



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

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

(11)



1-0024106

(51)⁷

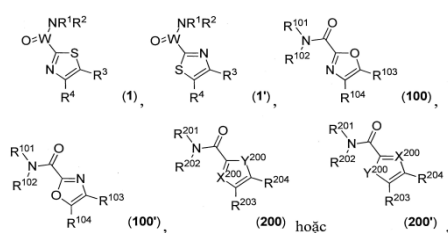
C07D 277/56; C07D 495/10; A61P
19/02; A61P 3/10; C07D 239/28; C07D
263/34; C07D 333/38; C07D 413/12;
C07D 417/04; C07D 417/12; C07D
417/14; C07D 493/08; C07D 493/10;
A61K 31/427; A61P 17/06

(13) **B**

- (21) 1-2014-04282 (22) 29/05/2013
(86) PCT/EP2013/001593 29/05/2013 (87) WO2013/178362 05/12/2013
(30) 61/653,556 31/05/2012 US; 12004186.8 31/05/2012 EP
(45) 25/06/2020 387 (43) 25/03/2015 324A
(73) PHENEX PHARMACEUTICALS AG (DE)
Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen, Germany
(72) GEGER, Christian (DE); STEENECK, Christoph (DE); KINZEL, Olaf (DE);
KLEYMANN, Gerald (DE); HOFFMANN, Thomas (DE).
(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) HỢP CHẤT THIAZOL ĐƯỢC THỂ CARBOXAMIT HOẶC SULFONAMIT VÀ
DẪN XUẤT CỦA NÓ LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ NHÂN MỖ CÔI
RORGAMMA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các chất điều biến đối với thụ thể hạt nhân mỗ côi ROR γ để điều trị các bệnh trung gian ROR γ . Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất thiazol được thể carboxamit hoặc sulfonamit có công thức (1), (1'), (100), (100'), (200) hoặc (200'):



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hồ biến, N-oxit, solvat và muối được dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất thiazol được thế carboxamit hoặc sulfonamit, là chất điều biến đối với thụ thể hạt nhân mô côi ROR γ để điều trị viêm mãn tính trung gian ROR γ và các bệnh tự miễn dịch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể mô côi liên quan đến thụ thể dạng lưới bao gồm ba thành viên trong họ, cụ thể là, ROR α (Beckerandre và các đồng tác giả, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, 194:1371), ROR β (Andre và các đồng tác giả, *Gene* 1998, 516:277) và ROR γ (Ông và các đồng tác giả, *Immunity* 1998, 9:797) và cấu thành NR1F (ROR/RZR) phân nhóm của liên họ thụ thể hạt nhân (Mangelsdorf và các đồng tác giả, *Cell* 1995, 83:835).

Liên họ thụ thể hạt nhân có cùng các miền có cấu trúc modun bao gồm miền tận cùng N siêu biến đổi, miền gắn kết DNA bảo tồn (DBD), vùng bản lề, và miền gắn kết phối tử bảo tồn (LBD). DBD nhắm thụ thể tới các trình tự DNA cụ thể (các phần tử đáp ứng hoóc-môn hạt nhân hoặc các NRE), và các chức LBD trong sự công nhận nội sinh hoặc các phối tử hóa học ngoại sinh. Miền hoạt hóa phiên mã cơ bản được tìm thấy tại điểm tận cùng -N (AF1) và miền hoạt hóa phiên mã điều biến phối tử được gắn vào LBD tận cùng -C của các NR điển hình. Các thụ thể nguyên tử có thể tồn tại trong trạng thái hoạt hóa phiên mã hoặc trạng thái ngăn chặn khi được liên kết tới các NRE đích này. Cơ chế cơ bản của sự hoạt hóa gen liên quan đến sự trao đổi phối tử phụ thuộc của các protein đồng điều biến, cụ thể là chất đồng hoạt hóa và các chất đồng ngăn chặn (McKenna và các đồng tác giả, *Endocrine Rev.* 1999, 20:321). NR trong trạng

thái ngăn chặn được liên kết tới phần tử công nhận DNA và liên quan đến các protein đồng ngăn chặn mà tuyển các histon-deacetylaza (các HDAC). Với sự hiện diện của chủ vận, các chất đồng ngăn chặn được trao đổi cho các chất đồng hoạt hóa mà tuyển các nhân tố phiên mã, góp phần tới việc lắp ráp phức tu sửa sợi nhiễm sắc, làm giảm sự ngăn chặn phiên mã và kích thích sự bắt đầu phiên mã qua sự acetyl hóa histon. Miền AF-2 của LBD hoạt động như sự thay đổi phân tử phụ thuộc phối tử cho thấy các bề mặt tương tác đối với các protein ngăn chặn hoặc đồng hoạt hóa và cung cấp cơ chế bảo tồn đối với sự hoạt hóa gen hoặc sự ngăn chặn gen mà được chia sẻ bởi các thành viên của liên họ thụ thể hạt nhân.

Các thành viên của họ NR1F của các thụ thể nguyên tử (như ROR γ) được coi là các nhân tố phiên mã hoạt hóa cơ bản với sự vắng mặt của các phối tử được biết đến, tương tự như thụ thể liên quan đến estrogen alpha (Vanacker và các đồng tác giả, *Mol. Endocrinol.* 1999, 13:764). Gần đây nhất, 7-oxy hóa oxysterol được xác định là có các phối tử ái lực cao đối với ROR α và ROR γ (Wang và các đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 2010, 285:5013). 7-Hydroxycholesterol là chất chuyển hóa quan trọng trong suốt quá trình chuyển đổi cholesterol vào các axit mật, nhưng cho đến nay vẫn chưa được rõ ràng cho dù đó là phối tử nội sinh chính xác đối với các ROR. Trong bất kỳ trường hợp nào, nó có thể được mong đợi rằng các chủ vận nghịch của ROR γ nên làm giảm hoạt động phiên mã của ROR γ và ảnh hưởng tới các chuỗi phản ứng sinh học được kiểm soát bởi ROR γ .

Các ROR được biểu hiện như các isofom phát sinh từ sự nối khác biệt hoặc các vị trí bắt đầu phiên mã thay thế. Cho đến nay, các isofom đã được mô tả mà chỉ khác nhau trong miền tận cùng N (miền - A/B). Ở người, bốn isofom ROR α khác nhau đã được nhận dạng (ROR α 1-4) trong khi chỉ hai isofom được biết đến đối với cả hai ROR β (1 và 2) và ROR γ (1 và 2) (Andre và các đồng tác giả, *Gene* 1998, 216:277; Villey và các đồng tác giả, *Eur. J. Immunol.* 1999,

29:4072). ROR γ được sử dụng ở đây như là một thuật ngữ mô tả cả hai, ROR γ 1 và/hoặc ROR γ 2 (cũng được gọi là ROR γ t).

Các isoform ROR biểu hiện các gốc biểu hiện mô khác nhau và điều chỉnh các gen đích khác nhau và các chuỗi phản ứng sinh lý học. Ví dụ, ROR γ t bị hạn chế tới tế bào tuyến ức CD4⁺CD8⁺ và tới interleukin-17 (IL-17) sản xuất các tế bào T trong khi các mô biểu hiện ROR γ 1 (Eberl và các đồng tác giả, *Science* 2004, 305:248, Zhou và Littmann, *Curr. Opin. Immunol.* 2009, 21:146).

Các ROR biểu hiện công trình kiến trúc có cấu trúc là các thụ thể nguyên tử điển hình. Các ROR chứa bốn miền chức chính: miền (A/B) tận cùng-amin, miền gắn kết DNA, miền bản lề, và miền gắn kết phối tử (Evans và các đồng tác giả, *Science* 1988, 240:889). DBD bao gồm hai mô-tip lõi kẽm bảo tồn cao có liên quan trong việc thừa nhận các phần tử phản ứng ROR (các RORE) bao gồm mô-tip liên ứng AGGTCA trước trình tự AT-rich (Andre và các đồng tác giả, *Gene* 1998, 216:277) tương tự với các thụ thể nguyên tử Rev-ErbA α và Rev-Erb β (NR1D1 và D2, tương ứng) (Giguere và các đồng tác giả, *Genomics* 1995, 28:596). Những phần tử thừa nhận cho thấy sự giống nhau rất lớn với các phần tử đã được xác định đối với các thụ thể liên quan đến estrogen và cụ thể là ERR α (ERRs, NR3B1, -2, -3) (Vanacker và các đồng tác giả, *Mol. Endocrinol.* 1999, 13:764), steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A) và NGFI-B (NR4A1, -2, -3) (Wilson và các đồng tác giả, *Mol. Cell. Biol.* 1993, 13:5794).

ROR α được biểu hiện mạnh trong các vùng não khác nhau và mạnh nhất trong tiểu não và đồi não. Chuột gây mê ROR α cho thấy sự mất điều hòa với sự hao mòn tiểu não mạnh, rất giống với các triệu chứng được hiển thị trong chuột đột biến gây sùng sốt (ROR $\alpha^{sg/sg}$). Chuột này mang các sự đột biến trong ROR α dẫn đến ROR α bị cắt mà không chứa LBD (Hamilton và các đồng tác giả, *Nature* 1996, 379:736).

Phân tích chuột gây sừng sốt $ROR\alpha^{sg/sg}$ cho thấy một tác động mạnh mẽ vào quá trình chuyển hóa lipid ngoài các khiếm khuyết hệ thần kinh trung ương, cụ thể là việc giảm đáng kể huyết thanh và triglycerit ở gan, làm giảm nồng độ cholesterol HDL huyết thanh và làm giảm béo phì. SREBP1c và các chất vận chuyển cholesterol ABCA1 và ABCG1 bị giảm ở gan của chuột gây sừng sốt và phân tích CHIP đề xuất rằng $ROR\alpha$ được tuyển một cách trực tiếp tới và điều chỉnh chất hoạt hóa SREBP1c. Ngoài ra, thụ thể adrenergic $PGC1\alpha$, $PGC1\beta$, $lipin1$ và $\beta2$ - được tìm thấy là tăng trong các mô như gan hoặc cơ mỡ màu trắng hoặc nâu, có thể giúp giải thích sự kháng cự được quan sát về sự béo phì gây ra bởi chế độ ăn kiêng trong chuột gây sừng sốt (Lau và các đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 2008, 283:18411).

Sự biểu hiện $ROR\beta$ chủ yếu bị hạn chế tới não và được tìm thấy hầu hết trong võng mạc. Chuột gây mê $ROR\beta$ biểu lộ đáng đi cúi đầu xuống và sự thoái hóa võng mạc dẫn đến mù lòa (Andre và các đồng tác giả, *EMBO J.* 1998, 17:3867). Các cơ chế phân tử đằng sau sự thoái hóa võng mạc này vẫn chưa được hiểu rõ.

$ROR\gamma$ (cụ thể là $ROR\gamma_t$) chuột không đột biến hạch bạch huyết và các mảng Peyer (Eberl và Littmann, *Immunol. Rev.* 2003, 195:81) và các tế bào gây mô bạch huyết (LTi) hoàn toàn không có mặt từ màng treo ruột lá lách và ruột. Ngoài ra, kích thước của tuyến ức và số lượng tế bào tuyến ức bị giảm đáng kể trong chuột không đột biến $ROR\gamma$ (Sun và các đồng tác giả, *Science* 2000, 288:2369) do việc giảm trong $CD4^+CD8^+$ dương tính kép và $CD4^-CD8^+$ dương tính đơn hoặc các tế bào $CD4^+CD8^-$ cho thấy vai trò quan trọng của $ROR\gamma_t$ trong việc phát triển tế bào tuyến ức.

Việc phát triển tế bào tuyến ức theo sau chương trình phức tạp liên quan đến các chu kỳ kết hợp của sự tăng sinh, biệt hóa, sự chết tế bào và tái tổ hợp gen trong các quần thể tế bào được thiết kế bởi vi môi trường của chúng. Các tế bào dòng lymphô vận năng di trú từ gan bào thai hoặc tủy xương người tới tuyến

ức được trao cho dòng tế bào-T. Chúng phát triển thông qua một loạt các bước từ các tế bào âm tính kép $CD4^-CD8^-$ tới các tế bào $CD4^+CD8^+$ và các tế bào có ái lực thấp theo hướng các peptit tự-MHC được loại bỏ bằng cách chọn âm tính. Sự phát triển hơn nữa vào dòng tế bào-T $CD4^-CD8^+$ (tế bào giết) hoặc $CD4^+CD8^-$ (tế bào hỗ trợ). ROR γ t không được biểu hiện trong tế bào âm tính kép và biểu hiện ít trong tế bào tuyến ức âm tính đơn chưa trưởng thành (He và các đồng tác giả, *J. Immunol.* 2000, 164:5668), trong khi được điều chỉnh cao một cách mạnh mẽ trong tế bào tuyến ức dương tính kép và điều chỉnh thấp trong quá trình biệt hóa trong tế bào tuyến ức dương tính đơn. Các kết quả thiếu ROR γ trong sự tự sát tế bào tăng trong các tế bào $CD4^+CD8^+$ và số tế bào tuyến ức huyết ngoại biên bị giảm sáu lần (10-lần $CD4^+$ và 3-lần $CD8^+$ tế bào tuyến ức).

