube (70 bar (70.10^5Pa) H_2, 70°C, lưu lượng: 1mL/phút, hộp Pt/C 10%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra gôm màu đỏ (170mg). Gôm này (170mg, 0,48mmol) được hòa tan trong DCM (5mL) và DIPEA (0,13mL, 0,77mmol) và được bổ sung vào dung dịch chứa PyBOP (350mg, 0,67mmol) và axit 5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(3-flo-2-pyridyl)thiazol-4-carboxylic (179mg, 0,53mmol) trong DCM (5mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ, được pha loãng bằng DCM (5mL) và được rửa bằng nước (3 x 5mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra gôm màu vàng. Gôm này được hòa tan trong dung dịch chứa hợp chất HCl trong dioxan (4M, 5mL) và MeOH (5mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (0-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất 105 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (27mg, 12% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,01 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 7,50 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,15 (dd, J = 11,1, 4,3 Hz, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,11 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,04-1,66 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 433 (M+1).

Ví dụ 106 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((1S,4S,5S)-4-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 106

Bổ sung paladi trên cacbon 10% (10mg) vào dung dịch chứa 5-(4-flo-8-oxabixyclo[5.1.0]octan-4-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (100mg, 0,39mmol) trong THF (25mL) và nước (5mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong môi trường chứa H_2 (2,758MPa) trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit ® rửa bằng MeOH (30mL) và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-ol dưới dạng chất rắn màu cam (105mg, đương lượng). Chất rắn này (105mg, 0,44mmol) được hòa tan trong DCM (20mL) và DIPEA (1mL, 5,74mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung axit 5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)-thiazol-4-carboxylic (161mg, 0,45mmol) và PyBOP (535mg, 1,03mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ

trước khi được dừng bằng nước (20mL), được chiết bằng DCM (100mL), được làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (80-100% EtOAc/isohexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl 2-(2,6-diflophenyl)-4-(5-(4-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamoyl)thiazol-5-ylcarbamat dưới dạng dầu không màu (635mg, 54%). Dung dịch chứa dầu này (160mg, 0,28mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung HCl trong dioxan (4 M, 3,6mL, 14,4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm trước khi được tinh chế bằng HPLC điều chế, sau đó được hòa tan trong hỗn hợp $CHCl_3$/MeOH (10mL) và được cho qua hộp SCX, rửa giải bằng 3N NH_3 trong MeOH. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra 106 dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (31mg, 24% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,22-1,89 (m, 6H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 462 (M+1).

Ví dụ 107 5-amino-N-(5-((1S,4S,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 107

Bổ sung dung dịch chứa HCl trong dioxan (4 M, 1,1mL, 4,42mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-(2-(2,6-diflophenyl)-4-((1-metyl-5-(2-((2,2,2-trifloaxetyl) amino)-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)pyrazol-4-yl)carbamoyl)thiazol-5-yl)carbamat (58mg, 0,08mmol) trong MeOH (2mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và được cô dưới áp suất giảm tạo ra chất rắn màu be. Chất rắn này được hòa tan trong MeOH (5mL) và nước (5mL) và kali cacbonat (61mg, 0,44mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Lớp nước được chiết bằng MeOH 5% trong DCM (2 x 25mL), lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra muối format của hợp chất 107 dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg, 27% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD) δ 8,53 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 5H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 461 (M+1).

Ví dụ 108 Hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2R,7R)-5-hydroxy-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 108

Dung dịch chứa hợp chất 2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol (79mg, 0,30mmol) trong MeOH (20mL) được chuyển qua H-Cube® (đầy H_2, 70°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp $Pd(OH)_2/C$ 20%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn thô được hòa tan lại trong MeOH (1mL). Axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (94mg, 0,37mmol) và DIPEA (0,24mL, 1,40mmol) được bổ sung vào. Dung dịch anhydrit propylphosphonic (0,19mL, 50% trọng lượng trong EtOAc, 0,39mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong EtOAc (10mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M (3 x 10mL), dung dịch nước HCl 1M (2 x 10mL) và nước muối (10mL), được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-5% 7 M NH_3 trong MeOH/DCM) tạo ra hợp chất 108 dưới dạng chất rắn màu trắng (4mg, 3% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,03 (dd, J = 8,0, 6,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,11-1,74 (m, 5H), 1,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,21 (dd, J = 9,2, 6,3 Hz, 3H), Alkyl OH không được quan sát thấy. LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 109 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 109

Tách không đối xứng hợp chất 106 bằng SFC tạo ra hợp chất 109. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,74 (m, 4H), 1,71 – 1,43 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 462 (M+1).

Ví dụ 110 Hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 110

Tách không đối xứng hợp chất 106 bằng SFC tạo ra hợp chất 110. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59 – 7,41 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,66 (m,

1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,75 (m, 4H), 1,71 – 1,43 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 462 (M+1)

Ví dụ 111 Hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((5R,6S)-5,6-dihydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 111

Dung dịch chứa hợp chất 7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3,4-diol (Hợp chất trung gian 10) (165mg, 0,64mmol) trong MeOH (13mL) được chuyển qua H-Cube (chế độ đầy H_2, 80°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp Pd/C 10%). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bổ sung DIPEA (0,33mL, 1,92mmol), PyBOP (499mg, 0,96mmol) và axit 5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)-thiazol-4-carboxylic (249mg, 0,70mmol) vào dung dịch chứa amin tạo ra trong DCM (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được pha loãng bằng DCM (5mL) và được rửa bằng nước (3 x 5mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách pha và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH/EtOAc) tạo ra chất rắn màu hồng. Chất rắn này (65mg, 0,11mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa HCl trong dioxan (4M, 8,6mL) và MeOH (2mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất 111 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (28mg, 9% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,25 (br s, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 13,7, 4,0 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,56 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,76-1,70 (m, 1H). Proton OH không được quan sát. LCMS (ES+) m/z 466 (M+1).

Ví dụ 112 Hợp chất 5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-etyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 112

Dung dịch chứa hợp chất *N*-(2-etyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit (118mg, 0,31mmol) trong MeOH (20mL) được chuyển qua H-Cube® (đầy H_2, 60°C, lưu lượng: 1mL/phút, 30mm hộp $Pd(OH)_2/C$) 20%. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn thô được hòa tan lại trong MeOH (1mL). Axit 5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (119mg, 0,33mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung DIPEA (0,16mL, 0,95mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C trong 15 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch anhydrit propylphosphonic (0,17mL,

50% trọng lượng trong EtOAc, 0,34mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong EtOAc (10mL), được rửa bằng NaOH 1M trong nước (3 x 10mL), HCl 1M trong nước (2 x 10mL) và nước muối (10mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% amoniac 7M trong MeOH/DCM) tạo ra dầu dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân. Dầu này được hòa tan trong MeOH (2mL) và HCl trong dioxan (4M, 4,0mmol, 1mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng tạo ra hợp chất 112 dưới dạng chất rắn màu trắng (9mg, 5% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,63 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,34 (tt, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,80 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,46-1,33 (m, 3H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 477 (M+1).

Ví dụ 113: 5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 113

Theo quy trình của Ví dụ 112 bắt đầu từ *N*-(2-metyl-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit để tạo ra, sau khi sắc ký cột silicagel (MeOH/DCM 0-10%, NH_3 7M 1% trong MeOH) và HPLC điều chế, hợp chất 113 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (45mg, 17% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,84-4,79 và 4,71-4,67 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,78 và 3,74 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,15-1,51 (m, 8H), 1,26-1,16 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 114: 5-amino-*N*-(5-(6-amino-4,4-diflooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 114

Bổ sung amoni clorua (61mg, 1,14mmol) và nước (0,23mL) vào dung dịch của 5-(6-azido-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (69mg, 0,23mmol) trong EtOH (2,3 mL), sau đó là bổ sung bột sắt (51mg, 0,91mmol) vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ và sau đó nạp lượng sắt và amoni clorua giống nhau vào. Tiếp tục gia nhiệt trong 60 phút và hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc thể huyền phù thô qua xelit ®, rửa bằng

dung dịch DCM (20mL). Dung dịch này được cho qua hộp tách pha và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong MeOH (1mL) và bổ sung axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (94mg, 0,37mmol) và DIPEA (0,24mL, 1,40mmol). Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong EtOAc, 0,19mL, 0,39mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong EtOAc (10mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M (3 x 10mL), Dung dịch nước 1M (2 x 10mL), nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7M 0-5% trong MeOH/DCM) và HPLC điều chế tạo ra 5-amino-*N*-(5-(6-azido-4,4-diflooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit dưới dạng dầu không màu. Hợp chất này được hòa tan trong MeOH (10mL) và cho đi qua H-Cube® (đầy H_2, 70°C, tốc độ chảy: 1mL/phút, 30mm hộp Pd/C 10%). Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (MeOH/DCM 0-10%, NH_3 7M 1% trong MeOH) tạo ra hợp chất 114 (Chất đồng phân không đối quang 1) dưới dạng chất rắn không màu (2mg, 2% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45-7,18 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,74-2,44 (m, 3H), 2,36-2,20 (m, 1H), 1,31-1,14 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 115: 5-amino-N-(5-((1S,4S,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 115

Tách không đối xứng hỗn hợp raxemic của tert-butyl N-[5-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat bằng SFC, sau đó là loại bảo vệ bằng HCl 4N trong dioxan để tạo ra hợp chất 115 làm chất đồng phân đối ảnh đơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 – 7,39 (m, 3H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 1H), 2,04 – 1,55 (m, 5H), 1,44 – 1,27 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 461 (M+1).

Ví dụ 116: 5-amino-N-(5-((1S,4R,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 116

Tách không đối xứng hỗn hợp raxemic của tert-butyl N-[5-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat bằng SFC, sau đó là loại bảo vệ bằng HCl 4N trong dioxan để tạo ra hợp chất 116 làm chất đồng phân đối ảnh đơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 3H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,50 (m, 5H), 1,42 – 1,29 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 461 (M+1).

Ví dụ 117: 5-amino-N-(5-((1R,4S,5R)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 117

Tách không đối xứng hỗn hợp raxemic của tert-butyl N-[5-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat bằng SFC, sau đó là loại bảo vệ bằng HCl 4N trong dioxan để tạo ra hợp chất 117 làm chất đồng phân đối ảnh đơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,18 – 8,09 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 – 7,29 (m, 5H), 4,37 (dd, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,80 – 1,59 (m, 4H), 1,47 – 1,30 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 443 (M+1).

Ví dụ 118: 5-amino-N-(5-((1R,4R,5R)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 118

Tách không đối xứng hỗn hợp raxemic của tert-butyl N-[5-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbamat bằng SFC, sau đó là loại bảo vệ bằng HCl 4N trong dioxan để tạo ra hợp chất 118 làm chất đồng phân đối ảnh đơn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 – 7,27 (m, 5H), 4,37 (dd, J = 7,2, 3,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,45 – 1,29 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 443 (M+1).

Ví dụ 119: 5-amino-N-(5-((5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 119

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ hợp chất *tert*-butyl *N*-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 23) để tạo ra hợp chất

119 dưới dạng chất rắn không màu (7mg, 9% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 2H), 5,01-4,83 (m, 2H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,92-1,57 (m, 3H). Không quan sát thấy Alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 120: 5-amino-N-(5-((2R,5R,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 120

Tách không đối xứng hợp chất 113 bằng SFC để tạo ra hợp chất 120. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,05 – 4,94 (m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,91 – 1,64 (m, 3H), 1,64 – 1,46 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 121: 5-amino-N-(5-((2R,5S,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 121

Tách không đối xứng hợp chất 113 bằng SFC để tạo ra hợp chất 121. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,99 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,09 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,98 – 1,51 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 122: 5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 122

Bổ sung amoni clorua (360mg, 6,73mmol), nước (0,88mL) và bột sắt (51mg, 0,91mmol) vào dung dịch của 5-(6-azido-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-4-nitro-pyrazol (264mg, 0,87mmol) trong EtOH (8,8mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc thể huyền phù thô qua xelit ®, rửa bằng dung dịch DCM (200mL). Dung dịch này được cho qua hộp tách pha và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong isopropanol (10mL) và axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (255mg, 0,92mmol) và DIPEA (0,59mL, 3,50mmol) được bổ sung vào. Dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong EtOAc, 0,46mL, 0,96mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7M 0-5% trong MeOH/DCM), sau đó là

HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 122 (Chất đồng phân không đối quang 2) dưới dạng chất rắn không màu (24mg, 6% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,43 và 9,39 (2s, 1H), 8,09 và 8,07 (2s, 1H), 7,32 (tt, J = 8,4, 6,1Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,92 và 4,81 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,27 và 4,08 (2dd, J = 12,5, 5,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 3,83 và 3,81 (2s, 3H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 123: 5-amino-N-(5-((5S,6S)-6-amino-5-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 123

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-(4-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-3-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 20) để tạo ra muối format của hợp chất 123 dưới dạng chất rắn không màu (9mg, 11% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,93 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H). Không quan sát thấy Alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 125: 5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-etyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 125

Theo quy trình của Ví dụ 112 để tạo ra chất đồng phân lập thể 125 khác dưới dạng dầu không màu (1,3mg, 1% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 5,09 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,54-1,35 (m, 3H), 1,27-1,16 (m, 1H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 477 (M+1).

Ví dụ 126: 5-amino-N-(5-((5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 126

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-((3*S*,4*R*)-3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 21) để tạo ra hợp chất 126 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (33mg, 25% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 2H), 4,79 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 13,8, 3,1 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m,

1H), 3,75 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), không quan sát thấy Alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 127: 5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 127

Cũng theo quy trình của Ví dụ 130 để tạo ra hợp chất 127 dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg, 1% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,82-4,76 và 4,70-4,64 (m, 1H), 4,13 (dq, J = 12,9, 4,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 128: 5-amino-N-(5-((5S,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 128

Theo quy trình của Ví dụ 111 từ *tert*-butyl *N*-((3*R*,4*S*)-3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 22) để tạo ra hợp chất 128 dưới dạng chất rắn màu trắng (28mg, 21% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 2H), 4,79 (dd, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 13,8, 3,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 13,9, 3,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 129: 5-amino-N-(5-((5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 129

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-((3*R*,4*R*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24) để tạo ra hợp chất 129 dưới dạng chất rắn không màu (30mg, 38% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,28 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,98-4,78 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,22-1,92 (m, 3H), 1,91-1,58 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 130: 5-amino-N-(5-((4S,5S)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 130

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-(5-flo-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat để tạo ra hợp chất 130 dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, 4% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (s, 1H), 7,96 (s,

1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,82-4,76 và 4,70-4,64 (m, 1H), 4,13 (dq, J = 12,9, 4,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 131: 5-amino-N-(5-((5S,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 131

Theo quy trình của Ví dụ 111 từ *tert*-butyl *N*-((3*S*,4*S*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 25) để tạo ra hợp chất 131 dưới dạng chất rắn không màu (30mg, 38% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 2H), 4,95-4,76 (m, 2H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,22-1,57 (m, 6H). LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 134: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(5-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 134

Theo quy trình của Ví dụ 108 bắt đầu từ 7-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)oxepan-4-ol (85mg 0,35mmol), sử dụng Raney Nickel, để tạo ra, sau HPLC điều chế, hợp chất 134 dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt và hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1/1 (15mg, 9% qua hai bước). ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$) 9,72 (2s, 1H), 8,15 (2s, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,06 (dt, J = 12,7, 4,6 Hz, 1H), 4,01-3,62 (m, 5H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,17-1,90 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 450 (M+1).