Các thử nghiệm gần đây trong mẫu về sự viêm gây ra bởi lòng trắng trứng (OVA) ở chuột, như mẫu bệnh dị ứng qua đường hô hấp, chứng minh sự suy giảm nghiêm trọng về sự phát triển của kiểu hình dị ứng ở chuột được gây mê ROR γ với số tế bào $CD4^+$ giảm và protein xytokin/chemokin Th2 thấp và sự biểu hiện mRNA ở phổi sau khi chống lại OVA (Tilley và các đồng tác giả, *J. Immunol.* 2007, 178:3208). Việc sản xuất IFN- γ và IL-10 tăng trong các tế bào lách theo sau là sự tái kích thích với kháng nguyên OVA so với trọng lượng của các tế bào lách cho thấy một sự thay đổi hướng tới sự phản ứng miễn dịch loại Th1 về giá trị của việc làm giảm sự phản ứng loại Th2. Điều này cho thấy rằng sự cải biến xuống của hoạt tính phiên mã ROR γ với phổi tử có thể dẫn đến một sự thay đổi tương tự về sự phản ứng miễn dịch hướng tới sự phản ứng loại Th1, có thể có ích khi điều trị các bệnh phổi nhất định như bệnh suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc các rối loạn viêm dị ứng.

Các tế bào hỗ trợ -T trước đây được coi là bao gồm các tế bào Th1 và Th2. Tuy nhiên, một lớp mới của tế bào Th, các tế bào Th17, sản xuất IL-17, còn được xác định như lớp duy nhất của các tế bào -T được coi là sự viêm nặng.

Chúng được công nhận như các tế bào quan trọng ở các bệnh viêm và tự miễn dịch khi việc biểu hiện IL-17 có liên quan đến nhiều bệnh viêm như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và sự từ chối dị ghép. (Tesmer và các đồng tác giả, *Immunol. Rev.* 2008, 223:87).

ROR γ t được biểu hiện riêng rẽ trong các tế bào của hệ miễn dịch và được xác định như chất điều biến chính của sự biệt hóa tế bào Th17. Việc biểu hiện của ROR γ t gây ra bởi TGF-beta hoặc IL-6 và việc biểu hiện quá mức của ROR γ t dẫn đến dòng tế bào Th17 tăng và việc biểu hiện IL-17. Chuột bị gây mê ROR γ t cho thấy rất ít tế bào Th17 trong phiên mỏng ở ruột và chứng minh sự phản ứng bị suy yếu để kiểm tra mà thường dẫn đến bệnh tự miễn dịch (Ivanov và các đồng tác giả, *Cell* 2006, 126:1121).

Sự ức chế sản xuất IL-17 qua sự ức chế của sự phát triển tế bào Th17 có thể có lợi trong chứng viêm da dị ứng và bệnh vẩy nến khi IL-17 có liên quan một cách mạnh mẽ. Điều thú vị là, bằng chứng gần đây đã thể hiện rằng IL-10 ức chế việc biểu hiện của IL-17 được tiết ra bởi cả hai, bạch huyết cầu và các tế bào T. Ngoài ra, việc biểu hiện của nhân tố phiên mã Th17 ROR γ t bị ức chế (Gu và các đồng tác giả, *Eur. J. Immunol.* 2008, 38:1807). Ngoài ra, chuột thâm hụt IL-10 cung cấp một dạng bệnh viêm ruột (IBD) khi một sự thay đổi hướng tới sự đáp ứng viêm dạng Th1 được quan sát thường xuyên. Nói IL-10 đặt ra một lựa chọn điều trị tiềm năng đối với IBD.

Các hoạt tính gây viêm của IL-17 sản xuất các tế bào Th17 bị ức chế bởi dạng tế bào hỗ trợ T khác, được gọi là các tế bào T điều biến hoặc các Treg. Các tế bào đơn giản T- được phân hóa thành các Treg khi bị kích thích bởi TGF β . Dẫn đến tăng sự điều chỉnh của chất điều biến phiên mã FoxP3 dẫn đến CD4⁺FoxP3⁺ các Treg. Trong trường hợp các tế bào đơn giản T được đồng kích thích bởi IL-6, việc biểu hiện FoxP3 được ức chế và việc biểu hiện ROR γ t được gây ra. CD4⁺FoxP3⁻ROR γ t⁺ các tế bào hỗ trợ T- phân hóa thành IL-17 sản xuất các tế bào Th17. (được đề cập trong Awasthi và Kuchroo, *Int. Immunol.* 2009,

21:489, và Zhou và Littmann, *Curr. Opin. Immunol.* 2009, 21:146). Nhiều bằng chứng cho thấy rằng các tế bào Th17 này chịu trách nhiệm về các nguyên nhân của một loạt các bệnh tự miễn dịch như đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, bệnh vẩy nến, bệnh Crohn và các dạng bệnh viêm ruột khác, lupus ban đỏ và bệnh suyễn. Mức độ nghiêm trọng của bệnh dường như tương quan với việc xuất hiện của các tế bào IL-17⁺ Th17 và được tin rằng sự đánh chặn của ROR γ t bởi chất chủ vận nghịch phân tử nhỏ hoặc chất đối kháng nên dẫn đến việc giảm các tế bào IL-17⁺ Th17 này cuối cùng dẫn đến việc làm giảm các triệu chứng bệnh và hậu quả (Crome và các đồng tác giả, *Clin. Exp. Immunol.* 2010, 159:109).

Các tế bào CD4⁺ T kích thích kiểu phụ Th1 và Th17 được cho là đóng một vai trò quan trọng về sự phát sinh bệnh ở người và thử nghiệm viêm thận tiểu cầu lưỡi liềm (Paust và các đồng tác giả, *Kidney Int.* 2012, doi:10.1038/ki,2012,101). Các chất điều biến IL-17 do đó có thể có ích đối với việc điều trị viêm thận tiểu cầu cấp tính (Velden và các đồng tác giả, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012, in press; Hopfer và các đồng tác giả, *Kidney Int.* 2012, doi:10.1038/ki,2012,73).

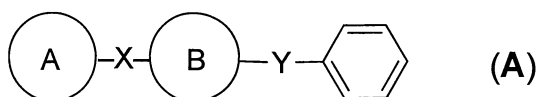
Các phối tử đối với các ROR:

Được báo cáo rằng cholesterol và các dẫn xuất sulfat có thể hoạt động như các phối tử ROR α và cụ thể, cholesterol-sulfat có thể khôi phục hoạt tính phiên mã của ROR α trong các tế bào cạn kiệt cholesterol (Kallen và các đồng tác giả, *Cấu trúc* 2002, 10:1697). Trước đây, melatonin (Missbach và các đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 1998, 271:13515) và các thiazolidindion được đề xuất là liên kết tới ROR α (Wiesenberg và các đồng tác giả, *Nucleic Acid Res.* 1995, 23:327). Tuy nhiên, chúng không phải là các phối tử chức của ROR α hoặc của bất kỳ các ROR khác nào. Các dạng lưới bao gồm tất cả axit xuyên lưới đã được chứng minh là liên kết tới ROR β và chức năng như chất đối kháng một phần đối với

ROR β nhưng không phải là ROR α (Stehlin-Gaon và các đồng tác giả, *Nat. Struct. Biol.* 2003, 10:820).

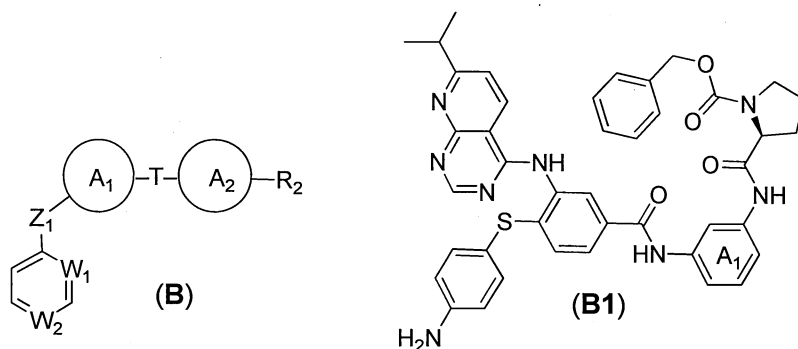
Hiện nay, các sterol 7-oxy hóa như 7-hydroxy-cholesterol và 7-keto-cholesterol được xác định như các chất điều biến hiệu lực cao của hoạt tính ROR γ (Wang và các đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 2010, 285:5013) trong các thử nghiệm *in vitro*. Cùng một nhóm nghiên cứu còn tìm ra rằng chất chủ vận LXR được biết đến, T0901317 ([N-(2,2,2-trifloetyl)-N-[4-[2,2,2-triflo-1-hydroxy-1-(triflo-metyl)etyl]phenyl]-benzensulfonamit]) hoạt động như chất chủ vận nghịch ROR γ tại hiệu lực siêu micrômol (Kumar và các đồng tác giả, *Mol. Pharmacol.* 2010, 77:228). Trong trường hợp, tuy nhiên, dữ liệu *in vivo* thu được chứng minh tác động có lợi của các hợp chất điều chỉnh ROR γ này. Trong trường hợp các 7-oxysterol hiện diện nội sinh như các chất chuyển hóa tự nhiên được sản xuất bởi chính cơ thể cũng như sự quay vòng nhanh chóng của chúng và các hoạt động sinh học trên các protein tế bào ngăn ngừa việc thử nghiệm động vật có ý nghĩa mà cho phép rút ra các kết luận về vai trò của ROR γ . Trong trường hợp đối với các đặc tính dược lực học T0901317, hoạt động trên ít nhất sáu thụ thể nguyên tử khác nhau (LXR α/β , FXR, PXR, ROR α/γ) ngăn ngừa sự hữu dụng của nó như là một dược phẩm đối với việc phát triển ứng dụng bệnh tự miễn dịch (Houck và các đồng tác giả, *Mol. Genet. Metab.* 2004, 83:184; Xue và các đồng tác giả, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15:2156).

WO2011/109059 (US2011/0257196) mô tả các hợp chất với hoạt tính kháng ung thư theo cấu trúc chung (A):

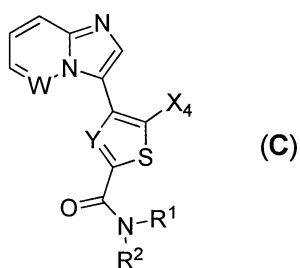


trong đó vòng B có thể được chọn từ một số lớn của các hệ vòng. Tuy nhiên không có thiazol, oxazol, thiophen hoặc furan chứa carboxamit hoặc sulfonamit trong vị trí 2 được mô tả trong các ví dụ.

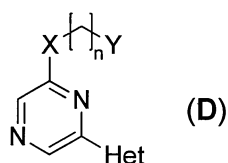
Trong WO2010/075376 các hợp chất theo cấu trúc chung (B) để ức chế sự sao chép của virút Hepatitis C được mô tả. A₁ được xác định là carbo- 3-14 cạnh hoặc dị vòng, T có thể là ví dụ, CONR⁶ và SO₂NR⁶ trong khi A₂ có thể là carbo- hoặc dị vòng. Tuy nhiên, không có thiazol, oxazol, thiophen hoặc furan (đại diện cho A₁) được mô tả trong các ví dụ -ví dụ điển hình ví dụ là B1.



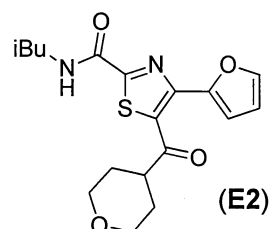
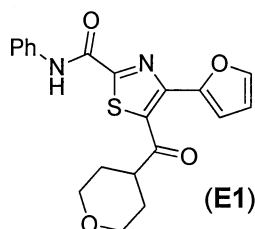
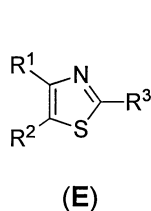
WO2010/083145 và WO2010/017046 mô tả các hợp chất theo cấu trúc chung (C) mà ức chế kinaza điều chỉnh ái lực vi quản (MARK) một cách có chọn lọc. Phần tử thể heteroaryl của thiazol (Y = N) tương ứng thiophen (Y = CH) có giới hạn tới imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl (W = N) và imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl (W = C), trong khi X₄ có thể là (CH₂)_q = 0 đến 3-C₃₋₆-xycloalkyl. Không có các ví dụ của thiazol hoặc thiophen với X₄ bằng -Z-C₃₋₁₀-xycloalkyl (Z = cacbon, oxy, nitơ hoặc sulfur được thể tùy ý) được đại diện (trong cấu trúc gần nhất X₄ bằng benzyl).



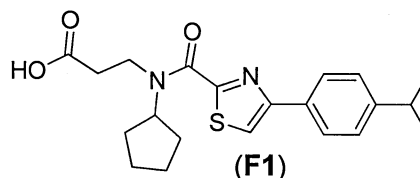
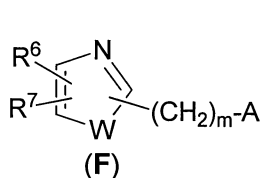
Trong WO2009/037247 các dẫn xuất pyrazin theo cấu trúc chung (D) như là các tác nhân điều chỉnh kênh kali được mô tả. 'Het' đại diện cho nhóm dị vòng có thể cũng là thiazolyl, mà được thể tùy ý ví dụ, với xycloalkyl-alkyl, amin-cacbonyl và N,N-dialkyl-amin-cacbonyl. Không có ví dụ về thiazol mà được thể với carboxamit được đưa ra.



WO2007/015528 (EP1921077) và WO2006/137527 (EP1894930) mô tả các hợp chất theo cấu trúc chung (E) để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn ngủ. R¹ được xác định như nhóm 5-cạnh dị vòng thơm có ít nhất một nguyên tử oxy, trong khi R² có thể là alkyl thấp được thể tùy ý, NR⁴R⁵ (với R⁴ và R⁵ ví dụ, xycloalkyl) hoặc COR⁶ (R⁶ ví dụ, xycloalkyl). Năm ví dụ thiazol với gốc carboxamit được đề cập, ví dụ, hợp chất (E1) và (E2). Tuy nhiên, trong tất cả các ví dụ này, nhóm R¹ là oxy 5-cạnh -chứa vòng.

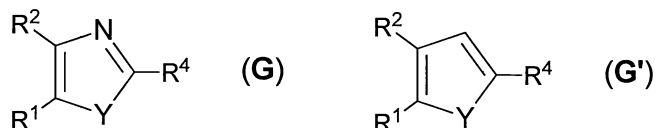


Trong WO2005/103022 các dẫn xuất theo cấu trúc chung (F) như các chất điều biến thụ thể melanocortin được mô tả, trong đó W có thể là nguyên tử sulfur, m ví dụ, 0 và A có thể ví dụ là carbox- hoặc sulfonamit. R⁶ có thể là L-D²-xycloalkyl (với L ví dụ, liên kết và D² ví dụ, nitơ hoặc alkylen) và R⁷ có thể là L-D¹-aryl (với L và D¹ ví dụ, liên kết), do đó, nằm trong phạm vi lớn nhất theo sáng chế. Từ một số các ví dụ, chỉ hai thiazol với gốc carboxamit được liên kết trực tiếp được đề cập, ví dụ, (F1). Tuy nhiên, các hợp chất này không có phần tử thế ở vị trí 4 của vòng thiazol.

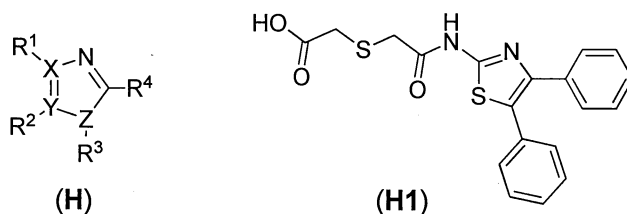


WO2005/074875 mô tả chế phẩm nhuộm keratin bao gồm (a) trung gian thích hợp để nhuộm, và (b) một hoặc nhiều hợp chất nhuộm dị thơm năm-cạnh, ví dụ, cấu trúc (G) hoặc (G') ngoài các hệ vòng khác, trong đó Y bằng sulfur

hoặc oxy và R^1 , R^2 và R^4 có thể là alkyl, aryl, hetaryl, O-xycloalkyl và carboxamit. Tuy nhiên không có ví dụ thiazol, oxazol, thiophen hoặc furan mà được thể với carboxamit hoặc sulfonamit được đưa ra.

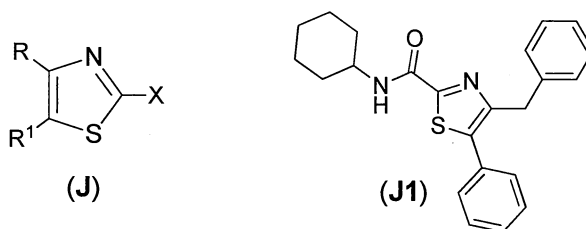


US2005/113283 đề cập đến phương pháp điều chỉnh hoạt tính sinh học trung gian thụ thể Edg-4, trong đó chất điều biến là hợp chất có công thức cấu trúc (H) được thể hiện trong điểm 40:

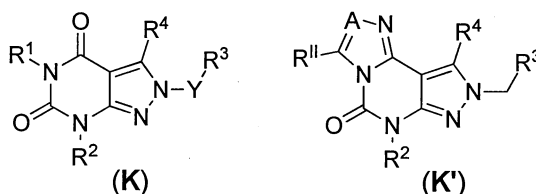


R^1 đến R^4 được chọn từ CONHR, CONR_2 , phenyl, $(\text{CH}_2)_m=0$ đến 8- R^5 (R^5 ví dụ, xycloalkyl) và các chất khác. Tuy nhiên không có thiazol hoặc oxazol sulfon- hoặc carboxamit được chỉ ra trong các ví dụ, chỉ amit nghịch có cấu trúc (H1) được bộc lộ.

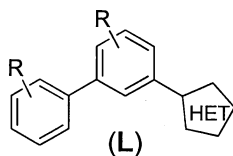
Trong US2005/065189 các thiazol có cấu trúc (J) như các chất điều biến thụ thể cannabinoit được mô tả, trong đó X có thể là gốc carboxamit và R^1 có thể là gốc phenyl hoặc pyridyl được thể tùy ý với Me, Et, Pr, OMe, OEt, OH, hydroxymetyl, hydroxyetyl, halogen, CF_3 , OCF_3 , SO_2Me , SOMe , SO_2CF_3 , phenyl hoặc CN trong khi R có thể là R^1 hoặc alkyl-xycloalkyl. 21 ví dụ thiazol được chỉ ra, ví dụ gần nhất là cấu trúc (J1) với gốc CH_2 -phenyl trong vị trí 4 của vòng thiazol.



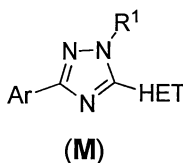
WO2005/016929 và WO2003/002567 mô tả các hợp chất theo cấu trúc chung (K) và (K') như các chất ức chế glutamat raxemat, trong đó R⁴ được xác định là đơn vòng hoặc hai vòng, bão hòa hoặc không bão hòa, hệ vòng, mà có thể chứa từ 5 đến 12 nguyên tử vòng, 0 đến 4 là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S và do đó, còn bao gồm các thiazol, các oxazol, các thiophen hoặc các furan. Tuy nhiên không có các hợp chất được bộc lộ ở đây R⁴ là thiazol, oxazol, thiophen hoặc furan được thế với gốc carbox- hoặc sulfonamit.



Trong WO2004/094395 các biaryl có cấu trúc (L) như chất phong bế kênh natri được mô tả, trong đó HET có thể là gốc thiazol, imidazol hoặc oxazol. Gốc HET có thể được thế với sulfon- hoặc các carboxamit và alkyl-xycloalkyl. Tuy nhiên, các hợp chất thiazol hoặc oxazol được bộc lộ ở đây không chứa gốc xycloalkyl.

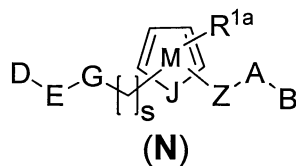


WO2000/024739 mô tả thuốc trừ sâu và thuốc diệt ve theo công thức (M), trong đó HET có thể được chọn từ các dị vòng khác nhau, tuy nhiên không có thiophen hoặc furan. Tuy nhiên, không có ví dụ về thiazol hoặc oxazol carboxamit được đưa ra.

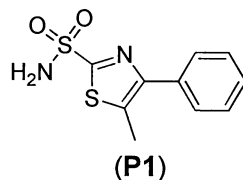
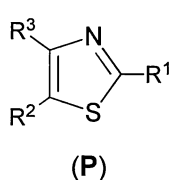


Trong WO1998/028282 các chất ức chế nhân tố Xa theo công thức (N) được bộc lộ, trong đó vòng M có thể chứa thêm J so với nguyên tử nitơ. Tuy

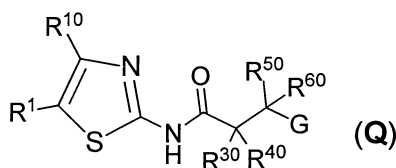
nhân từ các cấu trúc được đưa ra (>1000) không có thiazol, oxazol, thiophen hoặc furan được làm ví dụ.



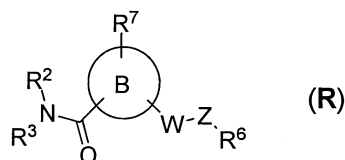
WO1995/029904 mô tả các thiazol có cấu trúc **(P)** như các tác nhân kháng bệnh tăng nhãn áp. R^1 có thể là sulfonamit sơ cấp, R^2 có thể là OR^4 (với R^4 như gốc vòng no), R^3 có thể là phenyl (được thế tùy ý với alkoxy thấp, halogen hoặc C_{1-3} alkyl). Ví dụ gần nhất của các hợp chất theo sáng chế là hợp chất **(P1)**.



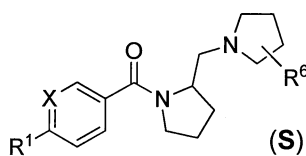
WO2013/014205 mô tả các thiazol-2-carboxamit có cấu trúc **(Q)** như là chất ức chế của proteaza cathepsin A. Tất cả các ví dụ có gốc phenyl trong gốc amit và R^1 luôn luôn là hydro. Trong WO2013/014204 gốc thiazol được thế bởi dị vòng 5-cạnh khác, bao gồm oxazol. Thêm nữa, tất cả các ví dụ về oxazol có gốc phenyl trong amit và R^1 luôn luôn là hydro.



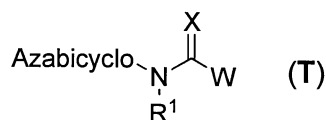
WO2010/111059 mô tả P2x3 các chất chủ vận thụ thể để điều trị sự đau đớn có cấu trúc **(R)**, trong đó R^2 đại diện H, (halo)alkyl hoặc OH; R^3 đại diện cho một phạm vi rộng của các phân tử thế alkyl được thế tùy ý; B có thể là vòng oxazol, R^7 đại diện ví dụ gốc aryl được thế tùy ý và với phần còn lại W-Z- R^6 gốc X-xycloalkyl ($X = CR^2$, CO hoặc SO_2) có thể được xây dựng cấu trúc. Tuy nhiên không có oxazol chứa carboxamit trong vị trí -2 được mô tả trong các ví dụ cũng như oxazol, có gốc X-xycloalkyl giả thuyết.



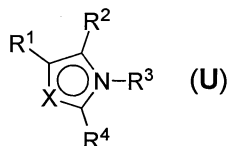
WO2006/023462 mô tả 1-(hetero)aroyl-2-(pyrrolidin-1-ylmetyl)pyrrolidin như các tác nhân thụ thể histamin H3 có cấu trúc (S), trong đó R¹ được chọn từ các dị vòng khác nhau, bao gồm oxazol. Dị vòng này có thể được thay thế tùy ý với, ví dụ, CO-xycloalkyl, CONR⁷R⁸. Tuy nhiên không có ví dụ nào mô tả, khi R¹ là oxazol.



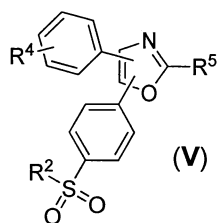
WO2003/040147 mô tả việc điều chế các N-(azabicycyl)arylamit đối với việc sử dụng điều trị như chất chủ vận thụ thể nicotin axetylcholin theo công thức (T), trong đó R¹ là hydro hoặc alkyl được thay thế tùy ý, X là oxy hoặc sulfur và W là gốc dị thơm vòng, mà có thể được thay thế với ví dụ, CO-xycloalkyl hoặc SO₂-xycloalkyl. Từ các oxazol được xuất hiện không có hợp chất nào với hai phần tử thế bổ sung được chỉ ra, chỉ một số chứa aryl được thay thế như phần tử thế.



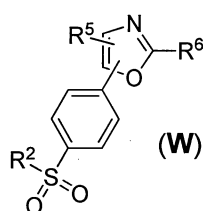
Trong WO2000/033836, các chất đối kháng được chọn theo công thức (U) được bộc lộ, tuy nhiên không có oxazol được đưa ra.



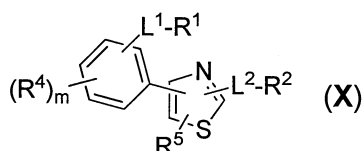
Trong WO1996/036617 các oxazol được thay thế theo công thức (V) như các kháng viêm được mô tả. R⁵ có thể được chọn từ một loạt các phần tử thế, bao gồm amincacybonyl. R² được chọn từ amin và alkyl thấp.



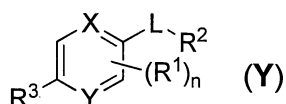
Trong WO1996/003392 các oxazol được thể theo công thức (W) để điều trị viêm được mô tả. R⁶ có thể được chọn từ một loạt các phần tử thể, bao gồm amincacybonyl và alkylaminarbonyl. R² được chọn từ amin và alkyl thấp. Không có 2-carboxamit các oxazol được thể được chỉ ra.



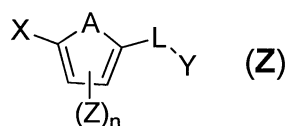
WO2008/154601 mô tả các dẫn xuất thiazol như các chất ức chế kháng virut có cấu trúc (X), trong đó L²-R² có thể là carboxamit được thể, R⁵ được chọn từ ví dụ, alkyl được thể tùy ý hoặc xycloalkyl và L¹-R¹ có thể là sulfonamit được thể. Tuy nhiên, không có hợp chất nào được chỉ ra, trong đó L¹-R¹ là sulfonamit được thể.



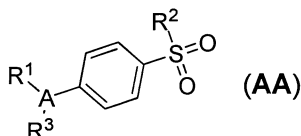
Trong WO2007/087429, các hợp chất phenyl và pyridyl như các chất ức chế kênh ion Ca²⁺ với cấu trúc (Y) được mô tả, trong đó L được chọn từ các phần tử liên kết khác nhau bao gồm SO₂NR (R = H hoặc alkyl) và R² có thể là phenyl hoặc heteroaryl được thể tùy ý. R³ có thể là heteroaryl5-cạnh được thể tùy ý, tuy nhiên không có thiazol được thể 2-carboxamit, oxazol, thiophen hoặc furan được chỉ ra trong các ví dụ.



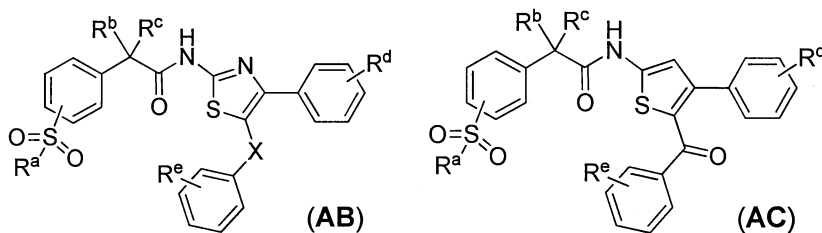
WO2005/009954 và WO2005/009539 mô tả các hợp chất có cấu trúc (Z), trong đó A được chọn từ một loạt các phân tử thể thu được các vòng thơm 5- hoặc 6-cạnh bao gồm thiophen và furan. L-Y có thể tạo carboxamit được thể và X có thể là phenyl hoặc pyridyl, mà được thể tùy ý với sulfonamit alkylat hóa, tuy nhiên các ví dụ này không được chỉ ra.