Ví dụ 135: 5-amino-N-(5-((2S,4R,5R)-5-amino-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 135

Bổ sung bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua, sản phẩm Sigma-Aldrich số 494119, CAS số 202289-38-1, deoxo-Fluor®, (50% trong THF, 0,58mL, 1,56mmol) vào dung dịch của 5-azido-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-ol (353mg, 1,25mmol) trong DCM (6mL) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể đá/nước và ngừng phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách theo pha và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/isohexan 0-50%) để tạo ra gôm trong suốt. Dung dịch của gôm (145mg, 0,51mmol) trong THF/nước (2,5mL/0,5mL) được xử lý

bằng triphenylphosphin (147mg, 0,56mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C sau màn chắn trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và được rửa bằng nước muối (2 x 5mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách theo pha và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan thu được trong DCM khô (2mL) và DIPEA (0,18mL, 1,02mmol) và bổ sung di-*tert*-butyl-dicarbonat (134mg, 0,61mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung (2mL) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 2mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách theo pha và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/isohexan 0-50%) để tạo ra hợp chất trung gian nitro-pyrazol dưới dạng gôm trong suốt (180mg). Bổ sung paladi trên cacbon 10% (27mg, 0,25mmol) và 1-metyl-1,4-xyclohexadien (0,56mL, 5,0mmol) vào dung dịch của gôm này (179mg, 0,5mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Không xảy ra phản ứng, vì vậy lọc hỗn hợp này và bổ sung paladi trên cacbon 10% (27mg, 0,25mmol) và amoni format (126mg, 2,0mmol) vào phần lọc này. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit® và được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra amino-pyrazol dưới dạng gôm màu vàng nhạt (132mg). Hòa tan gôm này (131mg, 0,40mmol) trong DCM (2mL) và DIPEA (0,10mL, 0,56mmol) và bổ sung vào dung dịch của PyBOP (255mg, 0,49mmol) và axit 5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(3-flo-2-pyridyl)thiazol-4-carboxylic (131mg, 0,37mmol) trong DCM (2mL) mà được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, pha loãng bằng DCM (10mL) và được rửa bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa (10mL) và nước (10mL). Lớp hữu cơ được cho qua hộp tách theo pha và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM 0-3%) để tạo ra gôm màu vàng nhạt (65mg). Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (22mg). Hòa tan chất rắn này (22mg, 0,033mmol) trong dung dịch của HCl trong dioxan (4M, 5mL) và MeOH (2mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cho phần cặn đi qua hộp SCX, rửa bằng dung dịch MeOH và rửa giải bằng NH_3 7M 3% trong MeOH/DCM. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (NH_3 7M 0-5% trong MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất 135 dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, 1% qua 6 bước). ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,60 (dddd, *J* = 43,2, 9,0, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 4,23 (ddd, *J* = 12,5, 7,0, 4,4 Hz, 1H), 3,88-3,74 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 136: 5-amino-N-(5-((2S,4R,5R)-5-amino-4-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 136

Theo quy trình của Ví dụ 140 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-(5-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat để tạo ra hợp chất 136 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (28mg, 12% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 5,04 (dd, *J* = 6,5, 3,7 Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 4H), 3,34-3,11 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 137: 5-amino-N-(5-((2R,4S,5S)-5-amino-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 137

Cũng theo quy trình của Ví dụ 140 tạo ra hợp chất 137 dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, 1%, qua 6 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 5,07-5,02 (m, 1H), 4,60 (dddd, *J* = 43,2, 9,0, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 4,23 (ddd, *J* = 12,5, 7,0, 4,4 Hz, 1H), 3,88-3,74 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 138: 5-amino-N-(5-((2R,4S,5S)-5-amino-4-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 138

Cũng theo quy trình của Ví dụ 137 để tạo ra hợp chất 138 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (25mg, 10% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H), 5,04 (dd, *J* = 6,5, 3,7 Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 4H), 3,34-3,11 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

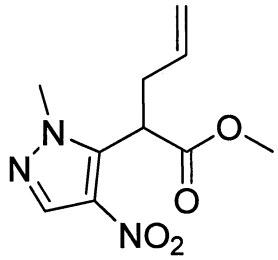
Ví dụ 139: 5-amino-N-[5-[1-(aminometyl)-7-oxabixyclo[2,2,1]heptan-4-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 139

Theo quy trình của Ví dụ 106 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[[4-flo-1-hydroxy-4-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]metyl]carbamat để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (MeOH/DCM 5% với NH_3 1% trong MeOH), hợp chất 139 dưới dạng kem rắn (142mg, 22% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (td, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,29-7,19 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 11,3, 8,3 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 443 (M+1).

Ví dụ 141: 5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 141

Cũng theo quy trình của Ví dụ 130 để tạo ra hợp chất 141 dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg, 1% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,82-4,76 và 4,70-4,64 (m, 1H), 4,13 (dq, *J* = 12,9, 4,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 142: 5-amino-N-[5-(4-amino-5-hydroxy-3,5-dimetyl-tetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 142



Theo quy trình của Ví dụ 112 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[5-hydroxy-3,5-dimetyl-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-yl]carbamat để tạo ra, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế, hợp chất 142 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (15mg, 10% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 8,5, 6,1, 2,3 Hz, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 5,31 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2 và OH. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 143: 5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 143

tert-butyl N-[6-[4-[[5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]oxepan-3-yl]carbamat được khuấy với HCl 4N trong dioxan (5mL) và metanol (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 143 (24mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,73, 9,56 (s, 1H), 7,83, 7,78 (s, 1H), 7,62 – 7,42 (m, 3H), 7,36 – 7,18 (m, 2H), 3,96 – 3,71 (m, 6H), 3,59 (ddd, J = 71,3, 12,2, 4,1 Hz, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,94 – 2,79 (m, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 144: 5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 144

Tách không đối xứng hợp chất 143 bằng SFC để tạo ra hợp chất 144 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 12,2, 4,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,53 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 145: 5-amino-N-(5-((5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 145

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-(3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 34) để tạo ra muối format của hợp chất 145 dưới dạng chất rắn không màu (5mg, 5% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 2H), 4,93 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,17-1,91 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 146: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2S,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 146

Theo quy trình của Ví dụ 108 bắt đầu từ 2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)tetrahydropyran-4-ol để tạo ra, sau khi tinh chế bằng SFC không đối xứng, hợp chất 146 (Chất đồng phân đối ảnh 1) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4mg, 2% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41-7,14 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,13 (dd, *J* = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1 H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,18-2,00 (m, 2 H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H). Không quan sát thấy OH. LCMS (ES+) m/z 436 (M+1).

Ví dụ 147: 5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 147

Tách không đối xứng hợp chất 143 bằng SFC để tạo ra hợp chất 147 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,94 – 3,75 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,54 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 148: 5-amino-*N*-[5-[5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 148

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (từ Hợp chất trung gian 53) để tạo ra hợp chất 148 dưới dạng muối format dưới dạng chất rắn (3mg, 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,29-7,20 (m, 3H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,03-1,74 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 149: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2R,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 149

Cũng theo quy trình của Ví dụ 146 để tạo ra hợp chất 149 (Chất đồng phân đối ảnh 2) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4mg, 2% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H). Không quan sát thấy OH. LCMS (ES+) m/z 436 (M+1).

Ví dụ 150: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*)-5-amino-4-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 150

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[5-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 54) để tạo ra hợp chất 150 dưới dạng chất rắn màu trắng (28mg, 12% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,99 (dd, *J* = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 4H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 151: 5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*)-5-amino-4-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 151

Cũng theo quy trình của Ví dụ 150 để tạo ra hợp chất 151 dưới dạng chất rắn màu trắng (24mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,99 (dd, *J* = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 4H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 152: 5-amino-*N*-[5-[(5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 152

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 56) để tạo ra hợp chất 152 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (60mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,19-3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 4H). 2H được che từng phần bằng đỉnh nước. LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 153: 5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 153

Trước khi loại bảo vệ Boc của Ví dụ 150, tinh chế SFC của *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*S*,7*R*)-7-[4-[[5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-cacbonyl]amino]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-4-flo-oxepan-3-yl]carbamat trên pha tĩnh không đối xứng để tạo ra hợp chất 153 dưới dạng chất rắn chứa vàng (25mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 2H), 4,97 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,86-

3,68 (m, 4H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,18-1,92 (m, 3H), 1,93-1,78 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 154: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 154

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*,7*S*)-3-metoxy-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 93) để tạo ra hợp chất 154 dưới dạng muối hydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (33mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,38-7,29 (m, 2H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,4, 4,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 13,3, 5.4 Hz, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,80-3,62 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 155: 5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 155

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl ((5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)metyl)carbamat (Hợp chất trung gian 62) để tạo ra hợp chất 155 dưới dạng kem rắn (19mg, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1). Không quan sát thấy proton trao đổi được.

Ví dụ 156: 5-amino-N-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 156

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 156. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,91 – 4,82 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,00 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,67 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 157: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit 157

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic bằng axit (2-(triflometoxy)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 157. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 5H), 4,89 – 4,80 (m, 1H), 4,69 – 4,53 (m, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,21 – 4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 515 (M+1).

Ví dụ 158: 5-amino-*N*-[5-[4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 158

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl ((5-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)metyl)carbamat (Hợp chất trung gian 89) để tạo ra hợp chất 158 dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg, 5% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,62 (dd, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (td, *J* = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,89 (ddd, *J* = 13,1, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 1,71-1,46 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 159: 5-amino-*N*-[5-[(2*R*,4*S*)-4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 159

Tinh chế theo Ví dụ 158 bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hợp chất 159 làm chất đồng phân rửa giải thứ nhất dưới dạng muối format dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 9,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 2H), 4,81 (dd, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 11,7, 4,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,51 (qd, *J* = 12,2, 4,6 Hz, 1H), 1,39 (q, *J* = 11,9 Hz, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 160: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,4*R*)-4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 160

Cũng theo quy trình của Ví dụ 159 để tạo ra hợp chất 160 làm chất đồng phân rửa giải thứ hai dưới dạng muối format dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg, 13%). ^{1}H

NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 2H), 4,81 (dd, *J* = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 11,7, 4,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,51 (qd, *J* = 12,2, 4,6 Hz, 1H), 1,39 (q, *J* = 11,9 Hz, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 161: 5-amino-*N*-[5-[2-amino-8-oxabixyclo[3,2,1]octan-5-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-4-carboxamit 161

Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[2-bromo-4-[[5-[2-(*tert*-butoxycacbonylamino)-8-oxabixyclo[3,2,1]octan-5-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (110mg, 0,175mmol, hợp chất trung gian 65) trong dioxan khô (15mL) được xử lý bằng 3-flo-4-(tributylstanyl)-pyridin (0,053mL, 0,246mmol), lithi clorua (22mg, 0,526mmol), đồng(I) iodua (10mg, 0,053mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (12mg, 0,011mmol). Sục khí nitơ qua hỗn hợp này trong 10 phút và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện bức xạ vi sóng trong 90 phút. Nước được bổ sung (20mL) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (60mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20mL), được tách, được làm khô trên $MgSO_4$, và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/isohexan 75%) để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng đào (59mg). Tạo huyền phù chất rắn này trong MeOH (3mL), xử lý bằng dung dịch của HCl trong dioxan (4M, 2,2mL, 9,18mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung thêm HCl trong dioxan (4M, 1,1mL, 4,59mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được cho qua cột SCX, rửa bằng dung dịch MeOH và rửa giải bằng NH_3 3N trong MeOH. Tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (MeOH/CH_2Cl_2 5% với NH_3 7N 1% trong MeOH) để tạo ra hợp chất 161 dưới dạng chất rắn màu vàng (26mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,26 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,51-4,44 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,67-1,29 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 444 (M+1).

Ví dụ 162: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-etyl-5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 162

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ (5-Etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân dạng *trans*, hợp chất trung gian 66) để tạo ra hợp chất 162 dưới dạng chất rắn không màu (25mg, 12% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,07 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,81 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 480 (M+1).

Ví dụ 163: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-etyl-5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 163

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ (5-Etyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân dạng *cis*, hợp chất trung gian 67) để tạo ra hợp chất 163 dưới dạng chất rắn không màu (42mg, 10% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,19 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,73 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,28 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,92-0,83 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 480 (M+1).

Ví dụ 164: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 164

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân dạng *trans*, hợp chất trung gian 68) để tạo ra hợp chất 164 dưới dạng chất đồng phân *trans*/*cis* theo tỷ lệ 91/9 dưới dạng chất rắn không màu (79mg, 19% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 11,2, 4,6 Hz, 2H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 165: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 165

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân dạng *cis*, hợp chất trung gian 69) để tạo ra hợp chất 164 dưới dạng chất đồng phân dạng *cis*/*trans* của hợp chất 48 theo tỷ lệ 86/14 dưới dạng chất rắn không màu (45mg, 9% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 2H), 5,97 (s,

1H), 4,62 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90-3,60 (m, 3H), 3,67 (dd, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 2H), 1,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 166: 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-[5-[5-(hydroxymetyl)- 5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 166

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ (5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (chất đồng phân dạng *cis*, hợp chất trung gian 71) để tạo ra hợp chất 166 dưới dạng chất rắn không màu (83mg, 10% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,70 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 466 (M+1).

Ví dụ 167: 5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 167

Bổ sung triphenylphosphin được đỡ bằng polyme (~3mmol/g, 1,5g, 4,44mmol) và phtalamit (326mg, 2,22mmol) vào dung dịch của (2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metanol (360mg, 1,48mmol, hợp chất trung gian 68) trong THF khô (12mL), sau đó là bổ sung diisopropylazodicarboxylat (450mg, 2,22mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó được gia nhiệt ở 35°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần lọc được pha loãng bằng DCM (50mL) và được rửa bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa (25mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (25mL) và nước muối (25mL), được tách, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/isohexan 0-100%) để tạo ra hợp chất 2-((2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn không màu (226mg) bị nhiễm bẩn do sản phẩm phụ diisopropyl azodicarboxylat. Bổ sung amoni format (300mg, mmol) và Pd/C 10% (300mg) vào thể huyền phù của chất rắn này (165mg, 0,44mmol) trong MeOH (150mL) và THF (20mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Lọc nhanh hỗn hợp trong khi vẫn nóng và bánh lọc được rửa bằng DCM (50mL) và EtOAC (50mL). Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thô được hòa tan trong IPA (5mL) và sau đó bổ sung axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (134mg, 0,46mmol) và DIPEA (0,31mL, 1,76mmol) vào. Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong

EtOAc, 0,33mL, 0,48mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM) để tạo ra dầu. Dầu này được hòa tan trong EtOH (1mL), bổ sung hydrazin (1mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong MeOH và cho đi qua cột SCX mà rửa giải bằng NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 167 dưới dạng chất rắn không màu (4mg, 1% qua bốn bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 451 (M+1).