Trong US2003/236293 các chất ức chế được chọn COX-2 có ba vòng được cho là có cấu trúc (AA), trong đó A có thể là heterocyclyl hoặc vòng carbocyclic không bão hòa một phần hoặc không bão hòa. Tuy nhiên không có ví dụ nào được chỉ ra, trong đó A là 2-carboxamit được thể thiazol, oxazol, thiophen hoặc furan.

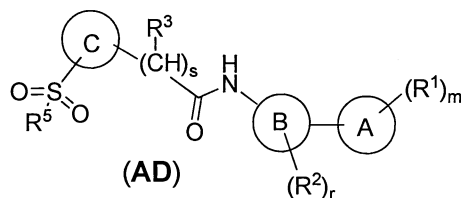


WO2012/027965 và WO2012/028100 mô tả các hợp chất thiazol có cấu trúc (AB) như các chất điều biến thụ thể ROR γ , trong đó R^a đại diện cho C₁₋₆-alkyl được thể tùy ý, NH₂ hoặc NHC₁₋₃-alkyl; R^b và R^c đại diện cho H hoặc C₁₋₆-alkyl; X là C=O và R^d và R^e là các phân tử thể tùy ý. Trong WO2012/100734 các hợp chất được mô tả, trong đó X đại diện cho O, NH, N-C₁₋₆-alkyl hoặc C₁₋₃-alkyl, được thể tùy ý với OH. Tương tự, trong WO2012/100732, các dẫn xuất tương tự với lõi thiophen được mô tả (cấu trúc AC).



Trong WO2013/029338 các chất điều biến thụ thể tương tự ROR γ được mô tả có cấu trúc (AD), trong đó vòng A, B và C được xác định chung là phenyl

hoặc heteroaryl và R^2 có thể được chọn từ ví dụ, C_{1-6} -alkylen-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, O-heteroaryl. Các ví dụ về vòng B có giới hạn tới (hetero)aryl 6-cạnh.

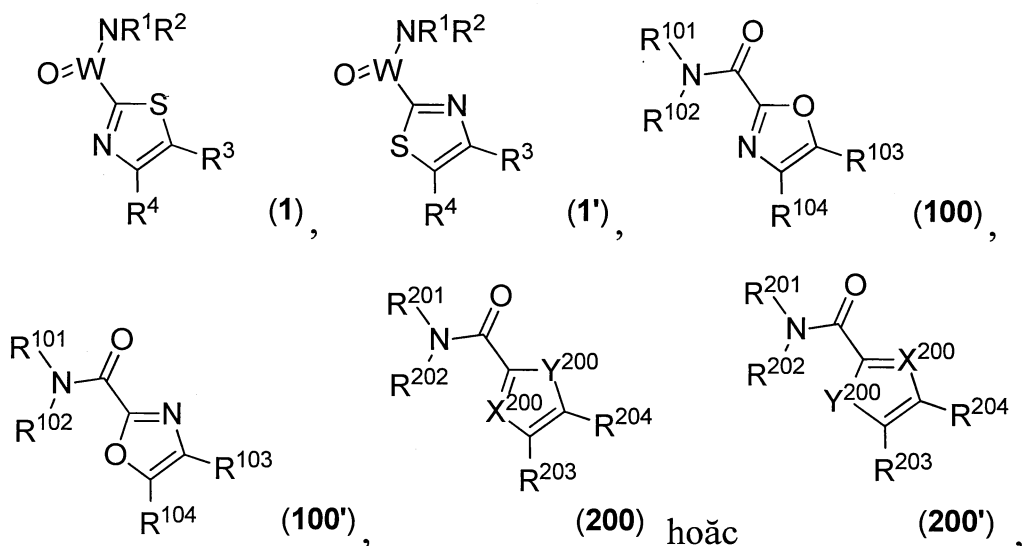


Các chất điều biến của thụ thể $ROR\gamma$ gần đây được bộc lộ trong WO2011/107248, WO2011/112263, WO2011/112264, WO2011/115892, WO2012/027965, WO2012/028100, WO2012/064744, WO2012/074547, WO2012/100732, WO2012/100734, WO2012/101261, WO2012/101263, WO2012/106995, WO2012/139775, WO2012/145254, WO2012/147916, WO2012/158784, WO2013/000869, WO2013/000871, WO2013/018695, WO2013/019621, WO2013/019626, WO2013/019635, WO2013/019653, WO2013/019682, WO2013/036912, WO2013/041519, WO2013/042782, WO2013/045431 dựa trên các lớp cấu trúc khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất gắn kết với các thụ thể hạt nhân mô côi $ROR\gamma 1$ và/hoặc $ROR\gamma t$ để mở ra các phương pháp điều trị các bệnh có liên quan đến sự điều chỉnh $ROR\gamma$, như các bệnh tự miễn dịch, các bệnh viêm da hoặc đa xơ cứng.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất thiazol được thể carboxamit hoặc sulfonamit có công thức (1), (1'), (100), (100'), (200) hoặc (200'):



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat và muối được dụng của nó làm chất điều biến ROR γ , mà có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa hoặc bất hoạt hóa của thụ thể ROR γ .

Sáng chế còn đề cập đến chất điều biến ROR γ dựa trên giàn vòng để sử dụng khi điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự ức chế hoặc sự hoạt hóa của ROR γ .

Khi điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến của thụ thể ROR γ , hoạt tính của thụ thể này tốt hơn là được giảm.

Tốt hơn là, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh tự miễn dịch. Các bệnh tự miễn dịch bao gồm nhóm bệnh với nguyên nhân tương tự của đáp ứng miễn dịch quá địch chống lại các đích nội sinh dẫn đến viêm mạn tính và các khuyết tật cơ thể hoặc các triệu chứng nghiêm trọng khác. Các bệnh tự miễn dịch bao gồm ví dụ, viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm da dị ứng, các bệnh viêm ruột như bệnh Crohn, bệnh suyễn, bệnh nhiệt đen niêm mạc, đa xơ cứng, xơ cứng hệ thống, bệnh tiểu đường loại 1, bệnh Kawasaki, viêm giáp tuyến Hashimoto, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ mạn tính, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ cấp tính, bệnh viêm ruột loét, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, nhược cơ,

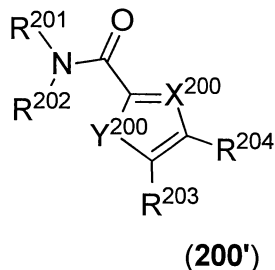
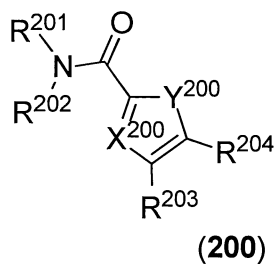
hội chứng Sjorgren, bệnh cứng da, viêm loét đại tràng, tăng sản biểu bì, viêm thận tiểu cầu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và xơ cứng cột bên teo cơ.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất được sử dụng khi điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa hoặc bất hoạt hóa của thụ thể ROR γ .

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh tự miễn dịch bao gồm viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm da dị ứng, các bệnh viêm ruột như bệnh Crohn, bệnh suyễn, bệnh nhiệt đen niêm mạc, đa xơ cứng, xơ cứng hệ thống, bệnh tiểu đường loại 1, bệnh Kawasaki, viêm giáp tuyến Hashimoto, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ mạn tính, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ cấp tính, bệnh viêm ruột loét, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, nhược cơ, hội chứng Sjorgren, bệnh cứng da, viêm loét đại tràng, tăng sản biểu bì, viêm thận tiểu cầu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và xơ cứng cột bên teo cơ, phương pháp này bao gồm việc cung cấp một lượng vừa đủ của hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), (100'), (200) hoặc (200') cho động vật có vú có nhu cầu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (200) hoặc công thức (200'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat, chế phẩm hoặc muối được dùng của nó,

trong đó:

R²⁰¹ và R²⁰² độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl,

C₁₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), C₁₋₁₀-alkylen-(aryl 6-cạnh), C₁₋₁₀-alkylen-(heteroaryl 6-cạnh), SO₂-C₁₋₁₀-alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR²¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR²¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R²¹¹, CONR²¹¹R²¹², CONR²¹¹SO₂R²¹¹, COR²¹¹, SO_xR²¹¹, SO₃H, SO₂NR²¹¹R²¹², NR²¹¹COR²¹¹, NR²¹¹SO₂R²¹¹, NR²¹¹-CO-NR²¹¹R²¹², NR²¹¹-SO₂-NR²¹¹R²¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR²¹¹R²¹²;

hoặc R²⁰¹ và R²⁰² khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR²¹¹, SO_xR²¹¹, SO₃H, NR²¹¹SO₂R²¹¹, SO₂NR²¹¹R²¹², C₀₋₆-alkylen-CO₂R²¹¹, CONR²¹¹R²¹², CONR²¹¹SO₂R²¹¹, COR²¹¹, NR²¹¹-CO-R²¹¹, NR²¹¹-CO-NR²¹¹R²¹², NR²¹¹-SO₂-NR²¹¹R²¹², NR²¹¹R²¹², C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl, O-C₃₋₈-xycloalkyl, C₃₋₈-heteroxycloalkyl và O-C₃₋₈-heteroxycloalkyl,

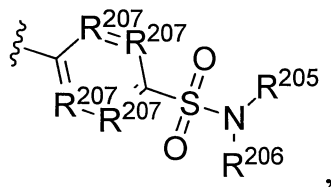
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, COOH và oxo;

R²⁰³ được chọn từ C₁₋₁₀-alkyl, flo-C₁₋₁₀-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₀₋₆-alkylen-(aryl 6- đến 10-cạnh), C₀₋₆-alkylen-(heteroaryl 5- đến 10-cạnh),

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, CN, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, OR²¹², CO₂R²¹², CONR²¹²R²¹², COR²¹²; và

trong đó đơn vị tùy ý CH_2 trong alkyl hoặc alkylen có thể được thế bởi O, SO_x , NH hoặc $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$;

R^{204} là:



trong đó:

R^{205} và R^{206} độc lập được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$, 5 heteroaryl - hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xyclolalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OH, oxo, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$ và $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{NR}^{211}\text{R}^{212}$, $\text{CO}_2\text{R}^{212}$ và $\text{CONR}^{211}\text{R}^{212}$;

và trong đó tùy ý R^{205} và R^{206} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ và halo- $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$;

R^{207} độc lập được chọn từ N và CR^{208} ; hoặc

hai R^{207} liên kế tạo vòng bão hòa một phần hoặc không bão hòa 5- hoặc 6-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, oxo, $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ và flo- $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$;

R^{208} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{209} được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{211} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, C_{3-6} -xycloalkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, oxo, Me và CF_3 ;

R^{212} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

X^{200} được chọn từ N và CR^{209} ;

Y^{200} được chọn từ O và S;

x độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

với điều kiện, mà 4-phenyl-5-(4-sulfamoylphenyl)oxazol-2-carboxamit bị loại trừ.

Theo phương án được ưu tiên của phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất theo công thức (200) hoặc công thức (200'), trong đó các hợp chất với:

Y^{200} là S; X^{200} là N;

R^{203} được chọn từ $(CR^8R^9)R^{40}$, $(C=O)R^{40}$, C_3 -xycloalkylen- R^{40} , OR^{40} , $NR^{41}R^{40}$ và SO_y-R^7 , trong đó:

R^7 được chọn từ C_{3-10} -xycloalkyl và C_{3-10} -heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H, F, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-3} -alkyl và O-halo- C_{1-3} -alkyl;

R^{40} là C_{3-10} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl và halo- C_{1-6} -alkyl; và

y được chọn từ 0, 1 và 2;

bị loại trừ.

Theo một phương án còn được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R^{201} được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(aryl 6-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 6-cạnh), SO_2 - C_{1-10} -alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR^{211} , O- C_{2-6} -alkylen- OR^{211} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{211} , $CONR^{211}R^{212}$, $CONR^{211}SO_2R^{211}$, COR^{211} , SO_xR^{211} , SO_3H , $SO_2NR^{211}R^{212}$, $NR^{211}COR^{211}$, $NR^{211}SO_2R^{211}$, NR^{211} -CO- $NR^{211}R^{212}$, NR^{211} - SO_2 - $NR^{211}R^{212}$, C_{3-10} -xycloalkyl, O- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, O- C_{3-10} -heteroxycloalkyl và $NR^{211}R^{212}$;

R^{202} được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và hydroxy- C_{1-6} -alkyl, còn tốt hơn R^{202} là hydro;

hoặc R^{201} và R^{202} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN , OR^{211} , SO_xR^{211} , SO_3H , $NR^{211}SO_2R^{211}$, $SO_2NR^{211}R^{212}$, C_{0-6} -alkylen- CO_2R^{211} , $CONR^{211}R^{212}$, $CONR^{211}SO_2R^{211}$, COR^{211} , $NR^{211}-CO-R^{211}$, $NR^{211}-CO-NR^{211}R^{212}$, $NR^{211}-SO_2-NR^{211}R^{212}$, $NR^{211}R^{212}$, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl, $O-C_{3-8}$ -xycloalkyl, C_{3-8} -heteroxycloalkyl và $O-C_{3-8}$ -heteroxycloalkyl,

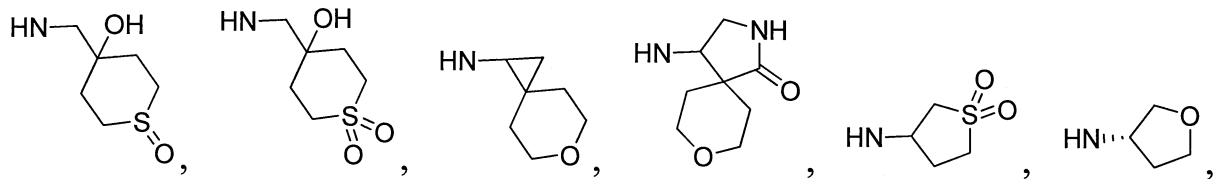
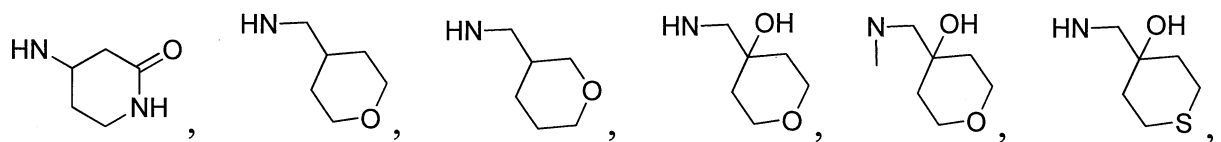
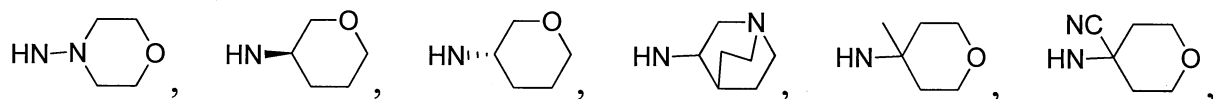
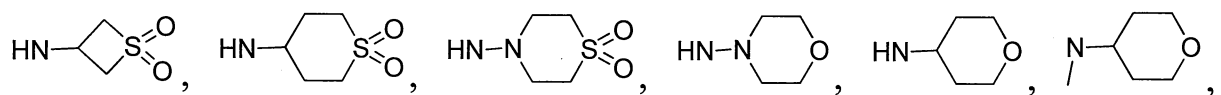
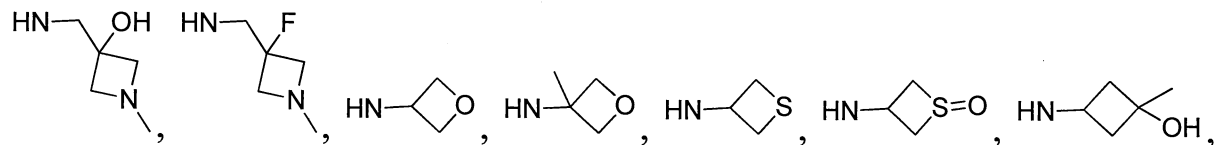
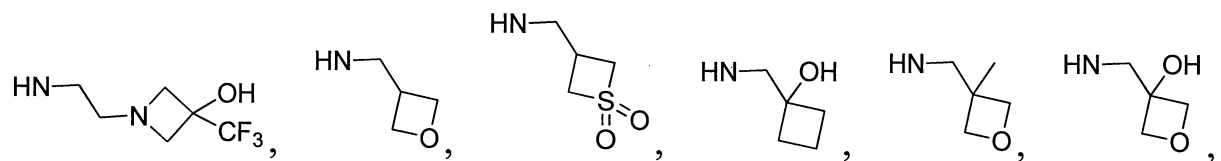
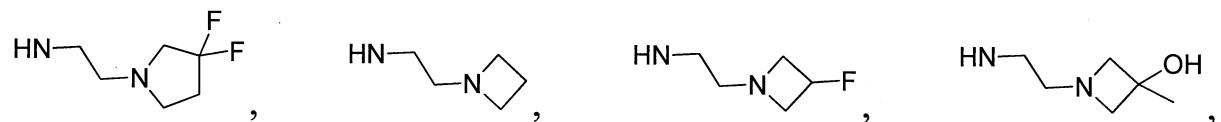
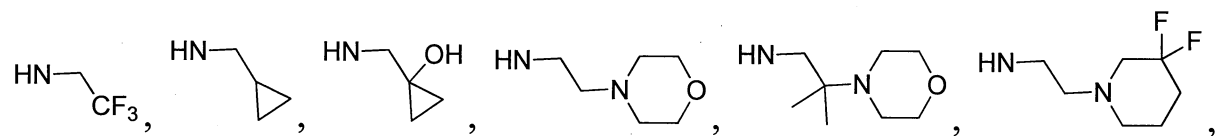
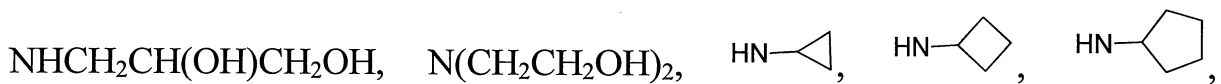
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, OH, $O-C_{1-3}$ -alkyl, O -halo- C_{1-3} -alkyl, SO_2-C_{1-3} -alkyl, $COOH$ và oxo.

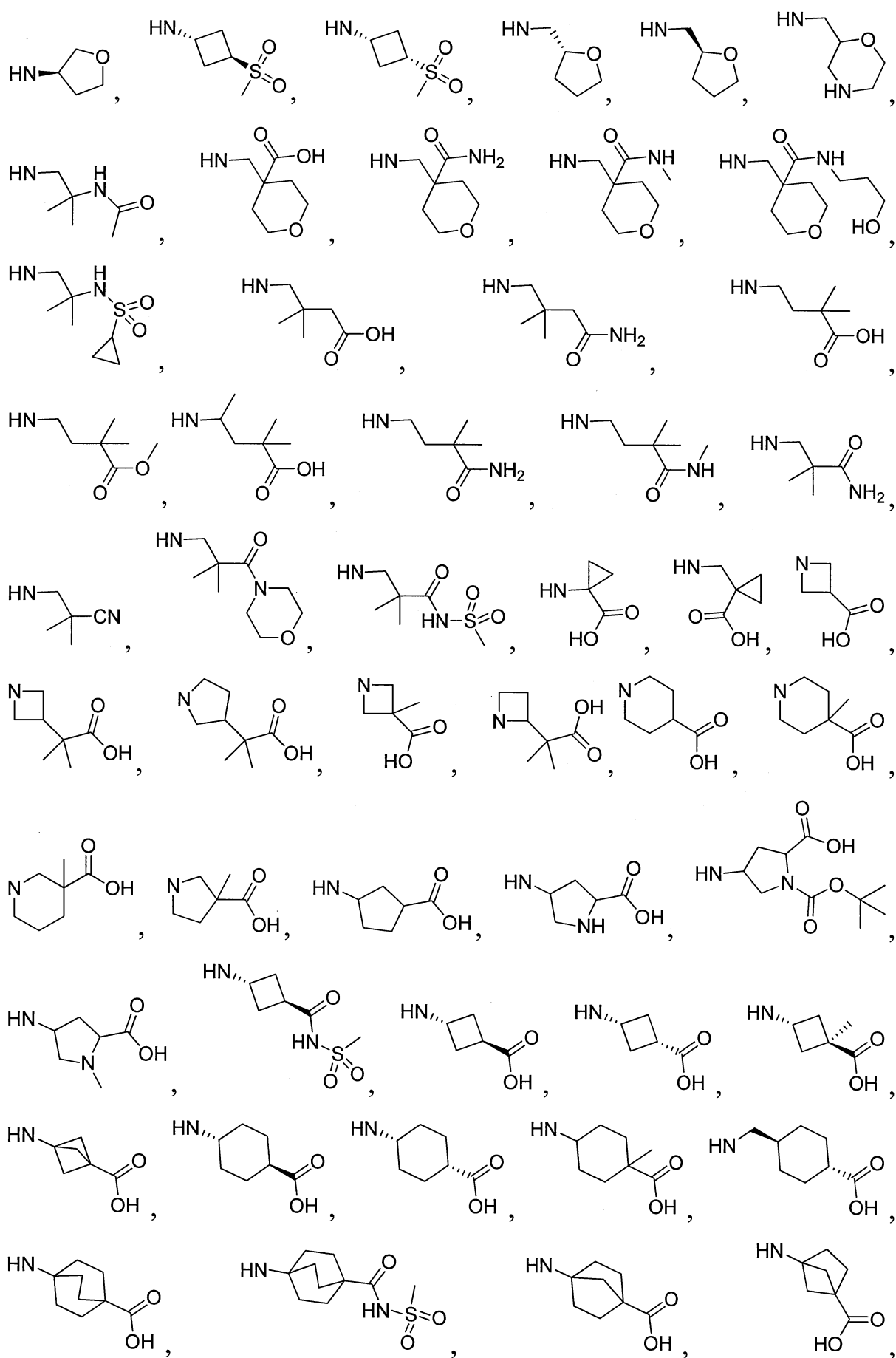
Còn tốt hơn là, R^{201} và R^{202} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 4- đến 6-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý ngoài một nguyên tử nitơ, trong đó vòng không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ flo, oxo, OR^{211} , SO_2R^{211} , $NR^{211}SO_2R^{211}$, $SO_2NR^{211}R^{212}$, C_{0-6} -alkylen- CO_2H , $CONR^{211}R^{212}$, COR^{211} , $NR^{211}R^{212}$, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl và C_{3-8} -heteroxycloalkyl,

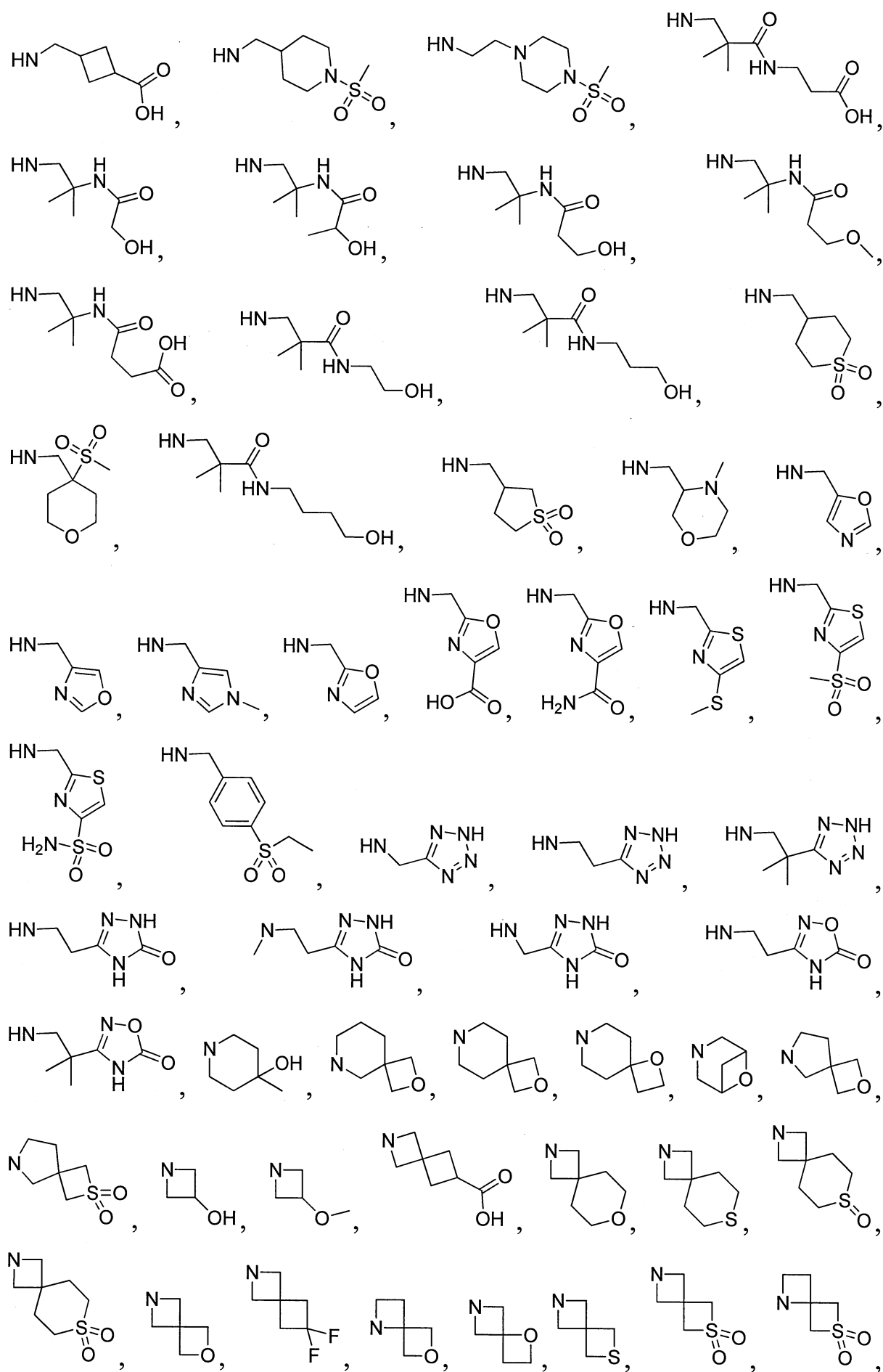
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, SO_2-C_{1-3} -alkyl, $COOH$ và oxo.