Ví dụ 168: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*)-5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 168

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(4*R*,7*S*)-3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 72) để tạo ra hợp chất 168 dưới dạng muối hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (57mg, 79% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 8,78-8,64 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,53-4,07 (m, 2H), 3,97-3,77 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,26-1,94 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 169: Amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*)-5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 169

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(4*S*,7*R*)-3,3-diflo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 73) để tạo ra hợp chất 168 dưới dạng muối hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (13mg, 16% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 8,69 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 5,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 4,47-3,72 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 170: 5-amino-*N*-[5-[4-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 170

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-(5-flo-2-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl)carbamat (hợp chất trung gian 29) để tạo ra hợp chất 170 dưới dạng chất rắn màu hồng (8mg, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 2H), 5,22 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 4H), 3,06 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 2,16-1,99 (m, 5H), 1,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 171: 5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*R*)-5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 171

Tinh chế 5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit, Ví dụ 157) bằng SFC không đối xứng để tạo ra hợp chất 171 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (34mg). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 2H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 172: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*S*)-5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 172

Cũng theo quy trình của Ví dụ 171 để tạo ra hợp chất 172 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (33mg). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 2H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,69-2,68 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 173: 5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-5-etyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 173

Bổ sung amoni format (300mg, 4,76mmol) và Pd/C 10% (300mg, 0,28mmol) vào dung dịch của 2-((2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (317mg, 0,793mmol, hợp chất trung gian 75) trong MeOH (10mL) và THF (10mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Lọc nhanh hỗn hợp này trong khi vẫn nóng và bánh lọc được rửa bằng DCM (50mL) và EtOAC (50mL). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thô được hòa tan trong EtOAc (10mL) và axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (170mg, 0,66mmol) và *N*-metylmorpholin (0,4mL, 1,89mmol) được bổ

sung. Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong EtOAc, 0,32mL, 0,695mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM) để tạo ra chất rắn không màu. Bổ sung hydrazin hydrat (64-65% dung dịch, 2mL) vào dung dịch của chất rắn này trong EtOH (2mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Sau khi cô trong điều kiện áp suất giảm, bổ sung MeOH vào phần cặn và lọc hết chất rắn. Phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng cột K-NH (7N NH_3 0-5% trong MeOH/DCM), sau đó là HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 173 dưới dạng chất rắn không màu (18mg, 17% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,11 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 174: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-(tridoteri metoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 174

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(tridoteri metoxy)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 78) để tạo ra hợp chất 170 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (32mg, 79% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 13,9, 3,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 482 (M+1).

Ví dụ 175: 5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 175

Hòa tan 2,2,2-triflo-*N*-((5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)axetamit (171mg, 0,49mmol, hợp chất trung gian 84) trong MeOH (30mL) và bổ sung amoni format (170mg, 2,69mmol) và Pd/C 10% (140mg, 0,13mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 18 giờ trước khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được lọc, bánh lọc được rửa bằng EtOAc (100mL) và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong EtOAc (10mL) và bổ sung axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic

(131mg, 0,51mmol) vào, sau đó là bổ sung *N*-metylmorpholin (0,11mL, 1,46mmol) vào. Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong EtOAc, 338mg, 0,53mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM) để tạo ra 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-metyl-5-(5-metyl-5-((2,2,2-trifloaxetamido)metyl)-1,3-dioxan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (102mg, 18% qua ba bước). Hỗn hợp này được gia nhiệt của 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-metyl-5-(5-metyl-5-((2,2,2-trifloaxetamido)metyl)-1,3-dioxan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit (101mg, 0,18mmol) trong MeOH (6mL) và dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa (0,6mL) trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM 0-20%) để tạo ra hợp chất 175 dưới dạng chất rắn màu trắng (4mg, 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,26 (s, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 465 (M+1).

Ví dụ 176: 5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 176

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 81) để tạo ra hợp chất 176 dưới dạng chất rắn màu be (17mg, 11% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,29-7,19 (m, 2H), 4,78 (dd, J = 10,90, 3,48 Hz, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 4,21-3,91 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,40-3,15 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,88-1,60 (m, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 177: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 177

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*,7*R*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 80) để tạo ra hợp chất 177 dưới dạng chất rắn màu be (37mg, 19% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,29-7,19 (m, 2H),

4,78 (dd, J = 10,87, 3,53 Hz, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 4,20-3,89 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40-3,15 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 6H). LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 178: 5-amino-*N*-[5-[5-(aminometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 178

Bổ sung amoni format (400mg, 6,34mmol) và Pd/C 10% (400mg) vào dung dịch của 2,2,2-triflo-*N*-((5-metyl-2-(1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3-dioxan-5-yl)metyl)axetamit (410mg, 1,16mmol, hợp chất trung gian 83) trong MeOH (20mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được lọc và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong IPA (10mL) và sau đó bổ sung axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (312mg, 1,22mmol) và DIPEA (0,62mL, 3,47mmol). Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong EtOAc, 0,61mL, 1,28mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) và DCM (20mL) vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N (10mL), được tách, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-*N*-(1-metyl-5-(5-metyl-5-((2,2,2-trifloaxetamido)metyl)-1,3-dioxan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit dưới dạng dầu. Bổ sung K_2CO_3 (31mg, 0,22mmol) vào dung dịch của dầu này trong IPA (2mL), THF (2mL) và nước (1mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 18 giờ. Bổ sung thêm K_2CO_3 (300mg, 2,2mmol) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, phần dịch lọc được rửa bằng dung dịch EtOAc (20mL) và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được cho qua cột SCX, rửa giải bằng NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM) và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 178 dưới dạng chất rắn không màu (1mg, 0,2% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_4-MeOD) δ 8,45 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,98 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,74-3,65 (m, 5H), 2,86 (s, 2H), 0,69 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 465 (M+1).

Ví dụ 179: 5-amino-*N*-[5-[5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyl-tetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 179

Dung dịch của 5-(5-azido-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol (152mg, 0,481mmol, hợp chất trung gian 87) trong THF/nước (5mL/0,5mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (190mg, 0,72mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C sau màn chắn trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu không màu (74mg). Cho dung dịch của dầu này (74mg, 0,255mmol) trong MeOH (20mL) đi qua H-Cube® (đầy H_2, 85°C, tốc độ chảy: 1mL/phút, 30 mm hộp RaNi). Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong EtOAc (1mL). Bổ sung axit 5-amino-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (69mg, 0,268mmol) và *N*-metylmorpholin (0,08mL, 0,765mmol) vào. Bổ sung từng giọt dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% trọng lượng trong EtOAc, 0,1mL, 0,281mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel (NH_3 7N 0-5% trong MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất 179 dưới dạng chất rắn không màu (33mg, 13% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,87 (dd, *J* = 12,1, 2,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 499 (M+1).

Ví dụ 180: 5-amino-*N*-[5-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-amino-6-(tridoteri metoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 180

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)-3-(tridoteri metoxy)oxepan-4-yl]carbamat (hợp chất trung gian 77) để tạo ra hợp chất 180 dưới dạng chất rắn (15mg, 22% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 2H), 4,79 (dd, *J* = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 13,8, 3,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,83-1,54 (m, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 482 (M+1).

Ví dụ 181: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 181

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(2-metyl-4-nitro-pyrazol-3-yl)oxepan-4-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit

5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 25) để tạo ra hợp chất 181 dưới dạng muối hydroclorua dưới dạng chất rắn màu hồng xám (30mg, 38% qua ba bước). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,54-8,41 (m, 4H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 5,28 (m, 1H), 4,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,52 (m, 1H), 2,16-1,81 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 182: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-4-carboxamit 182

Hỗn hợp của *tert*-butyl *N*-[2-bromo-4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-(*tert*-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (100mg, 0,16mmol, hợp chất trung gian 88), 3-flo-4-tri-*n*-butylstanyl pyridin (93mg, 0,24mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (9,3mg, 0,008mmol), đồng (I) iodua (9mg, 0,047mmol) và lithi clorua (21mg, 0,48mmol) trong dioxan (1,5mL) được khử khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp này trong 5 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong điều kiện bức xạ vi sóng trong 45 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung thêm 3-flo-4-tri-*n*-butylstanyl pyridin (93mg, 0,24mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (9,3mg, 0,008mmol), đồng (I) iodua (9mg, 0,047mmol) và lithi clorua (21mg, 0,48mmol) vào và hỗn hợp được khử khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp này trong 5 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong 45 phút, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc qua xelit và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/isohexan 0-80%) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[4-[[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-5-yl]carbamat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn này được khuấy trong dung dịch của HCl (4,0M trong dioxan, 3mL) và MeOH (0,5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 182 dưới dạng muối format dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (26mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (br s, 2H), 4,78-4,58 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,17-3,02 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,67-1,51

(m, 2H), 1,41 (d, J = 13,1 Hz, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 450 (M+1).

Ví dụ 183: 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 183

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-metoxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 93), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 7) để tạo ra hợp chất 183 dưới dạng muối hydroclorua dưới dạng chất rắn màu hồng cá hồi đậm (68mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,18-8,09 (m, 5H), 7,74 (s, 1H), 7,52-7,36 (m, 4H), 4,96 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,6, 5,3 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 461 (M+1).

Ví dụ 184: 5-amino-*N*-(5-((2*R*,5*S*,6*R*)-5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 184

5-amino-*N*-(5-(5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6 diflophenyl)thiazol-4-carboxamit được tinh chế thêm (Ví dụ 179) bằng HPLC điều chế không đối xứng để tạo ra hợp chất 184 làm chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ nhất dưới dạng chất rắn không màu (15mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,87 (dd, J = 12,1, 2,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 1,8 Hz, 3H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 499 (M+1).

Ví dụ 185: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 185

Cũng theo quy trình của Ví dụ 184 để tạo ra hợp chất 185 làm chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn không màu (15mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,87 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 2H), 1,23 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 1,8 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 499 (M+1).

Ví dụ 186: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 186

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 7) để tạo ra hợp chất 186 dưới dạng muối hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (38mg, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 3H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 5,40-5,23 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,28 (ddd, *J* = 32,0, 14,5, 4,7 Hz, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 23,4, 14,5, 2,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 1H), 2,19-1,82 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1). Không quan sát thấy alkyl NH_2.

Ví dụ 187: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinamit 187

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu WO2010/56576) để tạo ra hợp chất 187 dưới dạng chất rắn màu trắng (22mg, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,07-3,89 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (dd, *J* = 23,1, 9,5 Hz, 1H), 2,67 (br s, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 494 (M+1).

Ví dụ 188: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinamit 188

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 188 dưới dạng chất rắn màu trắng (12mg, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40-7,00 (br s, 2H), 7,20 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,30 (d, *J* =

48 Hz, 1H), 4,92-4,86 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 564 (M+1).

Ví dụ 189: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit 189

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 189 dưới dạng chất rắn màu trắng (19mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 8,19-8,09 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 4,95 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,57 (s, 1 H), 4,24 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 190: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit 190

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng 6-(4-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 190 dưới dạng chất rắn màu trắng (29mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 10,59 (s, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 5,09 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,86-4,83 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,12-3,92 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, 5H), 3,70-3,38 (br s, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 524 (M+1).

Ví dụ 191: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit 191

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-hydroxy-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 94), và

thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 191 dưới dạng chất rắn màu trắng (73mg, 71%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,97 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,90-3,67 (m, 4H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,63 (dd, J = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 3,62-3,02 (m, 3H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H). Không quan sát thấy alkyl NH_2. LCMS (ES+) m/z 536 (M+1).

Ví dụ 192: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit 192

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 192. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 2H), 4,82 (dd, J = 10,3, 3,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,12 (m, 3H), 4,05 – 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 16,5, 7,8 Hz, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 193: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 193

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 193. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,12 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,81 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 4,73 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 4,41 – 4,17 (m, 1H), 4,10 – 3,87 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,69 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 536 (M+1).

Ví dụ 194: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 194

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 194. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,82 (dd, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,31 – 4,05 (m, 1H), 4,07 – 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,80 – 1,57 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 195: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit 195

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225061) để tạo ra hợp chất 195. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,31 – 4,05 (m, 1H), 4,02 – 3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,11 – 2,97 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,82 – 1,50 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 196: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 196

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 196. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,23 – 8,10 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,39 – 4,11 (m, 1H), 4,07 – 3,68 (m, 9H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 3H), 1,84 – 1,51 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 564 (M+1).

Ví dụ 197: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinamit 197

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 197. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,99 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,82 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,21 (ddd, J = 49,1, 7,8, 2,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (ddd, J = 12,0, 9,4, 2,8 Hz, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 3H), 1,85 – 1,55 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 564 (M+1).

Ví dụ 198: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinamit 198

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 198. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 5,89 (br, 1H), 4,80 (dd, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,07 (m, 1H), 4,07 – 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 2,50 – 2,39 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,67 – 1,57 (m, 2H).LCMS (ES+) m/z 534 (M+1).

Ví dụ 199: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl)-5-flopicolinamit 199

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 199. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,81 (dd, J =

10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,31 – 4,07 (m, 1H), 4,02 – 3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 508 (M+1).

Ví dụ 200: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 200

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 200. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 5,36 (br, 1H), 4,80 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,37 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,13 – 3,00 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,85 – 1,57 (m, 3H), 1,47 (s, 6H). LCMS (ES+) m/z 522 (M+1).

Ví dụ 201: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinamit 201

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 201. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,94 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,82 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,40 – 4,14 (m, 1H), 4,08 – 3,91 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,83 – 1,60 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 494 (M+1).

Ví dụ 202: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 202

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 202. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s,

1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,87 – 4,75 (m, 5H), 4,17 (ddt, J = 49,0, 6,1, 2,6 Hz, 1H), 4,03 – 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,12 – 2,98 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,80 – 1,57 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 550 (M+1).

Ví dụ 203: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 203

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu WO2012/225062) để tạo ra hợp chất 203. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,96 (dd, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 1,7 Hz, 4H), 4,65 – 4,37 (m, 1H), 3,97 – 3,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 – 3,25 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,57 – 1,52 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 550 (M+1).

Ví dụ 204: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)-5-flopicolinamit 204

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 204. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 4,34 – 4,09 (m, 1H), 4,07 – 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,83 – 1,53 (m, 5H), 1,27 – 1,08 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 520 (M+1).

Ví dụ 205: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-propionylphenyl)-5-flopicolinamit 205

Hợp chất nêu ở đề mục 205 được điều chế làm sản phẩm thứ hai trong quá trình tạo ra hợp chất của Ví dụ 204, và được tách trong quá trình tinh chế bằng HPLC cuối cùng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H),

8,20 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,81 (ddd, *J* = 10,8, 6,7, 3,7 Hz, 1H), 4,31 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,79 – 1,56 (m, 3H), 1,54 (br, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 520 (M+1).

Ví dụ 206: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 206

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 206. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,81 (dd, *J* = 10,3, 3,8 Hz, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 49,1, 5,9, 3,1 Hz, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 2H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,33 – 2,13 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,52 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 566 (M+1).

Ví dụ 207: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit 207

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 136) để tạo ra hợp chất 207. Sản phẩm được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,51 (br, 1H), 4,87 – 4,76 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 1H), 4,03 – 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,85 – 1,68 (m, 1H), 1,67 – 1,57 (m, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 508 (M+1).

Ví dụ 208: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-5-flopicolinamit 208

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit

5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 137) để tạo ra hợp chất 208. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,62 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,39 – 4,14 (m, 1H), 4,10 – 3,87 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,82 – 1,56 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 480 (M+1).

Ví dụ 209: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit 209

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(4-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 209. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,93 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,98 (br, 1H), 4,82 (dd, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,24 (ddt, J = 49,2, 6,1, 2,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,07 – 3,84 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 5H), 3,15 – 3,01 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,83 – 1,58 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 524 (M+1).

Ví dụ 210: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit 210

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 136) để tạo ra hợp chất 210. Sản phẩm được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 8,16 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 4,94 – 4,79 (m, 2H), 4,76 – 4,49 (m, 1H), 4,02 – 3,77 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,74 – 1,55 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 508 (M+1).

Ví dụ 211: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-metoxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit 211

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(1-metoxyetyl)phenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 138) để tạo ra hợp chất 211. Sản phẩm được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 4,95 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 4,67 – 4,38 (m, 2H), 3,99 – 3,75 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 522 (M+1).

Ví dụ 212: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1,2,3-trihydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 212

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*R*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 212. Sự thủy phân oxetan xuất hiện trong khi phá bảo vệ axit. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 4,84 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,50 (m, 1H), 3,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,1, 5,4 Hz, 2H), 2,96 (dd, J = 26,7, 10,0 Hz, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,53 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 554 (M+1).

Ví dụ 213: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit 213

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 141) để tạo ra hợp chất 213. Sản phẩm được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H),

7,26 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,82 (ddd, J = 10,3, 3,9, 1,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,04 (m, 1H), 4,06 – 3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,14 – 3,00 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,81 – 1,56 (m, 5H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,66 – 0,33 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 548 (M+1).

Ví dụ 214: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit 214

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(oxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 214. Sự thủy phân oxetan xuất hiện trong khi phá bảo vệ axit. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,77 – 4,54 (m, 1H), 4,23 – 3,94 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 – 3,61 (m, 4H), 3,55 – 3,38 (m, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,70 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 215: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 215

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 144) để tạo ra hợp chất 215. Sản phẩm được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 10,8, 3,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 4,09 – 3,90 (m, 3H), 3,79 (d, J = 8,1 Hz, 5H), 3,34 – 3,16 (m, 2H), 2,54 – 2,49 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,21 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 216: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 216

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 145) để tạo ra hợp chất 216. Sản phẩm được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 10,8, 3,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 3,89 (m, 3H), 3,86 – 3,75 (m, 4H), 3,63 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 3,34 – 3,16 (m, 3H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 522 (M+1).

Ví dụ 217: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(((*R*)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit 217

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit (*R*)-2-(2,6-diflo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 147) để tạo ra hợp chất 217. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,06 – 6,95 (m, 2H), 5,18 (td, J = 4,6, 2,4 Hz, 1H), 4,95 – 4,59 (m, 2H), 4,37 – 4,04 (m, 2H), 3,95 – 3,72 (m, 8H), 3,55 (dt, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,13 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 218: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(((*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit 218

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3*S*,4*R*,7*S*)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit (*S*)-2-(2,6-diflo-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 148) để tạo ra hợp chất 218. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 5,19 (dd, J = 6,2, 4,2 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,07 (m, 2H), 4,08 – 3,72 (m, 8H), 3,30 – 3,14 (m, 1H), 2,36

– 2,22 (m, 1H), 2,02 (ddd, *J* = 19,6, 14,6, 9,1 Hz, 2H), 1,81 (ddd, *J* = 14,3, 10,2, 4,9 Hz, 1H), 1,68 (s, 4H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 219: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 219

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic bằng axit (2,3-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 219. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 5,07 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,50 – 3,45 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,36 – 2,31 (m, 2H), 1,76 – 1,71 (m, 1H), 1,63 – 1,58 (m, 4H), 1,50 – 1,45 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 220: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 220

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic bằng axit (2-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 220. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,81 – 7,63 (m, 3H), 7,44 (s, 2H), 5,04 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,73 – 3,57 (m, 5H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 1,65 – 1,47 (m, 3H), 1,41 (br, 2H). LCMS (ES+) m/z 511 (M+1).

Ví dụ 221: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 221

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 101), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,6-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 221. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,08 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,72 (s, 3H),

3,52 – 3,44 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 1,81 – 1,53 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 222: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,5-diflophenyl)-5-flopicolinamit 222

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(6-bromo-5-flopicolinamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 103), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,5-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 222. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 11,0, 8,6 Hz, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 3H), 7,43 (tt, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 10,3, 3,8 Hz, 1H), 4,46 – 4,21 (m, 1H), 4,20 – 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,75 – 1,55 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 223: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,3-diflophenyl)-5-flopicolinamit 223

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(6-bromo-5-flopicolinamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 103), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 223. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 – 7,52 (m, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,39 – 4,16 (m, 1H), 4,12 – 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,56 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 224: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 224

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 3-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxetan-3-ol (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 224. LCMS (ES+) m/z 524 (M+1).

Ví dụ 225: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 225

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 1-(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopropanol (xem tài liệu US2012/225062) để tạo ra hợp chất 225. LCMS (ES+) m/z 508 (M+1).

Ví dụ 226: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-6-(2-flo-4-metoxyphenyl)picolinamit 226

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(6-bromo-5-flopicolinamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 103), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-4-metoxyphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 226. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 9,6, 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 2H), 4,83 (dd, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 4,32 (ddt, J = 48,7, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 4,16 – 3,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 476 (M+1).

Ví dụ 227: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-chloro-3-flophenyl)-5-flopicolinamit 227

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(6-bromo-5-flopicolinamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 103), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-3-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 227. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 3H), 4,81 (dd, J = 10,3, 3,8 Hz, 1H), 4,20 (ddt, J = 49,1, 5,7, 2,7 Hz, 1H), 4,05 – 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 1H), 1,66 – 1,56 (m, 2H), 1,53 (br, 2H). LCMS (ES+) m/z 480 (M+1).

Ví dụ 228: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 228

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-

boronic bằng 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (xem tài liệu US2011/76291) để tạo ra hợp chất 228. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,88 (dd, J = 10,0, 3,9 Hz, 1H), 4,69 – 4,42 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 1H), 4,17 – 3,95 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 3H), 1,10 (d, J = 4,4 Hz, 6H). LCMS (ES+) m/z 478 (M+1).

Ví dụ 229: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 229

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,6-diflo-3-metoxyphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 229. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (td, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 47,9 Hz, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 482 (M+1).

Ví dụ 230: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 230

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,6-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 230. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (qd, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 7,43 (tdd, J = 9,7, 4,0, 2,1 Hz, 1H), 5,09 – 4,78 (m, 2H), 4,19 – 3,91 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,44 – 3,30 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,93 – 1,65 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 470 (M+1).

Ví dụ 231: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit 231

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-

boronic bằng axit (3-metylpyridin-2-yl)boronic để tạo ra hợp chất 231. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,29 – 3,12 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,76 – 1,62 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 431 (M+1).

Ví dụ 232: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit 232

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic để tạo ra hợp chất 232. LCMS (ES+) m/z 447 (M+1).

Ví dụ 233: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit 233

Hợp chất nêu ở đề mục được phân lập dưới dạng sản phẩm thứ hai được tạo ra trong quá trình tổng hợp của Ví dụ 232. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 6,3, 2,1 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 49,4, 7,1, 2,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 1H), 4,20 – 3,94 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,40 – 3,29 (m, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,65 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 433 (M+1).

Ví dụ 234: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 234

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 234. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,56 – 4,32 (m, 1H), 4,25 – 3,93 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 235: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 235

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 1-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất 235. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,92 – 4,83 (m, 1H), 4,59 – 4,40 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 22,2, 15,0 Hz, 1H), 4,19 – 3,93 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 5H), 1,17 – 0,96 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 446 (M+1).

Ví dụ 236: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 236

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,5-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 236. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 2H), 4,85 (dd, J = 10,7, 3,5 Hz, 1H), 4,71 – 4,46 (m, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 4,20 – 3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 – 3,31 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,98 – 1,76 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 470 (M+1).

Ví dụ 237: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit 237

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-flopyridin-2-yl)boronic để tạo ra hợp chất 237. LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 238: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 238

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat

(Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-5-metylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 238. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 4,89 (dd, J = 10,1, 3,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 448 (M+1).

Ví dụ 239: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit 239

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (5-flopyridin-3-yl)boronic để tạo ra hợp chất 239. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 9,15 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (dt, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,36 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,37 – 3,23 (m, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,91 – 1,67 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 240: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit 240

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-flopyridin-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 240. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,73 – 8,64 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 6,4, 5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,04 – 4,77 (m, 2H), 4,25 – 4,09 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 3H), 1,69 – 1,59 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 241: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 241

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-

boronic bằng axit (1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 241. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,95 – 4,83 (m, 1H), 4,83 – 4,62 (m, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 4,24 – 4,05 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 17,3, 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,87 (d, J = 14,4 Hz, 4H). LCMS (ES+) m/z 434 (M+1).

Ví dụ 242: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 242

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 1,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất 242. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,32 (m, 1H), 4,28 – 4,14 (m, 1H), 4,13 – 3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 434 (M+1).

Ví dụ 243: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 243

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,6-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 243. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (qd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 7,38 (tdd, J = 9,5, 3,9, 2,1 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 4,45 – 4,23 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 21,9, 15,0, 1,8 Hz, 1H), 4,08 – 3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 – 3,13 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 470 (M+1).

Ví dụ 244: N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 244

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-

boronic bằng axit (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 244. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,01 (d, J = 50,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45 – 3,31 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,09 – 1,84 (m, 3H), 1,76 – 1,68 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 245: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 245

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 245. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 – 7,60 (m, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 5,12 – 4,82 (m, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 – 3,30 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 11,7, 6,2, 3,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,79 (m, 2H), 1,69 (d, J = 13,1 Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 246: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit 246

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (5-flopyridin-3-yl)boronic để tạo ra hợp chất 246. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,13 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,05 – 4,73 (m, 2H), 4,21 – 4,05 (m, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 247: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-diflopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit 247

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3,5-diflopyridin-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 247. LCMS (ES+) m/z 453 (M+1).

Ví dụ 248: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 248

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-cloro-2-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 248. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 5,05 – 4,77 (m, 2H), 4,16 (ddd, J = 24,7, 13,6, 4,7 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 17,9, 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 249: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3'-cloro-2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)thiazol-4-carboxamit 249

Hợp chất nêu ở đề mục được phân lập dưới dạng sản phẩm thứ hai trong quá trình tổng hợp của Ví dụ 248. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 – 8,38 (m, 1H), 7,84 – 7,67 (m, 3H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,04 – 4,75 (m, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 562 (M+1).

Ví dụ 250: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 250

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-3-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 250. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,19 – 8,11 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 5,02 – 4,71 (m, 2H), 4,18 – 3,90 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,34 – 3,18 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 251: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2'-cloro-3',6-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)thiazol-4-carboxamit 251

Hợp chất nêu ở đề mục được phân lập dưới dạng sản phẩm thứ hai trong quá trình tổng hợp của Ví dụ 250. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,31 (s,

1H), 8,26 – 8,18 (m, 1H), 7,80 – 7,53 (m, 6H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 5,02 – 4,77 (m, 2H), 4,25 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,91 – 1,55 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 562 (M+1).

Ví dụ 252: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 252

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 252. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,98 – 4,72 (m, 2H), 4,22 – 4,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 3H), 1,66 – 1,57 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 488 (M+1).

Ví dụ 253: N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 253

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 100), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 3-xyclopropyl-1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất 253. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,02 – 4,76 (m, 2H), 4,16 – 3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,02 – 0,90 (m, 2H), 0,89 – 0,80 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 460 (M+1).

Ví dụ 254: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 254

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 254. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,00 – 4,73 (m, 2H), 4,16 – 3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72

(s, 3H), 3,22 (dd, J = 25,0, 9,5 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 3H), 1,66 – 1,58 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 255: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 255

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 255. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,96 – 4,76 (m, 2H), 4,16 – 3,89 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,29 – 3,15 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 4H), 1,66 – 1,58 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 256: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 256

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 256. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,12 – 4,80 (m, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,18 – 3,95 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38 – 3,26 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 1,83 – 1,56 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 257: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 257

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic để tạo ra hợp chất 257. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,79 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 49,5, 4,9, 2,7 Hz, 1H), 4,26 – 3,94 (m, 2H), 3,76 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 3,30 – 3,16 (m, 1H), 2,52 (s,

3H), 2,04 (dq, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 13,6, 10,0 Hz, 1H), 1,73 – 1,64 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 258: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 258

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 101), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,6-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 258. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (qd, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 5,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,91 – 3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 1,73 – 1,49 (m, 3H), 1,41 (br, 2H). LCMS (ES+) m/z 482 (M+1).

Ví dụ 259: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 259

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-4-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 259. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,31 (q, J = 9,1, 8,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 5,17 – 4,82 (m, 2H), 4,31 – 4,14 (m, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 260: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 260

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,6-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 260. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 7,39 – 7,27 (m, 1H), 5,03 – 4,83 (m, 2H), 4,16 – 3,90 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 7,1, 4,6 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J = 15,1, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 1,87 (dt, J = 14,1,

10,3 Hz, 1H), 1,69 (dtd, *J* = 18,1, 13,8, 11,5, 7,4 Hz, 2H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 261: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 261

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,5-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 261. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,52 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,5 Hz, 3H), 5,05 – 4,71 (m, 2H), 4,20 – 3,90 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,69 – 1,64 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 262: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 262

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,6-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 262. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 5,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,92 – 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,46 – 3,33 (m, 1H), 3,33 – 3,21 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 1,76 – 1,63 (m, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 497 (M+1).

Ví dụ 263: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 263

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,5-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 263. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 4H), 4,96 (dd, *J* = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 13,1, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 13,2, 6,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,46 – 3,41 (m, 1H),

3,27 (s, 3H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 497 (M+1).

Ví dụ 264: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 264

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert*-butyl N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-5-metylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 264. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,44 (br, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 5,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,78 – 1,50 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 475 (M+1).

Ví dụ 265: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 265

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ tert-butyl ((3R,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 101), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,6-diflo-4-metoxyphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 265. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 5,11 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 1,75 – 1,49 (m, 3H), 1,41 (br, 2H). LCMS (ES+) m/z 494 (M+1).

Ví dụ 266: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit 266

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-(triflometoxy)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 266. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,28 – 8,20 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 6H), 5,00 – 4,77 (m, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,54 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 515 (M+1).

Ví dụ 267: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flo-2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 267

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-flo-2-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 267. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 2H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 4,90 (dd, J = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 4,82 – 4,50 (m, 1H), 3,95 – 3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 21,1, 8,4 Hz, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,79 – 1,51 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 268: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 268

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-3-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 268. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 – 7,75 (m, 2H), 7,62 – 7,50 (m, 3H), 5,05 – 4,71 (m, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,34 – 3,21 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,88 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,60 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 269: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 269

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-6-metylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 269. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 3H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 5,05 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,63 (m, 5H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,68 – 1,50 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 475 (M+1).

Ví dụ 270: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 270

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 270. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 7,88 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 2H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,87 (dd, J = 8,5, 3,4 Hz, 1H), 4,82 – 4,60 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (ddt, J = 23,0, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,86 – 1,54 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 499 (M+1).