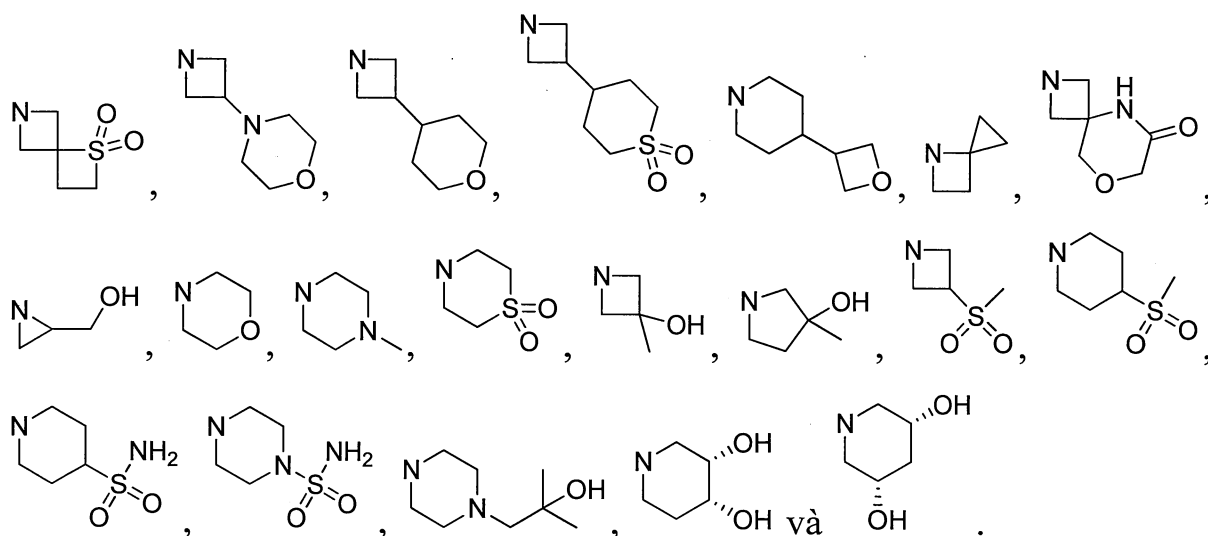
Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất $NR^{201}R^{202}$ được chọn từ $NHMe$, $NHEt$, NH^iPr , NH^tBu , $NHCH_2CONH_2$, $NHCH_2CONMe_2$, $NHCH_2CH_2OH$, $NHCH_2CH_2OMe$, $NHCH_2CH_2SO_2Me$, $NHCH_2CH_2SO_2NH_2$, $NH(CH_2)_3OH$, $NH(CH_2)_3OMe$, $NH(CH_2)_4OH$, $NH(CH_2)_4OMe$, $NH(CH_2)_5OH$, $NH(CH_2)_2CO_2H$,

$\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$,
 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{Me})(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $\text{NHCH}(\text{Me})\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OMe}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONHMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONMe}_2$,
 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SOMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CHMeOH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SOMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NHC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$,

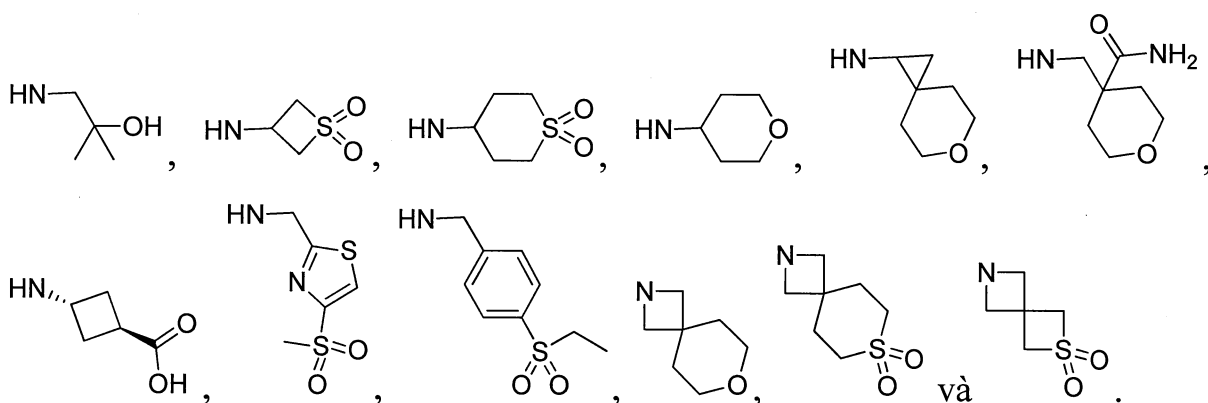




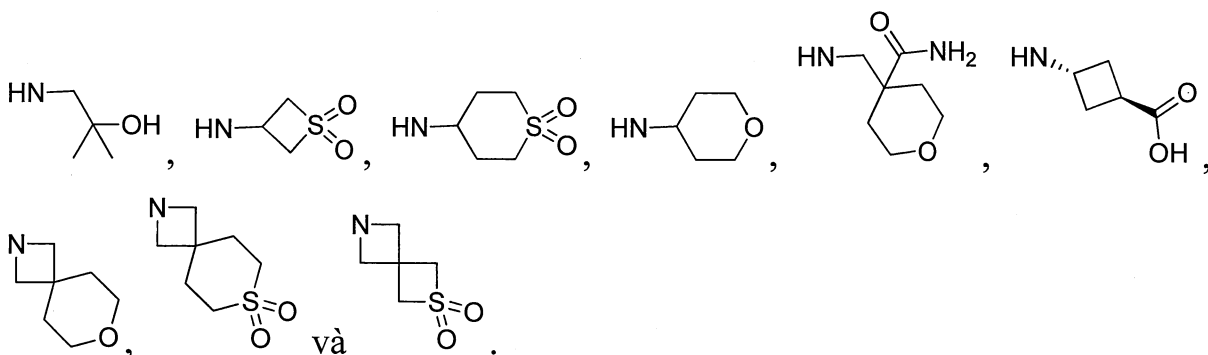




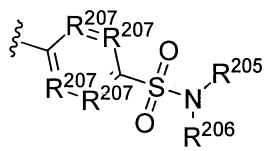
Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất NR²⁰¹R²⁰² được chọn từ:



Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất NR²⁰¹R²⁰² được chọn từ:



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R²⁰⁴ là:



, trong đó:

R^{205} và R^{206} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl, $NR^{211}R^{212}$, CO_2R^{212} và $CONR^{211}R^{212}$;

và trong đó R^{205} và R^{206} tùy ý khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

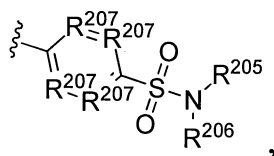
R^{207} độc lập được chọn từ N và CR^{208} ; hoặc

hai R^{207} liền kề hình thành vòng 5- hoặc 6-cạnh bão hòa một phần hoặc không bão hòa chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và flo- C_{1-4} -alkyl;

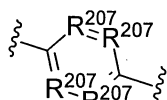
R^{208} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl,

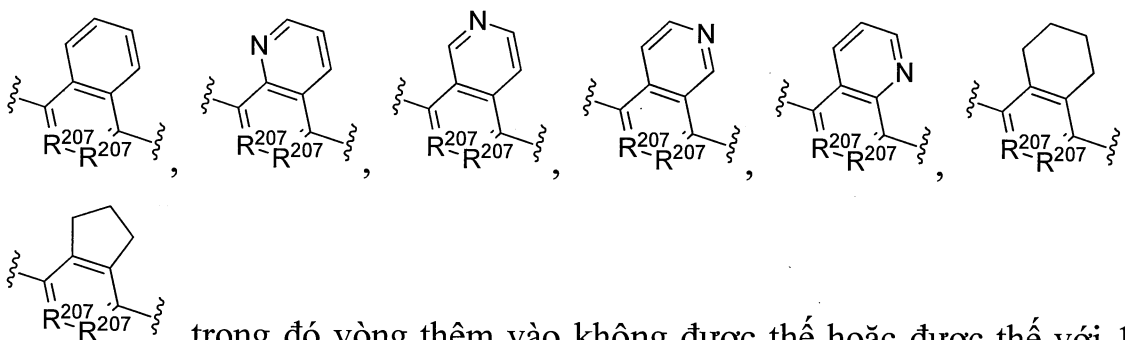
trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R^{204} là:



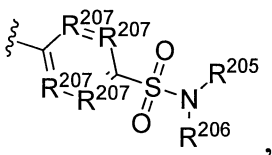
trong đó tất cả R^{207} là CR^{208} hoặc một R^{207} là N và ba R^{207} khác là CR^{208} ; hoặc

trong đó  được chọn từ:



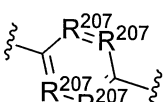
, trong đó vòng thêm vào không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và flo- C_{1-4} -alkyl.

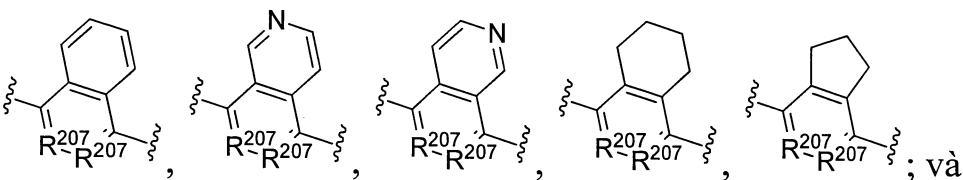
Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R^{204} là:



trong đó tất cả R^{207} là CR^{208} hoặc một R^{207} là N và R^{207} khác là CR^{208} ; và

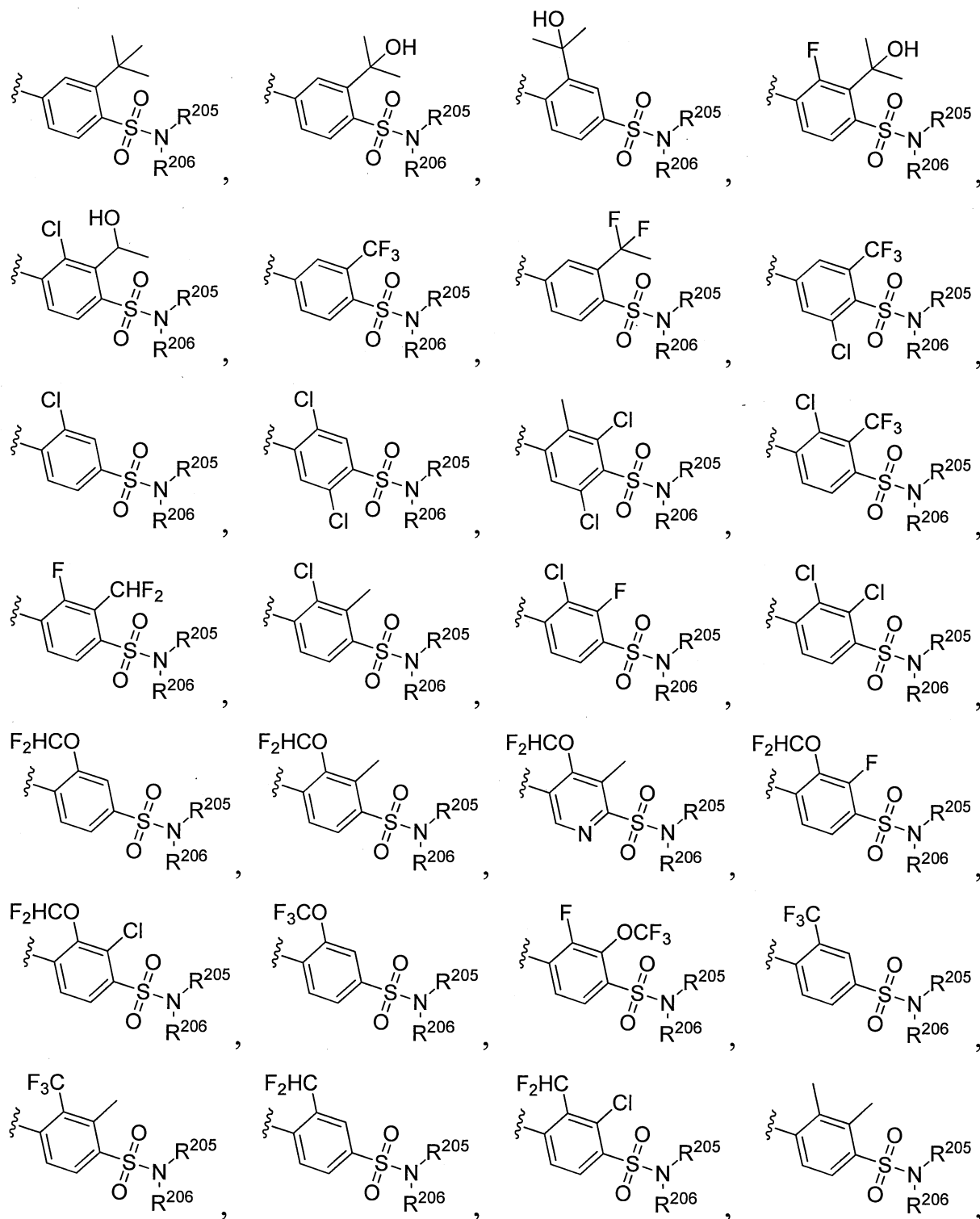
trong đó một R^{208} độc lập được chọn từ hoặc hai R^{208} liên kề độc lập được chọn từ flo, clo, methyl, CHF_2 , CF_3 , CMe_2OH , $OCHF_2$ và OCF_3 trong khi gốc còn lại R^{208} là hydro; hoặc

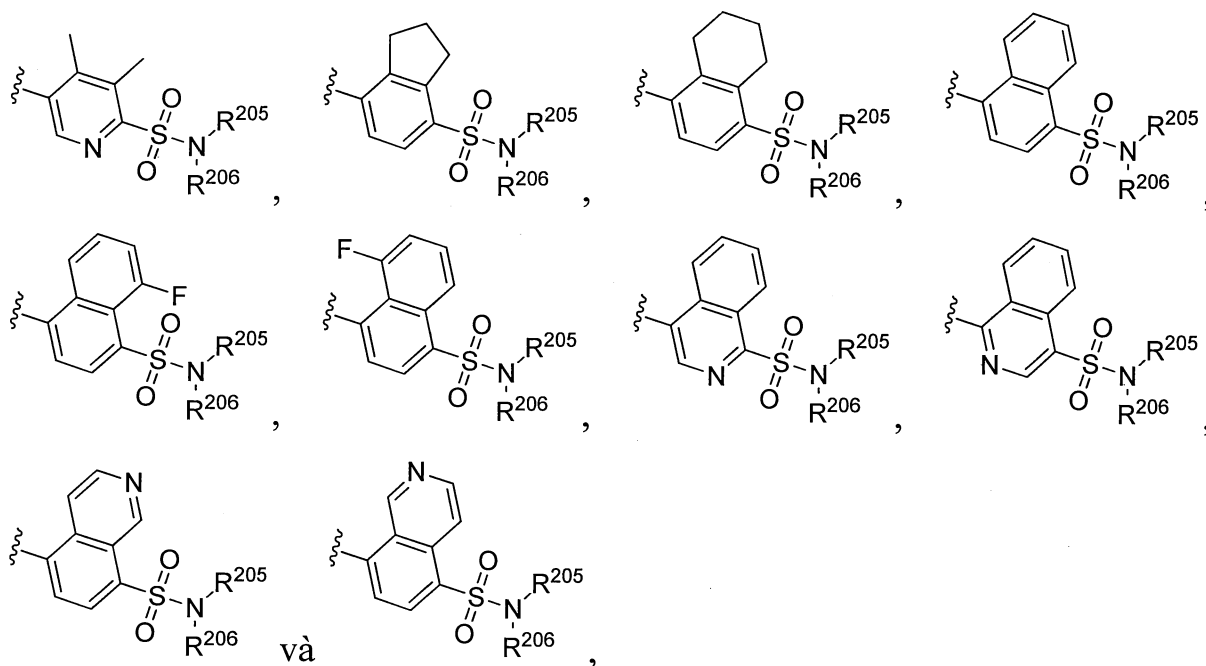
trong đó  được chọn từ :



trong đó cả hai R^{207} là CR^{208} hoặc một R^{207} là N và cái kia là CR^{208} ; và R^{208} độc lập được chọn từ H, flo, clo, CH_3 và CF_3 .