Ví dụ 271: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit 271

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 2-(xyclopent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra hợp chất 271. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 (br, J = 8,5 Hz, 2H), 6,21 – 6,14 (m, 1H), 5,22 – 4,76 (m, 2H), 4,22 – 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 3H), 1,84 – 1,67 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 421 (M+1).

Ví dụ 272: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopentylthiazol-4-carboxamit 272

Bổ sung paladi trên cacbon 10% vào dung dịch của 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit (Ví dụ 271) trong metanol, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong môi trường hydro. Sau đó lọc hỗn hợp qua xelit và được cô trong môi trường chân không. Tinh chế bằng HPLC tạo ra hợp chất 272. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 5,17 – 4,78 (m, 2H), 4,17 – 3,92 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,47 – 3,34 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 9H). LCMS (ES+) m/z 423 (M+1).

Ví dụ 273: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 273

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-6-metylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 273. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,26 – 7,14 (m, 2H), 5,02 – 4,77 (m, 2H), 4,10 – 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 274: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 274

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-5-metylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 274. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 (br, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,09 – 4,68 (m, 2H), 4,22 – 3,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,68 – 1,63 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 275: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 275

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng xyclopropyl(3,5-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (Hợp chất trung gian 140) để tạo ra hợp chất 275, đã được phân lập dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. LCMS (ES+) m/z 522 (M+1).

Ví dụ 276: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 276

Hợp chất nêu ở đề mục được phân lập dưới dạng hợp chất thứ hai được tạo ra trong quá trình tổng hợp của Ví dụ 275. LCMS (ES+) m/z 536 (M+1).

Ví dụ 277: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-6-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 277

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3-diflo-6-metoxyphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 277. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,01 (ddd, J = 9,4, 4,0, 1,9 Hz, 1H), 5,02 – 4,76 (m, 2H), 4,18 – 3,93 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,90 – 1,60 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 497 (M+1).

Ví dụ 278: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 278

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-6-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,85 – 7,69 (m, 4H), 7,47 (s, 2H), 5,03 – 4,74 (m, 2H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,13 (ddt, J = 14,4, 6,1, 2,8 Hz, 1H), 2,01 – 1,61 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 279: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 279

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-6-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 279. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 – 7,68 (m, 3H), 7,47 (s, 2H), 5,03 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,71 – 3,52 (m, 5H), 3,29 – 3,13 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 529 (M+1).

Ví dụ 280: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 280

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-6-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 280. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 4H), 7,40 (ddd, J = 9,6, 8,2, 1,4 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 2,8 Hz, 5H), 3,33 – 3,17 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,66 – 1,49 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 495 (M+1).

Ví dụ 281: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 281

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 98), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-5-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 281. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 4H), 5,07 (dd, J = 7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 1,82 – 1,52 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 495 (M+1).

Ví dụ 282: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 282

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 149) để tạo ra hợp chất 282. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 4,78 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,54 – 4,27 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (dd, J = 14,9, 3,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 3H), 1,73 – 1,63 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 503 (M+1).

Ví dụ 283: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 283

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6R)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 88), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 149) để tạo ra hợp chất 283. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,99 – 4,67 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,30 – 3,16 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,90 – 1,67 (m, 2H), 1,66 – 1,58 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 488 (M+1).

Ví dụ 284: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 284

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-6-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 284. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (td, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 4,77 (dd, J = 10,9, 3,7 Hz, 1H), 4,38 – 4,17 (m, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 4,02 – 3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,70 – 1,56 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 285: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-etoxy-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 285

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-etoxy-2,6-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 285. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (td, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 4,49 – 4,25 (m, 1H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 3H), 4,08 – 3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 496 (M+1).

Ví dụ 286: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit 286

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 5-flo-1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 150) để tạo ra hợp chất 286. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 4,39 (ddt, *J* = 49,2, 6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,24 – 3,94 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,92 – 1,56 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 287: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 287

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 105) để tạo ra hợp chất 287. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 2H), 5,00 – 4,80 (m, 2H), 4,22 – 3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,65 (d, J = 15,7 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 288: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 288

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 104) để tạo ra hợp chất 288. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 4,99 – 4,81 (m, 2H), 4,16 – 3,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,92 – 1,67 (m, 2H), 1,62 (d, J = 14,4 Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z 482 (M+1).

Ví dụ 289: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit 289

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 134) để tạo ra hợp chất 289. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,45 (s, 1H), 8,31 – 8,24 (m, 1H), 8,21 – 8,09 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,91 (dd, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 23,4, 9,4 Hz, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 522 (M+1).

Ví dụ 290: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinamit 290

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinic (Hợp chất trung gian 135) để tạo ra hợp chất 290. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,44 (s, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 1H), 8,23 – 8,13 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 2H), 4,90 (dd, J = 9,2, 3,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,76 – 3,70 (m, 3H), 3,11 (dd, J = 23,9, 9,5 Hz, 1H), 2,32 (q, J = 9,9 Hz, 2H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,54 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 534 (M+1).

Ví dụ 291: 5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 291

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(5-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 132) để tạo ra hợp chất 291. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,08 – 6,53 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 3,93

(m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,62 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 483 (M+1).

Ví dụ 292: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 292

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 133) để tạo ra hợp chất 292. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 4,86 (dd, J = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 1H), 4,15 – 3,96 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,88 – 1,65 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 293: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 293

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 105) để tạo ra hợp chất 293. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,44 – 8,34 (m, 2H), 7,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 3H), 6,67 – 6,58 (m, 2H), 4,87 (dd, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 1H), 4,18 – 3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,88 – 1,67 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 294: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 294

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 109) để tạo ra hợp chất 294 dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,31

– 7,24 (m, 2H), 5,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 2H), 4,41 – 4,23 (m, 1H), 4,23 – 3,92 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,59 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 496 (M+1).

Ví dụ 295: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 295

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 110) để tạo ra hợp chất 295. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,01 – 6,57 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 46,7 Hz, 1H), 4,27 – 3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 2,11 – 1,92 (m, 2H), 1,87 – 1,67 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 522 (M+1).

Ví dụ 296: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 296

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert*-butyl ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 104) để tạo ra hợp chất 296. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 4,80 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,41 – 4,25 (m, 1H), 4,22 – 3,91 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,67 (q, J = 9,0, 7,7 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 482 (M+1).

Ví dụ 297: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 297

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 111) để tạo ra hợp chất 297. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,61

(s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 4H), 1,46 (s, 6H). LCMS (ES+) m/z 510 (M+1).

Ví dụ 298: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 298

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 112) để tạo ra hợp chất 298. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 – 7,80 (m, 3H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 4,78 (dd, J = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 1H), 4,20 – 3,89 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 466 (M+1).

Ví dụ 299: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-bromo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 299

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(5-bromo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 129) để tạo ra hợp chất 299. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 11,0, 8,9 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 10,0, 3,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,42 (m, 1H), 4,31 – 3,97 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 512 (M+1).

Ví dụ 300: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit 300

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 113) để tạo ra hợp chất 300. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H),

8,72 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 6,5, 5,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 4,98 – 4,79 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 23,7, 15,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 435 (M+1).

Ví dụ 301: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 301

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 114) để tạo ra hợp chất 301. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 – 8,20 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,35 (m, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 4,13 – 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 302: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 302

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(5-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 115) để tạo ra hợp chất 302. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 10,8, 8,9 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 10,3, 3,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 303: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 303

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-3-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 116) để tạo

ra hợp chất 303. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 4,83 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 50,8, 6,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 466 (M+1).

Ví dụ 304: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((*R*)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 304

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit (R)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 117) để tạo ra hợp chất 304. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 2H), 4,67 – 4,47 (m, 1H), 4,30 – 3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,93 – 1,75 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 496 (M+1).

Ví dụ 305: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((*S*)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 305

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit (S)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 118) để tạo ra hợp chất 305. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 2H), 4,68 – 4,49 (m, 1H), 4,29 – 3,99 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,92 – 1,73 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 496 (M+1).

Ví dụ 306: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 306

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 119) để tạo ra hợp chất 306. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 1H), 4,88 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz,

1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,91 – 1,73 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 307: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-etyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 307

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(5-etyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 120) để tạo ra hợp chất 307. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 4,51 – 4,33 (m, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,71 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 462 (M+1).

Ví dụ 308: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 308

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(3-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 121) để tạo ra hợp chất 308. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 4,88 (dd, J = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,91 – 1,70 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 309: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 309

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-cloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 122) để tạo ra hợp chất 309. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 – 8,27

(m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 4,86 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,34 (m, 1H), 4,27 (ddd, J = 22,1, 15,0, 1,5 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 39,0, 15,0, 3,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 310: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 310

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 123) để tạo ra hợp chất 310. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 11,2, 8,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,86 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 4,29 – 4,16 (m, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 4H), 1,04 – 0,94 (m, 2H), 0,80 – 0,71 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 474 (M+1).

Ví dụ 311: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 311

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 124) để tạo ra hợp chất 311. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 4H), 4,78 (dd, J = 10,9, 3,7 Hz, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 484 (M+1).

Ví dụ 312: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 312

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 126) để tạo ra hợp chất 312. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (s,

1H), 7,18 (dd, J = 10,3, 1,2 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 4,08 – 3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 466 (M+1).

Ví dụ 313: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 313

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(4-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 127) để tạo ra hợp chất 313. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,20 – 3,99 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41 – 3,32 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,90 – 1,67 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 468 (M+1).

Ví dụ 314: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit 314

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 130) để tạo ra hợp chất 314. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,84 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 10,7, 3,8 Hz, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,71 – 1,54 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 315: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 315

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 128) để tạo ra

hợp chất 315. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 10,0, 8,0 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 4,52 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,71 (td, J = 8,5, 7,7, 3,1 Hz, 2H). LCMS (ES+) m/z 448 (M+1).

Ví dụ 316: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 316

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-flo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 131) để tạo ra hợp chất 316. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 4,87 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 448 (M+1).

Ví dụ 317: 5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 317

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 7) để tạo ra hợp chất 317. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,30 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 – 7,26 (m, 5H), 7,02 – 6,56 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 4,20 – 3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,67 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 449 (M+1).

Ví dụ 318: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 318

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010,

20, 1758) để tạo ra hợp chất 318. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 5,02 – 4,81 (m, 2H), 4,24 – 4,09 (m, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,66 (d, J = 13,1 Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z 434 (M+1).

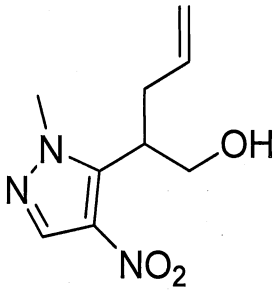
Ví dụ 319: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 319

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3R,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 24), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu US2012/225061) để tạo ra hợp chất 319. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,03 – 4,81 (m, 2H), 4,19 – 3,88 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,65 (d, J = 14,0 Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 320: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenylthiazol-4-carboxamit 320

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-phenylthiazol-4-carboxylic (Ví dụ 6) để tạo ra hợp chất 320. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,50 – 7,34 (m, 4H), 7,01 – 6,59 (m, 1H), 4,83 (dd, J = 10,7, 3,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 3,99 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 3H), 2,04 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,00 – 1,66 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 431 (M+1).

Ví dụ 321: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 321



Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu US2012/225061) để tạo ra hợp chất 321. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 – 9,85 (m, 1H), 8,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 37,2, 14,8, 3,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 322: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 322

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, *20*, 1758) để tạo ra hợp chất 322. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 – 8,44 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 4,20 – 3,99 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,75 (d, J = 9,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 434 (M+1).

Ví dụ 323: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 323

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 19) để tạo ra hợp chất 323. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 3H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,30 (m, 1H), 4,19 – 3,89 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 499 (M+1).

Ví dụ 324: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 324

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 25) để tạo ra hợp chất 324. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 467 (M+1).

Ví dụ 325: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,4-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 325

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,4-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu US2008/76771) để tạo ra hợp chất 325. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,56 – 8,46 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 4,87 (dd, J = 10,4, 3,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,38 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,88 – 1,66 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 452 (M+1).

Ví dụ 326: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit 326

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu *Tetrahedron* 2011, *67*, 267) để tạo ra hợp chất 326. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,70 – 8,65 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,84 – 4,67 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 – 3,47 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 417 (M+1).

Ví dụ 327: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenylthiazol-4-carboxamit 327

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu *J. Med. Chem.* (2005), 48:2584) để tạo ra hợp chất 327. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 3H), 4,88 (dd, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 1H), 4,21 – 4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,91 – 1,70 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 416 (M+1).

Ví dụ 328: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 328

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-6-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 328. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,00 – 6,60 (m, 2H), 4,74 (dd, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 1H), 4,16 – 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,69 (d, J = 9,1 Hz, 2H). LCMS (ES+) m/z 483 (M+1).

Ví dụ 329: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 329

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert*-butyl N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-6-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 329. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,38 (s, 1H), 8,59 – 8,53 (m, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 4,85 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 1H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 433 (M+1).

Ví dụ 330: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 330

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert*-butyl N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-

yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-6-metylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất 330. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 4,74 (dd, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 4,40 – 4,17 (m, 2H), 4,16 – 4,03 (m, 1H), 4,03 – 3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 463 (M+1).

Ví dụ 331: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 331

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert*-butyl N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-flo-6-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 331. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 4,78 – 4,68 (m, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 1H), 4,14 – 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 332: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 332

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert*-butyl N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,3,6-triflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 332. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 3H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 4,79 (dd, J = 10,7, 3,5 Hz, 1H), 4,46 – 4,29 (m, 2H), 4,24 – 4,11 (m, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 485 (M+1).

Ví dụ 333: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit 333

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert*-butyl N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của

axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 2-(xyclopent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan để tạo ra hợp chất 333. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,20 – 6,15 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 421 (M+1).

Ví dụ 334: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopentylthiazol-4-carboxamit 334

Bổ sung paladi trên cacbon 10% vào dung dịch của 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit (Ví dụ 333) trong metanol, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro qua đêm. Sau khi lọc và được cô trong môi trường chân không, tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,48 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 4,11 – 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 3H), 1,88 – 1,52 (m, 11H). LCMS (ES+) m/z 423 (M+1).

Ví dụ 335: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 335

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-(diflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 335. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (s, 1H), 8,09 – 7,80 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 4,75 (dd, J = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 4,04 – 3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,74 – 1,58 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 481 (M+1).

Ví dụ 336: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flo-2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 336

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của

axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-flo-2-(triflometyl)phenyl)boronic để tạo ra hợp chất 336. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 3,91 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,73 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 517 (M+1).

Ví dụ 337: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-cloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 337

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2-cloro-3-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 337. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 4,82 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,66 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 483 (M+1).

Ví dụ 338: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-cloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit 338

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* N-[2-bromo-4-[[5-[(2S,5R,6S)-5-(tert-butoxycacbonylamino)-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]carbamoyl]thiazol-5-yl]carbamat (Hợp chất trung gian 95), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-cloro-2-flophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 338. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,47 – 8,06 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 4,58 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,89 – 1,60 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 483 (M+1).

Ví dụ 339: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 339

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flooxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 99), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng 2-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (US2012/225062) để tạo ra hợp chất 339. 1H NMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 4,82-4,79 (m, 5H), 4,37-3,93 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,07-1,67 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 538 (M+1).

Ví dụ 340: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 340

Theo quy trình của Ví dụ 111 bắt đầu từ *tert-butyl* ((3S,4R,7S)-3-flo-7-(1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-yl)oxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 80), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 151) để tạo ra hợp chất 340. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 5,21-5,16 (m, 2H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,63-4,45 (m, 3H), 4,05-3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 526 (M+1).

Ví dụ 341: *N*-(5-((2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 341

Theo quy trình của Ví dụ 111 (không cần có bước khử nitro) bắt đầu từ tert-butyl ((2R*,3S*,4R*,6R*)-6-(4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-hydroxy-2,3-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 152), và thay axit 5-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (xem tài liệu US2012/225061), và tách các chất đồng phân đối ảnh trước khi loại bảo vệ Boc (SFC; Chiralpak IC) để tạo ra hợp chất 341. Chú ý rằng: hóa học lập thể tuyệt đối là tùy ý. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,82-4,79 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47-3,45 (d, 1H), 2,99-2,98 (s, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 4H), 1,50-1,10 (m, 3H), 1,09 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 342: *N*-(5-((2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 342

Cũng theo quy trình của Ví dụ 341 để tạo ra hợp chất 342 (hóa học lập thể tuyệt đối là tùy ý). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,82-4,79 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,47-3,45 (d, 1H), 2,96-2,95 (s, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,54-1,52(m, 3H), 1,02 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 343: *N*-(5-((2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit 343

Theo quy trình của Ví dụ 341, thay axit 2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinic (xem tài liệu US2012/225061), và tách các chất đồng phân đối ảnh trước khi loại bảo vệ Boc (SFC; Chiralpak IC) để tạo ra hợp chất 343. Chú ý rằng: hóa học lập thể tuyệt đối là tùy ý. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,10 (s, 1H), 8,43-8,40 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 1H), 3,79-3,78 (m, 3H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 4H), 0,94-0,93 (m, 3H), 0,79 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 476 (M+1).

Ví dụ 344: *N*-(5-((2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit 344

Cũng theo quy trình của Ví dụ 343 để tạo ra hợp chất 344 (hóa học lập thể tuyệt đối là tùy ý). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (s, 1H), 8,42-8,40 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,78-4,76 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 4H), 0,94-0,93 (m, 3H), 0,80 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 476 (M+1).

Ví dụ 345: 5-amino-*N*-(5-((2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 345

Theo quy trình của Ví dụ 341, thay axit 2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic bằng axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxylic (Ví dụ 8) và tách các chất đồng phân đối ảnh trước khi loại bảo vệ Boc (SFC; Chiralpak AD-H) để tạo ra hợp chất 345. Chú ý rằng: hóa học lập thể tuyệt đối là tùy ý. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,74-2,72 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,02 (d, J = 7Hz, 3H), 0,80 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 346: 5-amino-*N*-(5-((2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 346

Cũng theo quy trình của Ví dụ 345 để tạo ra hợp chất 346 (hóa học lập thể tuyệt đối là tùy ý). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,74-2,72 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,02 (d, J = 7Hz, 3H), 0,80 (s, 3H). LCMS (ES+) m/z 479 (M+1).

Ví dụ 347: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 347

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ tert-butyl ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 102), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (2,6-diflophenyl)boronic để tạo ra hợp chất 347. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 464 (M+1).

Ví dụ 348: *N*-(5-((2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit 348

Theo quy trình của Ví dụ 101 bắt đầu từ tert-butyl ((3S,4R,7S)-7-(4-(2-bromothiazol-4-carboxamido)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-metoxyoxepan-4-yl)carbamat (Hợp chất trung gian 102), và thay pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic bằng axit (3-metylpyridin-2-yl)boronic để tạo ra hợp chất 348. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,67 (s, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 443 (M+1).

Ví dụ 349: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-cloro-5-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit 349

Hợp chất được điều chế 349 theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (s, 2H). LCMS (ES+) m/z 469,1 (M+1).

Ví dụ 350: N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 350

Hợp chất 350 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,79 (bs, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 450,1 (M+1)

Ví dụ 351: N-(5-((2R,5S,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 351

Hợp chất 351 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,71 (bs, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 450,1 (M+1)

Ví dụ 352: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 352

Hợp chất 352 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,73-7,34 (m, 4H), 4,82-4,79 (d, 2H), 3,84-3,75 (m, 6H), 2,81-2,77 (s, 1H), 2,05-1,51 (m, 6H). LCMS (ES+) m/z 450,1 (M+1)

Ví dụ 353: N-(5-((2R,5S,6R)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 353

Hợp chất 353 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,74-7,34 (m, 4H), 4,82-4,74 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 6H), 2,80-2,76 (s, 1H), 2,05-1,48 (m, 6H). LCMS (ES+) m/z 450,1 (M+1)

Ví dụ 354: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(dimetylcarbamoyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 354

Hợp chất 354 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,59-4,55(m, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 2H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 523,2 (M+1)

Ví dụ 355: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit 355

Hợp chất 355 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,04 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8Hz, 2H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 3,2Hz, 10,4Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 6,4Hz, 4Hz, 1H), 3,76 (s, 3H),3,74-3,72 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,90 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,85 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 2H),1,65-1,57(m, 2H). LCMS (ES+) m/z 478,1 (M+1)

Ví dụ 356: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 356

Hợp chất 356 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H),7,72(s, 1H), 7,43-7,39 (m,1H), 7,18-7,15 (m,1H) 4,83 – 4,81 (dd, J = 8,0, 2,8Hz, 1H),, 4,44 – 4,33 (dm,, J = 38,8 Hz, 1H), 4,22 – 3,95 (m, 2H), 3,87(s, 3H), 3,83(s,3H), 3,25-3,19 (m,1H), 2,13 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,66 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 464,1 (M+1)

Ví dụ 357: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 357

Hợp chất 357 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,65 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,68 (d, J=9,0Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,63-4,41 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,10 – 2,07 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 446,2 (M+1)

Ví dụ 358: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 358

Hợp chất 358 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,75 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 4,70 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,28 (m, 2H), 3,97 (ddd, J = 33,0, 14,6, 4,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (dt, J = 17,0, 8,6 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 10,9, 6,4 Hz, 3H), 1,99 – 1,64 (m, 4H), 1,35 – 0,98 (m, 2H), 0,92 – 0,68 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 492,2 (M+1)

Ví dụ 359: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-cloro-2-flophenyl)-5-flopicolinamit 359

Hợp chất 359 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,34-3,93 (m,

3H), 3,76 (s, 3H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 480,1 (M+1)

Ví dụ 360: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflo-3-metylsulfonyl-phenyl)thiazol-4-carboxamit 360

Hợp chất 360 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,09 (ddd, J = 9,2, 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,72 – 1,64 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 530,11 (M+1)

Ví dụ 361: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flo-3-metyl-phenyl)thiazol-4-carboxamit 361

Hợp chất 361 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 4,60 – 4,37 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 22,4, 14,9 Hz, 1H), 4,20 – 3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,39 – 3,29 (m, 1H), 2,36 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,91 – 1,68 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 448,2 (M+1)

Ví dụ 362: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 362

Hợp chất 362 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,64- 4,55 (m, 3H), 4,20-3,97 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,55 (s, 2H). LCMS (ES+) m/z 464,1 (M+1)

Ví dụ 363: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit 363

Hợp chất 363 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,07 – 6,86 (m, 2H), 4,66 – 4,53 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 3,97 (ddd, *J* = 32,6, 14,6, 4,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (dt, *J* = 18,0, 9,0 Hz, 1H), 2,19 – 2,00 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 2H), 0,73 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H). LCMS (ES+) m/z 492,2 (M+1)

Ví dụ 364: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,4,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit 364

Hợp chất 364 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 – 7,45(t, J=7,2 Hz, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,21 – 3,19 (m, 1H), 2,07 – 2,03 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 470,1 (M+1)

Ví dụ 365: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-4-((S)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 365

Hợp chất 365 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 – 8,18 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,58 – 4,41 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 1H), 4,18 – 4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 5H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 496,2 (M+1). Chú ý rằng: hóa học lập thể benzylic hydroxyl được gán tùy ý.

Ví dụ 366: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-4-((R)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 366

Hợp chất 366 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 5,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 5H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) m/z 496,2 (M+1). Chú ý rằng: hóa học lập thể benzylic hydroxyl được gán tùy ý.

Ví dụ 367: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-isobutyrylphenyl)thiazol-4-carboxamit 367

Hợp chất 367 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 8,39(s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,61-4,33(m, 3H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51-3,44 (s, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,85 – 1,85 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,26 (d, J=7,0Hz, 6H). LCMS (ES+) m/z 522,2 (M+1)

Ví dụ 368: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit 368

Hợp chất 368 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,13(s, 1H), 8,65(s, 1H), 7,95(s, 1H), 7,44-7,41(m, 1H), 7,33-7,30(m, 1H), 5,11(t, 1H), 3,91(s, 3H), 3,86-3,83(m, 1H), 3,78-3,74(m, 1H), 3,21(s, 3H), 3,43-3,41(m, 1H), 3,30-3,29(m, 1H), 3,02(s, 3H), 2,46-2,41(m, 1H), 1,71-1,52(m, 5H). LCMS (ES+) m/z 494,2 (M+1)

Ví dụ 369: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flo-6-metyl-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxamit 369

Hợp chất 369 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,75 – 9,64 (s, 1H), 7,80 – 7,75 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 4,82 – 4,74 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,86 (ddd, J = 37,7, 15,0, 3,4 Hz, 1H), 3,79 – 3,74 (s, 3H), 3,23 – 3,07 (m, 1H), 2,88 – 2,83 (s, 3H), 2,43 – 2,39 (s, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,91 – 1,75 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,73 – 1,62 (s, 2H). LCMS (ES+) m/z 462,2 (M+1)

Ví dụ 370: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxamit 370

Hợp chất 370 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,91 – 9,85 (s, 1H), 7,88 – 7,83 (s, 1H), 7,67 – 7,57 (tt, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 4,85 – 4,78 (dd, J = 10,7, 3,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,31 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 1H), 4,10 – 3,93 (ddd, J = 37,0, 14,9, 3,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,72 (s, 3H), 3,35 – 3,23 (m, 1H), 2,88 – 2,83 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 3H). LCMS (ES+) m/z 466,2 (M+1)

Ví dụ 371: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((S)-tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 371

Hợp chất 371 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,71 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 3H), 4,14-3,98 (m, 3 H), 3,88 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,12-1,80 (m, 7H), 1,27-1,23 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 522,2 (M+1). Chú ý: hóa học lập thể benzylic THF được gán tùy ý.

Ví dụ 372: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit 372

Hợp chất 372 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81(s, 1H), 4,84 – 4,81 (dd, J =

8,4, 3,2, 1H),, 4,46 – 4,33(dm, J = 44,0 Hz, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,14 (m,1H), 2,33 (s,3H), 2,23 (s,3H), 2,10 – 2,06 (m,1H), 1,91– 1,62 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 434,2 (M+1)

Ví dụ 373: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(6,6-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit 373

Hợp chất 373 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,83 (dd, *J*=4,0, 11,0Hz, 1H), 4,44-4,18 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 4H), 1,58-1,57 (m, 2H), 1,01 (s, 6H). LCMS (ES+) m/z 488,2 (M+1)

Ví dụ 374: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit 374

Hợp chất 374 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,44-4,01 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,87- 1,76 (m, 4H), 1,30 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z 460,2 (M+1)

Ví dụ 375: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-cloro-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit 375

Hợp chất 375 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,24 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,86 – 4,84 (m, 1H), 4,29 – 4,16 (m, 1H), 4,05 -3,88 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,08 – 3,02 (m, 1H), 2,09 – 2,05 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 498,1 (M+1)

Ví dụ 376: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(dimetylcarbamoyl)-2,6-diflo-phenyl]thiazol-4-carboxamit 376

Hợp chất 376 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 – 9,84 (s, 1H), 8,69 – 8,63 (s, 1H), 7,81 – 7,77 (s, 1H), 7,70 – 7,60 (td, J = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,87 – 4,78 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 4,59 – 4,37 (dd, J = 51,8, 6,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 1H), 4,13 – 3,94 (ddd, J = 37,2, 15,0, 3,5 Hz, 1H), 3,85 – 3,74 (s, 3H), 3,06 – 2,99 (s, 3H), 2,94 – 2,86 (s, 3H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,95 – 1,67 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 523,2 (M+1)

Ví dụ 377: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(diflometyl)-2,6-diflo-phenyl]thiazol-4-carboxamit 377

Hợp chất 377 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 – 9,92 (s, 1H), 8,69 – 8,66 (s, 1H), 7,95 – 7,85 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,80 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (dd, J = 17,7, 8,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,13 (m, 1H), 4,89 – 4,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,54 – 4,34 (d, J = 49,6 Hz, 1H), 4,32 – 3,92 (m, 2H), 3,82 – 3,76 (s, 3H), 2,15 – 2,01 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,93 – 1,65 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 502,1 (M+1)

Ví dụ 378: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(diflometyl)-2-flo-6-metoxy-phenyl]thiazol-4-carboxamit 378

Hợp chất 378 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 – 9,88 (s, 1H), 8,61 – 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,70 (s, 1H), 7,37 – 6,90 (m, 4H), 4,90 – 4,66 (m, 2H), 4,42 – 4,27 (dd, J = 23,5, 14,9 Hz, 1H), 4,22 – 4,03 (dd, J = 37,7, 15,6 Hz, 1H), 4,02 – 3,96 (s, 3H), 3,83 – 3,78 (s, 3H), 3,64 – 3,49 (s, 1H), 2,22 – 2,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,00 – 1,75 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 514,1 (M+1)

Ví dụ 379: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit 379

Hợp chất 379 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 1H), 4,19 – 3,95 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,39 – 3,25 (m, 1H), 2,50 (ddd, J = 23,7, 3,8, 1,9 Hz, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 4H). LCMS (ES+) m/z 406,2 (M+1)

Ví dụ 380: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit 380

Hợp chất 380 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,71 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 3H), 4,14-3,98 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,11-1,73 (m, 8H), 1,28-1,26 (m, 1H). LCMS (ES+) m/z 522,2 (M+1). Chú ý rằng: hóa học lập thể benzylic THF được gán tùy ý.