Theo một phương án thay thế được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R²⁰⁴ được chọn từ:



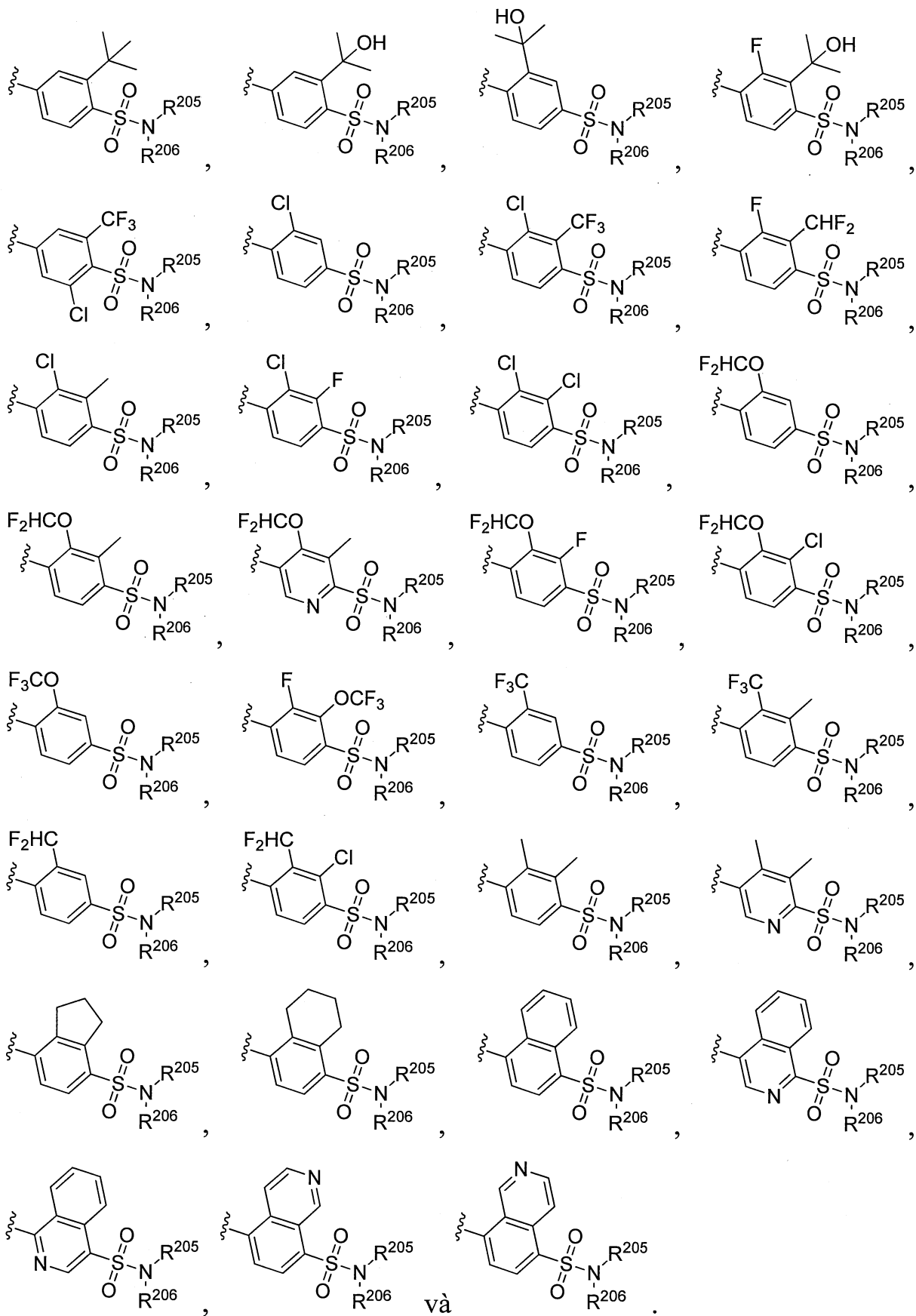


trong đó:

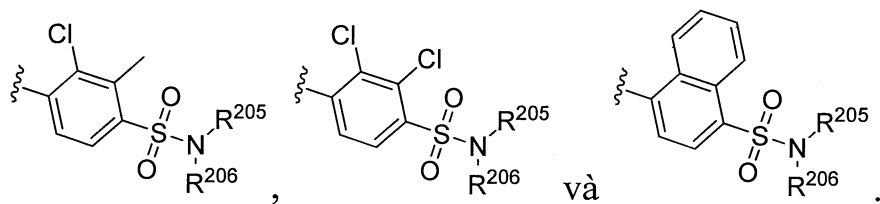
R^{205} và R^{206} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl và SO_2-C_{1-3} -alkyl, $NR^{211}R^{212}$, CO_2R^{212} và $CONR^{211}R^{212}$;

và trong đó R^{205} và R^{206} tùy ý khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl.

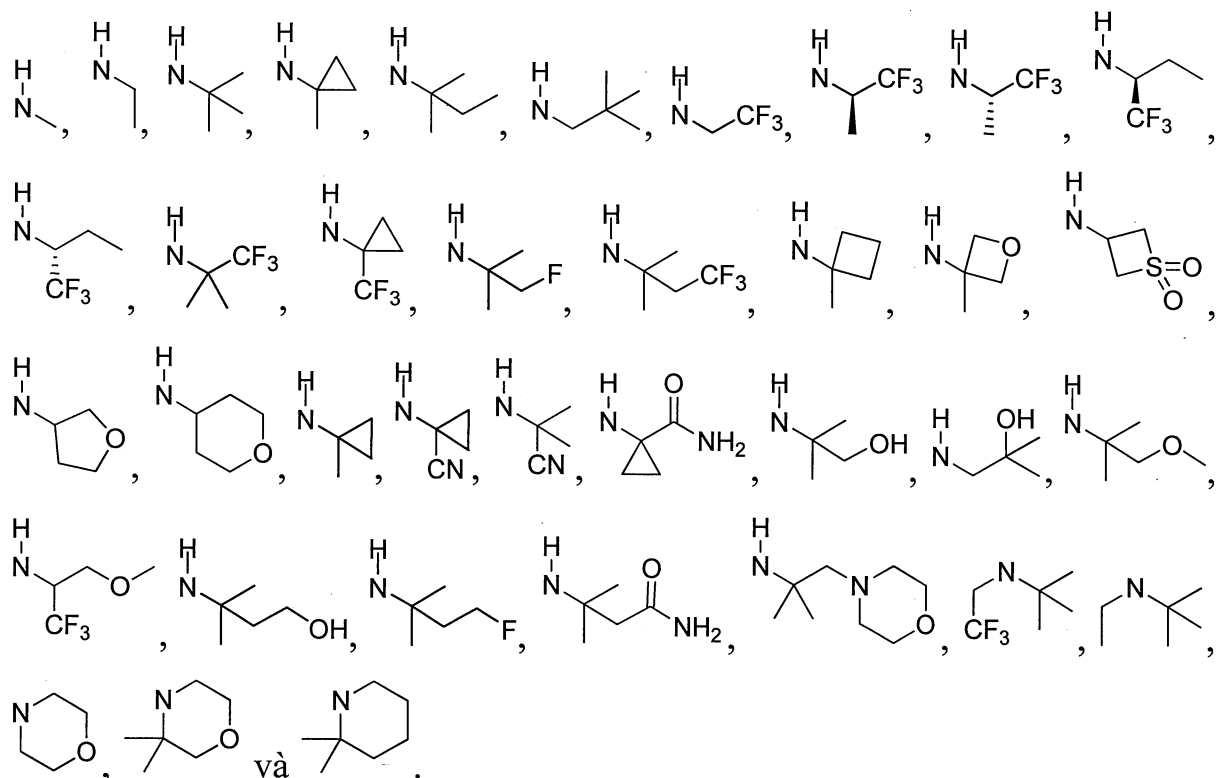
Còn tốt hơn là trong sự kết hợp với bất kỳ phương án trên hoặc sau đây của phương án thứ nhất, R^{204} được chọn từ:



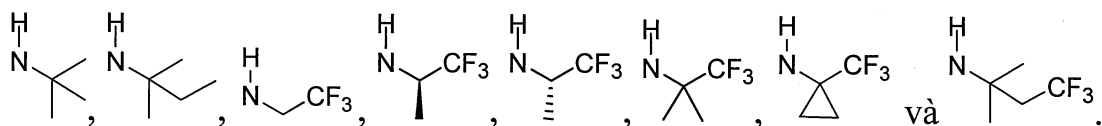
Còn tốt hơn nữa là trong sự kết hợp với bất kỳ phương án trên hoặc sau đây của phương án thứ nhất, R^{204} được chọn từ:



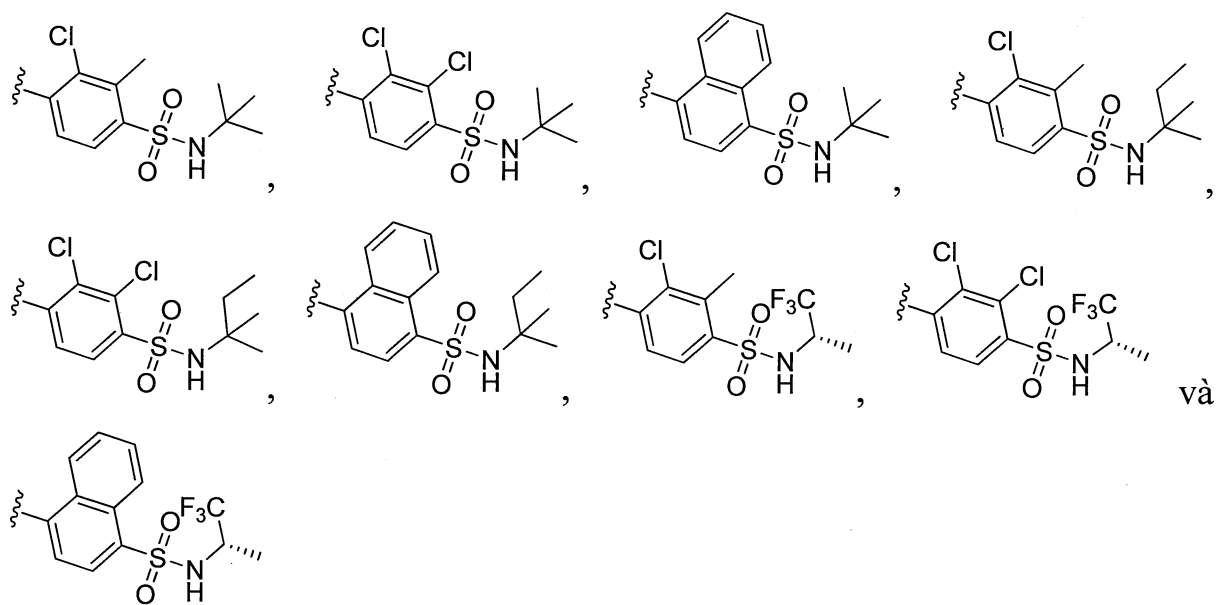
Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất $\text{NR}^{205}\text{R}^{206}$ được chọn từ:



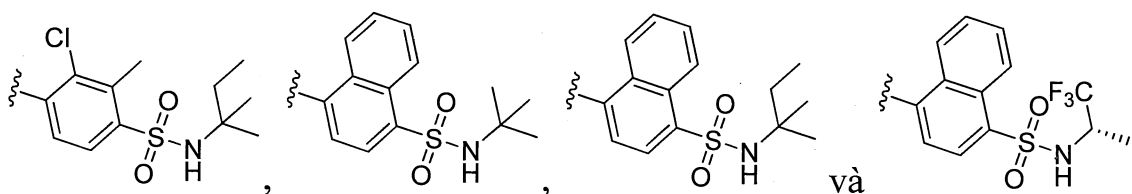
Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất $\text{NR}^{205}\text{R}^{206}$ tốt hơn là:



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R^{204} được chọn từ:



Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R^{204} được chọn từ:



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R^{203} được chọn từ C_{1-10} -alkyl, flo- C_{1-10} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{0-6} -alkylen-(aryl 6- đến 10-cạnh), C_{0-6} -alkylen-(heteroaryl 5- đến 10-cạnh),

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể với 1 đến 6 phần tử thể độc lập được chọn từ oxo, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, OR^{212} , CO_2R^{212} , $CONR^{212}R^{212}$, COR^{212} ; và

trong đó một đơn vị CH_2 tùy ý trong alkyl hoặc alkylen có thể được thể bởi O, SO_x , NH hoặc $N(C_{1-3}$ -alkyl).