Ví dụ 381: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit 381

Hợp chất 381 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,64 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48-3,47 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,90-1,89 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 1,59 (s, 2H). LCMS (ES+) m/z 456,1 (M+1)

Ví dụ 382: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[2-flo-6-(hydroxymetyl)phenyl]thiazol-4-carboxamit 382

Hợp chất 382 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 4,79 (dd, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 49,4, 6,9 Hz, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,26 – 3,19 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 2H). LCMS (ES+) m/z 464,2 (M+1)

Ví dụ 383: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-pyridyl)thiazol-4-carboxamit 383

Hợp chất 383 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. LCMS (ES+) m/z 417,1 (M+1)

Ví dụ 384: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-isopropoxy-3-pyridyl)thiazol-4-carboxamit 384

Hợp chất 384 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,91 – 9,87 (s, 1H), 8,85 – 8,77 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,48 – 8,45 (s, 1H), 8,36 – 8,30 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 – 7,87 (s, 1H), 7,20 – 7,13 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 5,57 – 5,49 (m, 1H), 4,91 – 4,83 (dd, *J* = 10,5, 3,6 Hz, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 1H), 4,39 – 4,25 (dd, *J* = 22,6, 15,0 Hz, 1H), 4,19 – 4,00 (ddd, *J* = 39,7, 15,1, 3,4 Hz, 1H), 3,80 – 3,76 (s, 3H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,92 – 1,67 (m, 3H), 1,51 – 1,42 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H). LCMS (ES+) m/z 475,2 (M+1)

Ví dụ 385: N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]thiazol-4-carboxamit 385

Hợp chất 385 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. LCMS (ES+) m/z 460,2 (M+1)

Ví dụ 386: 2-(6-axetamido-3-pyridyl)-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit 386

Hợp chất 386 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. LCMS (ES+) m/z 474,2 (M+1)

Ví dụ 387: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit 387

Hợp chất 387 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 9,73 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,51 (d, J=5,6 Hz,1H), 7,38(d, J=4,8 Hz,1H), 4,48-4,67 (m, 3H), 3,90 – 4,01 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,10-2,14 (m, 2H), 1,83-1,89. LCMS (ES+) m/z 465,1 (M+1)

Ví dụ 388: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit 388

Hợp chất 388 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,56(s, 1H), 8,17(s,1H) 7,89-7,93(d, 2H), 6,71-6,72 (t, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 4,00-4,56 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,36-2,36 (s, 1H), 2,08-2,12 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 5H). LCMS (ES+) m/z 406,1 (M+1)

Ví dụ 389: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit 389

Hợp chất 389 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36(s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,82 (dd, J=10,5, 6,5Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,24-3,09 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,72-1,65 (m, 6H). LCMS (ES+) m/z 460,2 (M+1)

Ví dụ 390: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)thiazol-4-carboxamit 390

Hợp chất 390 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69(s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,8 (dd, J=10,0, 6,5Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,33 (dd, J=22,5, 7,0Hz, 1H), 4,13-4,01(m, 1), 3,77 (s, 3H), 3,28-3,27 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 8H). LCMS (ES+) m/z 460,2 (M+1)

Ví dụ 391: N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5,7-diflo-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)thiazol-4-carboxamit 391

Hợp chất 391 được điều chế theo quy trình của Ví dụ 101. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31-7,29 (d, J=7,2Hz, 1H), 4,87

– 4,71 (m, 4H),, 4,33 – 4,11 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,55 (m,1H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,16 – 2,14 (m, 1H), 1,96 – 1,73(m, 5H). LCMS (ES+) m/z 494,1 (M+1)

Ví dụ 901: Hoạt tính liên kết Pim kinaza

Enzym PIM-1, -2, và -3 được tạo ra dưới dạng các protein dung hợp được biểu hiện trong vi khuẩn và tinh chế bằng sắc ký cột IMAC (Sun, X., Chiu, J.F., và He, Q.Y. (2005) Expert Rev. Proteomics, 2:649-657). Chất nền peptit đặc hiệu với Pim được dán nhãn huỳnh quang, được tổng hợp tùy ý theo American Peptide Company (Sunnyvale, CA). Chất đệm phản ứng chứa HEPES 10mM, pH 7,2, $mgCl_2$ 10mM, Tween 20 0,01%, DTT 2mM. Chất đệm kết thúc chứa HEPES 190mM, pH 7,2, Brij-35 0,015%, chất phản ứng phủ 3 0,2% (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), EDTA 20mM. Chất đệm tách chứa HEPES 100mM, pH 7,2, Brij-35 0,015%, chất phản ứng phủ 3 0,1%, chất phản ứng phủ 8 theo tỷ lệ 1:200 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), EDTA 10mM và DMSO 5%.

Các phản ứng PIM được thực hiện trong thể tích nồng độ cuối cùng là 10µL trong mỗi lỗ trong đĩa có 384 lỗ. Phản ứng enzyme chuẩn, bắt đầu bằng cách bổ sung 5µL 2X ATP và bổ sung hợp chất thử nghiệm vào 5µL enzym 2X và FAM-peptit, chứa PIM1 20pM, PIM2 50pM, hoặc PIM3 55pM, FAM-peptit 1µM, và ATP 10µM, trong chất đệm phản ứng. Sau 90 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng phosphoryl hóa được dừng bằng cách bổ sung 10µL chất đệm kết thúc. Tách sản phẩm và chất nền trong từng phản ứng độc lập được tách ra trên chip vi chất lưu 12-lỗ hút (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) hoạt động trên Caliper LC3000® (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Việc tách sản phẩm và chất nền được tối ưu hóa bằng cách chọn điện áp và áp suất bằng cách sử dụng phần mềm tối ưu hóa Caliper (Hopkinton, MA). Các điều kiện tách được sử dụng: điện áp cuối nguồn bằng –500V, điện áp đầu nguồn bằng –2150V, và áp suất sàng là -1,2psi. Sản phẩm và chất nền huỳnh quang được kích thích ở 488nm và được phát hiện ra ở 530nm. Sự chuyển hóa chất nền được tính từ điện di đồ bằng cách sử dụng phần mềm phân tích HTS Well Analyzer (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Các trị số Ki đối bằng hợp chất thử nghiệm được tính. Xem Bảng 1 đối với PIM1 LC3K Ki tiêu biểu ở các trị số micromol của hợp chất được lấy làm ví dụ minh họa.

Ví dụ 902: Thử nghiệm độ hiệu nghiệm khả năng tăng sinh tế bào *in vitro*

Dòng gốc BaF3 thu được từ nguồn DSMZ. Các dòng BaF3 được gây nhiễm bằng PIM1 hoặc PIM2 được tạo ra. IL-3 ở chuột được mua từ của R&D Systems. G418 mua được từ nhà cung cấp của Clontech. Môi trường dùng cho dòng gốc BaF3 chứa RPMI, FBS 10%, L-Glutamin 2mM, mIL-3 2ng/mL. Môi trường dùng cho dòng BaF3 PIM1 & 2 chứa RPMI, FBS 10%, L-Glutamin 2mM, 250µg/mL. Môi trường đối với MM1.S (tế bào đa u tủy) chứa RPMI, FBS 10%, L-Glutamin 2mM.

BaF3, dòng tế bào pro-B phụ thuộc interleukin-3 của chuột, các tế bào gốc, các tế bào BaF3 PIM1, các tế bào BaF3 PIM2, và các tế bào MM1.S (bệnh đa u tủy) được gieo lần lượt ở mức 2k/lỗ, 5k/lỗ, 5k/lỗ, và 10k/lỗ, trong đĩa có 384 lỗ, với mật độ 45µL/lỗ. Hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào ở 5 µL/lỗ. Tế bào BaF3 (gốc và được gây nhiễm) được ủ qua đêm, trong khi các tế bào MM1.S được ủ trong 72 giờ ở nhiệt độ 37°C, CO_2 5%. Chất phản ứng CELL TITER GLO® (Promega) được bổ sung ở 50µL/lỗ, các đĩa được ủ trong 30 phút, và đọc sự phát quang của chúng trên máy phân tích HT. Các trị số IC_{50}/EC_{50} đối bằng hợp chất thử nghiệm được tính.

Hợp chất tiêu biểu theo sáng chế được thử nghiệm là như được mô tả trên đây và được phát hiện ra là có Ki/IC_{50}/EC_{50} µM (micromol) như được thể hiện trong Bảng 2a, 2b, và 2c dưới đây.

Bảng 2a.

Số	Sự tăng sinh của BaF3 IL3 (IC50) µM (micromol)	Sự tăng sinh của BaF3 PIM1 (IC50) µM (micromol)	Sự tăng sinh của MM1S ATP (EC50) µM (micromol)
109	8,3	0,115	9,2
110	9,4	0,0448	2,4
112	6,9	2,1	8,5
115	3,4	0,0192	0,0718
117	3	0,0307	0,122
121	3,5	0,0136	0,0119
126	25	0,0252	0,0217
129	6,9	0,0247	0,109

131	6,8	1,5	10
135	12,7	2,5	4,3
148	25	1,6	7,7

Bảng 2b.

Số	Sự tăng sinh của BaF3 IL3 (IC50) μM (micromol)	Sự tăng sinh của BaF3 PIM1 (IC50) μM (micromol)	Sự tăng sinh của MM1S ATP (EC50) μM (micromol)
286	11,3	0,947	12,6
316	9,3	0,126	0,686
317	7,9	0,0152	0,0345
319	7,8	0,129	0,875
320	>25	0,0244	0,187
321	4,4+	0,0506	0,385
322	6,3+	0,113	1,5
323	>25	0,186	10
324	>25	0,0453	0,116
325	6,3	0,142	0,735
326	12,4	0,132	0,436
327	16,8	0,176	0,648
328	12,5	0,0214	1,5
329	2,4	0,348	1,7
339	>25	0,0522	1,9

340	20,7	0,0517	>6,2
341	>25	0,0968	6,9
342	10,0	12,7	21,6
343	12,8	0,342	0,781
344	14	9	9,8
345	>25	6,8	>25
346	>25	0,517	4,3
347	5	0,157	3,3
348	10,5	0,359	1

Bảng 2c

Số	Sự tăng sinh của BaF3+IL3 (IC50) μM (micromol)	Sự tăng sinh của BaF3_PIM1 (IC50) μM (micromol)	Sự tăng sinh của MM1S ATP (EC50) μM (micromol)
351	9,9	0,621	0,52
354	7,3	3,4	5,1
355	3,9	0,0535	1,6
356	6,5	0,108	1,4
358	4,1	0,0682	0,938
359	11,6	0,262	5,8
360	16,5	15,2	9,4
361	2,8	0,25	0,452
362	3,1	0,0507	0,336
363	4,5	0,294	0,937
364	20,2	0,208	1,1

365	15,9	0,408	0,348
366	10,3	0,302	1,7
367	24	0,245	5,4
368	1,9	0,1	2,4
370	6,4	0,675	1,8
371	>25	0,151	4,4
372	20,5	0,602	1,6
373	8,6	0,101	3,4
374	13,1	0,246	1,4
374	10,9	0,0709	4,1
377	9,9	0,0686	4,2
379	>25	0,98	2,9
380	12,2	0,0372	1,7
381	5,8	0,0794	0,64
383	20,8	0,823	5,7
384	7,2	5,6	4,4
385	12	0,118	1,2
387	8,2	3,2	2

Ví dụ 903: Thử nghiệm hERG

Thử nghiệm hERG (2-pt) được thực hiện như sau:

Độ công hiệu *in vitro* đối với sự ức chế dòng kênh kali hERG (gen liên quan đến *Ether-à-go-go-* của người) bằng cách chọn hợp chất theo sáng chế được đánh giá theo quy trình chuẩn ở điểm nghiên cứu (ChanTest, Cleveland, OH). Tóm lại là, các tế bào HEK-293 biểu hiện hERG (n=2/nồng độ) ở 1 và 10mM trong hệ PatchXpress 7000A tự động (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) trong 5 phút sau khi bổ sung vật phẩm thử nghiệm. Dữ liệu của thử nghiệm hERG (2-pt) được biểu hiện dưới dạng phần trăm dòng lớn nhất.

Thử nghiệm hERG (IC_{50}) được thực hiện như sau:

Độ công hiệu *in vitro* đối với sự ức chế dòng kênh kali hERG được đánh giá theo quy trình chuẩn điểm nghiên cứu (ChanTest, Cleveland, OH). Tóm lại là, xác định sự ức chế hERG (% tối đa) được xác định trong các tế bào HEK-293 biểu hiện hERG (n=2 /nồng độ) bằng cách sử dụng hệ PatchXpress 7000A tự động (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) trong 5 phút sau khi bổ sung vật phẩm thử nghiệm. Các trị số IC50 được tính dựa trên sự ức chế hERG ở các nồng độ của vật phẩm thử nghiệm là 0,01, 0,1, 1, 10, 30, và 100μM.

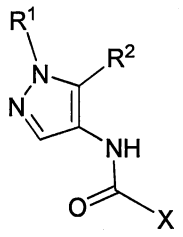
Các trị số IC_{50} và IC_{20} của hERG của một số hợp chất theo sáng chế được xác định và được so sánh với hợp chất, 5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-floazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit, hợp chất số 139, từ một loạt chất ức chế PIM trong đó R^2 tương ứng là heteroxyclyl được kết hợp với N hoặc gốc carboxyclyl được kết hợp với C (US 2013/0079321). Các trị số $IC_{50/20}$ đối bằng hợp chất số 139 này theo US 2013/0079321 lần lượt là 2,7 và 0,7 micromol (μM). Ngược lại, các trị số $IC_{50/20}$ đối bằng hợp chất số 154, 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*R*)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit, từ Bảng 1b theo sáng chế lần lượt là 9,1 và 1,6 micromol. Trị số $IC_{50/20}$ đối bằng hợp chất số 177, 5-amino-*N*-[5-[(2*S*,5*R*,6*S*)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit từ bảng 1b theo sáng chế lần lượt là 16 và 3,9 micromol. Dữ liệu hERG này chỉ ra rằng các hợp chất theo sáng chế làm giảm độ nhạy đối với sự kéo dài QTc. Khoảng thời gian QTc kéo dài quá lâu có thể dẫn đến chứng rối loạn nhịp tâm thất nghiêm trọng và đột tử (De Bruin, M.L và đồng tác giả (2005) European Heart Journal, 26:590-597; Redfern, W.S. et al. (2003) Cardiovascular Research, 58:32-45).

Thuật ngữ "bao gồm", "gồm", "chứa", "có chứa" khi được sử dụng trong mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ dưới đây nhằm chỉ rõ sự có mặt của các dấu hiệu, có số nguyên, thành phần, hoặc các bước, mà chúng không loại trừ sự có mặt hoặc bổ sung một hoặc nhiều dấu hiệu, các số nguyên, các thành phần, các bước, hoặc các nhóm của chúng.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm hiểu rõ sáng chế, các phần mô tả và ví dụ không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ công thức 1:

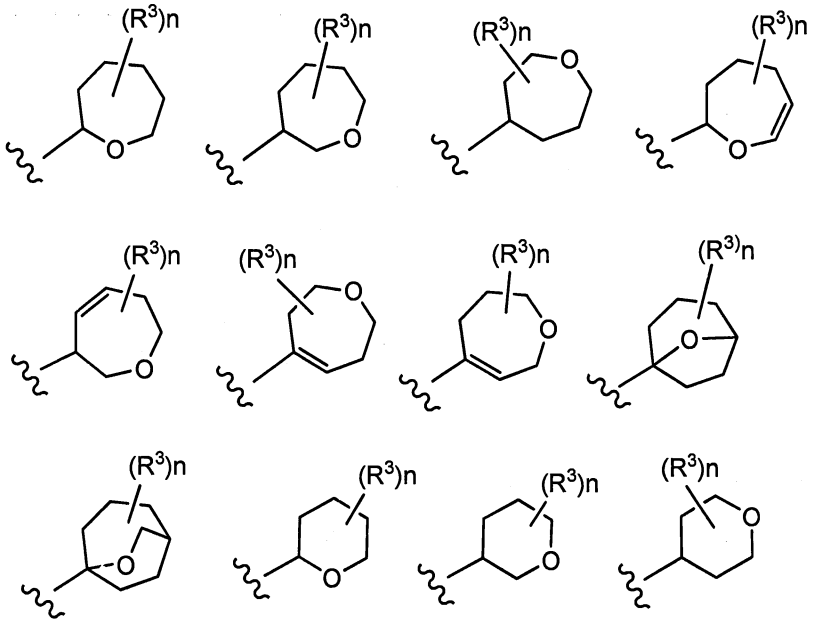


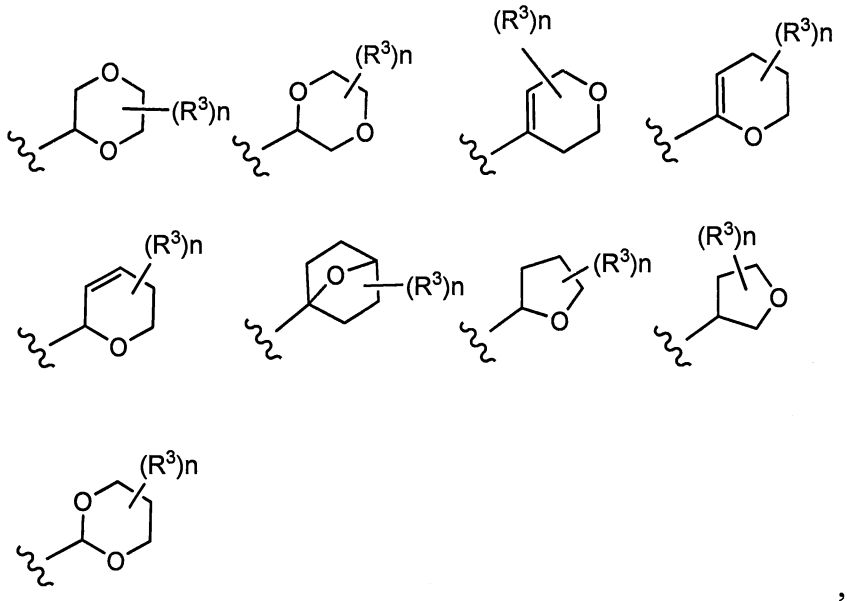
I

và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các các chất hỗ biến, hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ H, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkynyl, C_6-C_{20} aryl, C_3-C_{12} carboxyclyl, C_2-C_{20} heteroxyclyl, C_1-C_{20}heteroaryl, và -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_2-C_{20} heteroxyclyl);

R^2 được chọn từ hợp chất có công thức cấu tạo :





trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn;

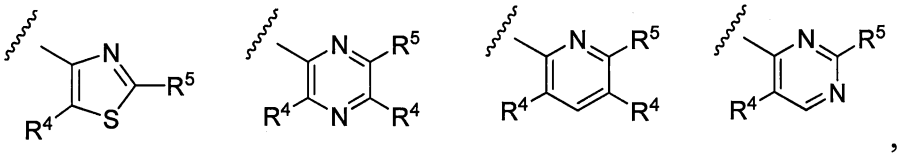
R^3 độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH{=}CH_2$, $-CH{=}C(CH_3)_2$, $=CH_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$,-$C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, -CN, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COCH_2NH_2$, $-CO_2CH_3$,-$CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$,$-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CHF_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$,-$NHC(O)OCH_2Cl_3$, $-NHC(O)OC_6H_5$,$-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, =O, -OH, $-OCH_3$,$-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$,$-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_{35}$-$S(O)_2CH_{35}$ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidinyl, azepanyl, oxetanyl, oxetan-3-ylmetylamino, (3-metyloxetan-3-yl)metylamino, pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, (piperidin-4-yl)etyl), pyranyl, (piperidin-4-ylmetyl), morpholinometyl, và morpholino;

hoặc trong đó hai cặp nhóm R^3 tạo ra vòng spiro được chọn từ vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyrolidinyl, azetidinyl, azepanyl, oxetanyl, pyrolidinyl, piperazinyl, hoặc vòng piperidinyl, trong đó vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ -F, -OH, =O, $-CH_3$, $-NH_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, và $-CF_3$;

hoặc trong đó hai nhóm R^3 kề nhau tạo ra vòng ngưng tụ heteroxyclyl có năm hoặc sáu cạnh, trong đó vòng ngưng tụ heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ -F, -OH, =O, $-CH_3$, $-NH_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$,$-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, và $-CF_3$;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

X được chọn từ hợp chất có công thức cấu tạo :



trong đó đường lượn sóng chỉ điểm gắn;

R^4 độc lập là H, F, $-CH_3$, hoặc $-NH_2$; và

R^5 được chọn từ H, Cl, Br, C_1-C_{12} alkyl, -O-(C_1-C_{12} alkyl), -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_3-C_{12} carboxyclyl), -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_2-C_{20}heteroxyclyl), -(C_2-C_8 alkenylen)-(C_3-C_{12} carboxyclyl), -(C_2-C_8alkenylen)-(C_2-C_{20} heteroxyclyl), C_6-C_{20} aryl, -(C_6-C_{20} arylen)-(C_2-C_{20} heteroxyclyl), -(C_6-C_{20} arylen)-(C_6-C_{20} arylen), -(C_6-C_{20}arylen)-(C_1-C_{12} alkylen)-(C_2-C_{20} heteroxyclyl), -(C_6-C_{20} arylen)-O-(C_2-C_{20} heteroxyclyl), -(C_6-C_{20} arylen)-O-(C_1-C_{12} alkyl), C_3-C_{12}carboxyclyl, C_2-C_{20} heteroxyclyl, C_1-C_{20} heteroaryl, -(C_1-C_{20}heteroaryl)-(C_2-C_{20} heteroxyclyl), và -(C_1-C_{20} heteroaryl)-(C_1-C_{12}alkyl); trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-C(CH_2OH)_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, -CN, $-CF_3$,$-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NO_2$, $-NH_2$,$-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, =O, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, azetidinyl, azepanyl, oxetanyl, phenyl, pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, (piperidin-4-yl)etyl), pyranyl, (piperidin-4-ylmetyl), morpholinometyl, và morpholino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là H.

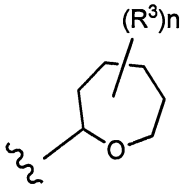
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là C_1-C_{12} alkyl hoặc C_3-C_{12}carboxyclyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^1 được chọn từ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CHF_2$, và $-CH_2CF_3$.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_2-C_{20}heteroxyclyl).

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^1 là oxetan-3-ylmetyl.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^2 có công thức cấu tạo:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 độc lập được chọn từ F, Cl, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CHF_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-CH_2NHCH_3$, và $-OCH_3$; và n bằng 1, 2, hoặc 3.

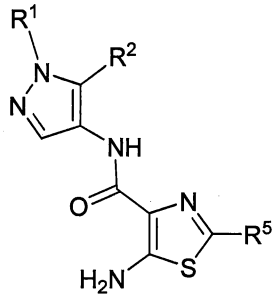
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là $-NH_2$.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là H.

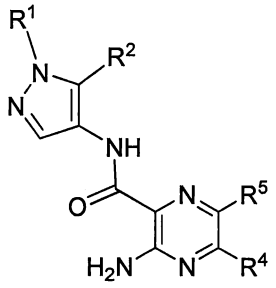
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là C_6-C_{20} aryl.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^5 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều F.

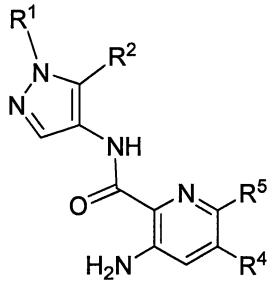
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ hợp chất có công thức cấu tạo Ia-Id:



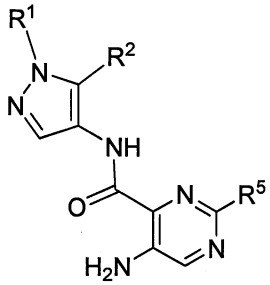
Ia



Ib

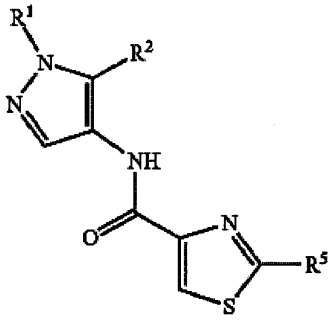


Ic



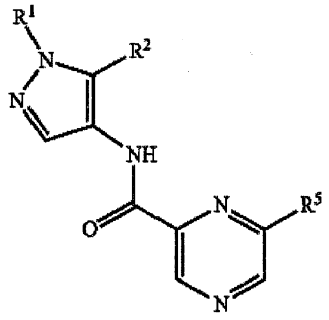
Id.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ hợp chất có công thức cấu tạo Ie-Ih:

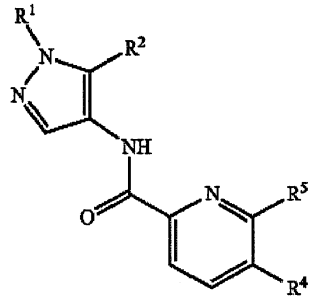


Ie

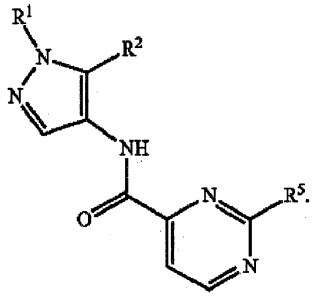
If



Ig



Ih



15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-metoxytetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(1-metyl-5-tetrahydropyran-2-yl-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(3-flo-2-pyridyl)-N-[5-(2-metoxytetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((1S,4S,5S)-4-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(2-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2R,7R)-5-hydroxy-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(2-hydroxy-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((5R,6S)-5,6-dihydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-etyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((1S,4S,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((1S,4R,5S)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((1R,4S,5R)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((1R,4R,5R)-4-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,5R,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,5S,7R)-5-amino-7-metyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((5S,6S)-6-amino-5-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(5-amino-6-flo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,7R)-5-amino-7-etyloxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((5S,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((4S,5S)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((5S,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(6-amino-4,4-diflo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-(5-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(5-amino-4-flo-oxepan-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,4R,5R)-5-amino-4-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,4S,5S)-5-amino-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,4S,5S)-5-amino-4-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[1-(aminometyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-(5-amino-4-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((4R,5R)-4-amino-5-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(4-amino-5-hydroxy-3,5-dimetyl-tetrahydropyran-2-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[6-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2S,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-(6-aminooxepan-3-yl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-(5-((2R,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R)-5-amino-4-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,5S)-5-amino-4-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,5S,6S)-6-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit; và

5-amino-N-[5-[5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit,

hoặc muối dược dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

Amino-N-[5-[4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,4S)-4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,4R)-4-aminotetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[2-amino-8-oxabixyclo[3.2.1]octan-5-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-[(2R,5R)5-etyl-5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-[(2S,5S)5-etyl-5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-[5-(hydroxymetyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-2-(2,6-diflophenyl)-N-[5-[5-(hydroxymetyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[5-(aminometyl)-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R)-5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,5S)-5-amino-6,6-diflo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[4-amino-5-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,5R)-5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5S)-5-(aminometyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[5-(aminometyl)-5-etyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-(tridoterimetoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[5-(aminometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,5S,6R)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[5-(aminometyl)-5-metyl-1,3-dioxan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyl-tetrahydropyran-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2R,5S,6R)-5-amino-6-(tridoterimetoxy)oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-flo-4-pyridyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-[5-[(2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxy-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2R,5S,6R)-5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-4,4-diflo-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)-5 flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(metoxymetyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-propionylphenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-metoxyetyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1,2,3-trihydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,3-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-6-(2-flo-4-metoxyphenyl)picolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-chloro-3-flophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3,5-diflopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3′-chloro-2,2′-diflo-[1,1′-biphenyl]-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2′-chloro-3′,6-diflo-[1,1′-biphenyl]-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,5-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flo-2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopentylthiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(xyclopropyl(metoxy)metyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-6-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-etoxy-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)-5-flopicolinamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(1-hydroxyxyclobutyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-bromo-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,5-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((R)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((S)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-etyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,56R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-xyclopropyl-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenylthiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,4-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenylthiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-6-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-6-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(xyclopent-1-en-1-yl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopentylthiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-(diflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-flo-2-(triflometyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-chloro-3-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-chloro-2-flophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-metoxyoxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-(3-flooxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2R,4R,5S,6R)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,4S,5R,6S)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2R,4R,5S,6R)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,4S,5R,6S)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

5-amino-N-(5-((2R,4R,5S,6R)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

5-amino-N-(5-((2S,4S,5R,6S)-4-amino-5-hydroxy-5,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit; và

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metylpyridin-2-yl)thiazol-4-carboxamit,

hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-chloro-5-flopyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6R)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2R,5S,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2R,5S,6R)-5-amino-6-hydroxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(dimetylcarbamoyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-metylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-5-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-chloro-2-flophenyl)-5-flopicolinamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflo-3-metylsulfonyl-phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flo-3-metyl-phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(3-xyclopropyl-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,4,6-triflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-4-((S)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,3-diflo-4-((R)-1-hydroxyetyl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-isobutyrylphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-metoxyoxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-3-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-flo-6-metyl-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2,6-diflophenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((S)-tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(6,6-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-chloro-2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(dimetylcarbamoyl)-2,6-diflo-phenyl]thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(diflometyl)-2,6-diflo-phenyl]thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[3-(diflometyl)-2-flo-6-metoxy-phenyl]thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflo-4-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-indazol-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[2-flo-6-(hydroxymetyl)phenyl]thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-pyridyl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(2-isopropoxy-3-pyridyl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]thiazol-4-carboxamit;

2-(6-acetamido-3-pyridyl)-N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5-flo-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(5,7-diflo-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2,6-diflo-4-metylphenyl)-5-flopicolinamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-flo-4-(3-metyloxetan-3-yl)phenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-(1,1-difloetyl)-2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1H-indazol-1-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2H-indazol-2-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-6-(2,6-diflophenyl)-5-flo-pyridin-2-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-metyl-2-pyridyl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1,5-naphtyridin-3-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(5-flo-1H-indol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(3-benzyloxyphenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1-metylindazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1-metylindazol-7-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-indazol-6-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-indazol-7-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-[5-[(2S,5R,6S)-5-amino-6-flo-oxepan-2-yl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2-(1H-indazol-4-yl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((3S,4R,5R)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((3R,4S,5S)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(5-((3R,4R,5R)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit; và

N-(5-((3S,4S,5S)-5-amino-4-metoxy-3-metylazepan-1-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit;

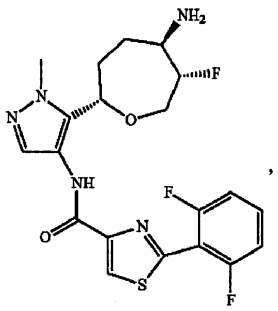
hoặc muối dược dụng của nó.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang, chất gây trượt, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này còn chứa thêm chất hóa trị.

20. Hợp chất theo điểm 16, trong đó hợp chất này là N-(5-((2S,5R,6S)-5-amino-6-flooxepan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-diflophenyl)thiazol-4-carboxamit, hoặc muối dược dụng của nó.

21. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức cấu tạo:



hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang, chất gây trượt, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó dược phẩm này còn chứa thêm chất hóa trị.