Theo một phương án tương tự được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất, R^{203} được chọn từ C_{1-10} -

alkyl, flo-C₁₋₁₀-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₀₋₆-alkylen-(heteroaryl 5- đến 10-cạnh),

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, CN, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, OR²¹², CO₂R²¹², CONR²¹²R²¹², COR²¹²; và

trong đó một đơn vị CH₂ tùy ý trong alkyl hoặc alkylen có thể được thế bởi O, SO_x, NH hoặc N(C₁₋₃-alkyl).

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất, R²⁰³ được chọn từ C₁₋₁₀-alkyl, flo-C₁₋₁₀-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, CN, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, OR²¹², CO₂R²¹², CONR²¹²R²¹², COR²¹²; và

trong đó một đơn vị CH₂ tùy ý trong alkyl hoặc alkylen có thể được thế bởi O, SO_x, NH hoặc N(C₁₋₃-alkyl).

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R²⁰³ được chọn từ C₁₋₈-alkyl, flo-C₁₋₈-alkyl, C₀₋₂-alkylen-C₃₋₈-xycloalkyl, C₀₋₂-alkylen-C₃₋₈-heteroxycloalkyl, C₀₋₂-alkylen-(aryl 6- đến 10-cạnh), C₀₋₂-alkylen-(heteroaryl 5- đến 10-cạnh),

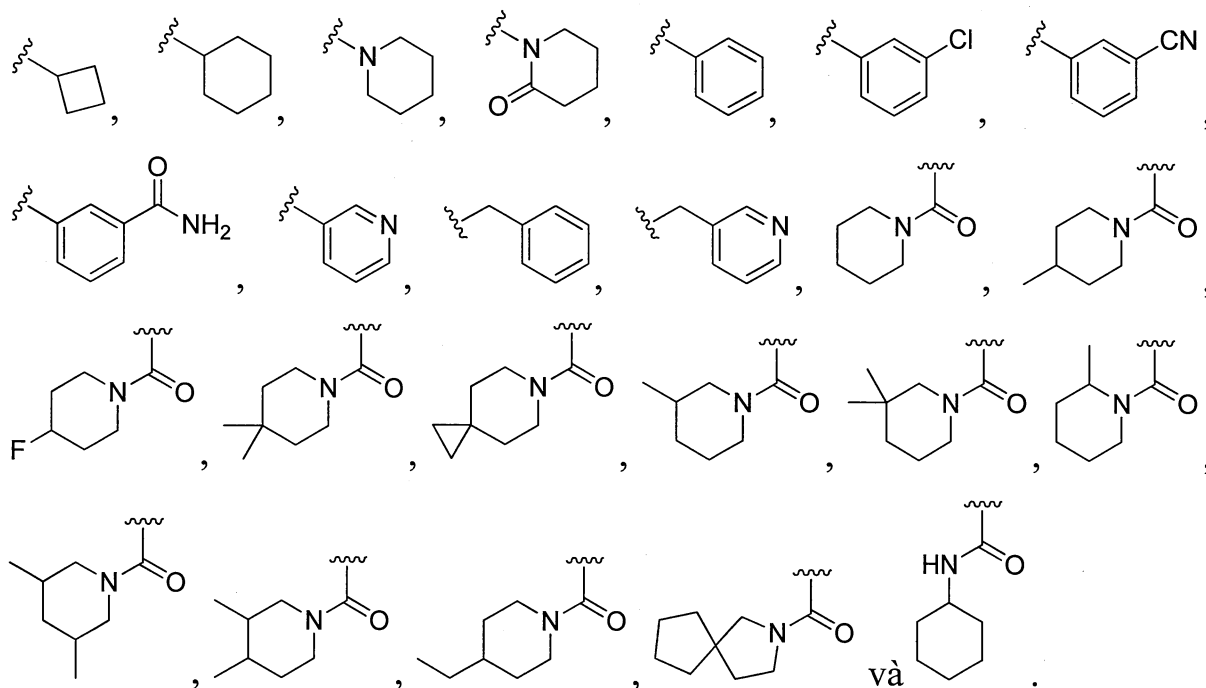
trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, flo, clo, CN, CONH₂, C₁₋₃-alkyl, flo-C₁₋₃-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl và OC₁₋₄-alkyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R²⁰³ được chọn từ C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl, C₃₋₈-heteroxycloalkyl, aryl 6-cạnh, heteroaryl 6-cạnh, CH₂-(aryl 6-cạnh), CH₂-(heteroaryl 6-cạnh), CO-(aryl 6-cạnh), CO-(heteroaryl 6-cạnh) và CO-NR^aR^b (trong đó R^aR^b hình thành heteroxycloalkyl bão hòa 4- đến 8-cạnh),

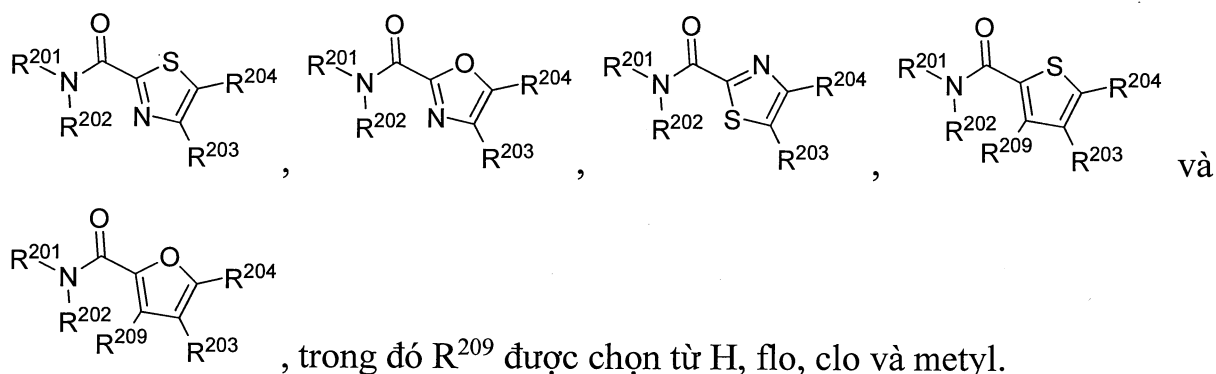
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế tùy ý với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, C₁₋₃-alkyl, flo-C₁₋₃-alkyl và C₃₋₈-xycloalkyl; và

trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, CN, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl.

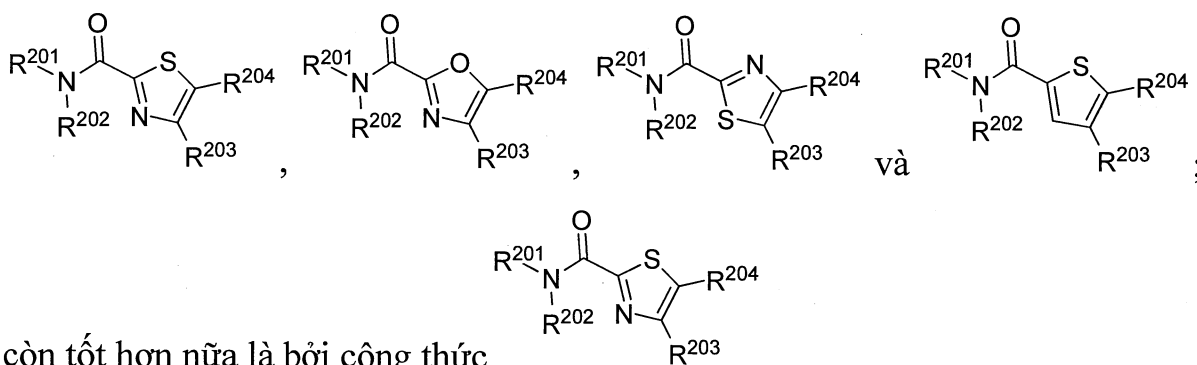
Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất R²⁰³ được chọn từ CHF₂, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CMe₃, CH₂OCMe₃,



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất hợp chất có công thức được chọn từ:



Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ nhất hợp chất có công thức được chọn từ:



Sáng chế còn đề xuất được phẩm của phương án thứ nhất theo sáng chế được sử dụng như là dược phẩm.

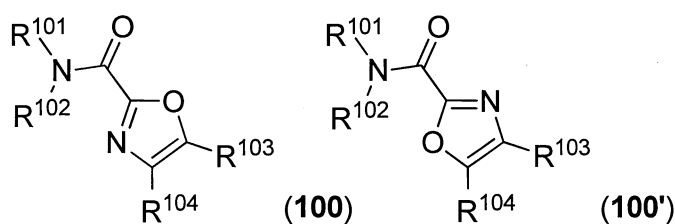
Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ nhất theo sáng chế để dùng khi điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự ức chế hoặc sự hoạt hóa của thụ thể $ROR\gamma$.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ nhất theo sáng chế khi điều trị sự viêm trung gian $ROR\gamma$ và các bệnh tự miễn dịch. Tốt hơn là, bệnh được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm da dị ứng, các bệnh viêm ruột như bệnh Crohn, bệnh suyễn, bệnh nhiệt đen niêm mạc, đa xơ cứng, xơ cứng hệ thống, bệnh tiểu đường loại 1, bệnh Kawasaki, viêm giáp tuyến Hashimoto, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ mạn tính, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ cấp tính, bệnh viêm ruột loét, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, nhược cơ,

hội chứng Sjorgren, bệnh cứng da, viêm loét đại tràng, tăng sản biểu bì, viêm thận tiểu cầu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và xơ cứng cột bên teo cơ.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất của phương án thứ nhất theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (100) hoặc công thức (100'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat, chế phẩm hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

R^{101} và R^{102} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(aryl 6-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 6-cạnh), SO_2 - C_{1-10} -alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR^{111} , $\text{O}-\text{C}_{2-6}$ -alkylen- OR^{111} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, $\text{CO}_2\text{R}^{111}$, $\text{CONR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{CONR}^{111}\text{SO}_2\text{R}^{111}$, COR^{111} , $\text{SO}_x\text{R}^{111}$, SO_3H , $\text{SO}_2\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{NR}^{111}\text{COR}^{111}$, $\text{NR}^{111}\text{SO}_2\text{R}^{111}$, $\text{NR}^{111}-\text{CO}-\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{NR}^{111}-\text{SO}_2-\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, C_{3-10} -xycloalkyl, $\text{O}-\text{C}_{3-10}$ -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, $\text{O}-\text{C}_{3-10}$ -heteroxycloalkyl và $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$;

hoặc R^{101} và R^{102} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR^{111} ,

$\text{SO}_x\text{R}^{111}$, SO_3H , $\text{NR}^{111}\text{SO}_2\text{R}^{111}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-CO}_2\text{R}^{111}$, $\text{CONR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{CONR}^{111}\text{SO}_2\text{R}^{111}$, COR^{111} , $\text{NR}^{111}\text{-CO-R}^{111}$, $\text{NR}^{111}\text{-CO-NR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{NR}^{111}\text{-SO}_2\text{-NR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, hydroxy- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{O-C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, OH, $\text{O-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, COOH và oxo;

R^{103} là aryl đơn hoặc hai vòng 6-10 cạnh hoặc heteroaryl đơn, hai hoặc ba vòng 5-14 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkynyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh)}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkylen-O-R}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-CN}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-N(R}^{131})_2$, $\text{O-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkylen-O-R}^{131}$, $\text{O-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-COOR}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)R}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)N(R}^{131})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-N(R}^{131})\text{C(O)R}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO-R}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-R}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-N(R}^{131})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-N(R}^{131})\text{SO}_2\text{-R}^{131}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$,

trong đó alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, OH, oxo, $=\text{N-OR}^{132}$, $\text{O-C}_{1-3}\text{-alkyl}$ và $\text{O-halo-C}_{1-3}\text{-alkyl}$,

hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề hoàn thành vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không

được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, oxo, =N-OR¹³², OH, O-C₁₋₆-alkyl và O-halo-C₁₋₆-alkyl;

R¹⁰⁴ được chọn từ (CR¹⁰⁸R¹⁰⁹)R¹⁴⁰, (C=O)R¹⁴⁰, OR¹⁴⁰, SO_y-R¹⁰⁷ và C₃₋₆-xycloalkyl, là vòng xoắn được nối với R¹⁴⁰,

trong đó xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl và CF₃;

R¹⁰⁷ được chọn từ C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R¹⁰⁸ độc lập được chọn từ H, F, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl và O-halo-C₁₋₃-alkyl;

R¹⁰⁹ được chọn từ H, F, C₁₋₃-alkyl và halo-C₁₋₃-alkyl;

R¹¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, NH₂, NH(C₁₋₃-alkyl), N(C₁₋₃-alkyl)₂, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và SO₂-C₁₋₃-alkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, oxo, Me và CF₃;

R¹¹² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

R^{131} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OH, oxo, $=N-OR^{132}$, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl;

và trong đó hai R^{131} tùy ý khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

R^{132} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl và halo- C_{1-6} -alkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

R^{140} là C_{3-10} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl và C_{3-8} -heteroxycloalkyl;

x và y độc lập được chọn từ 0, 1 và 2.

Theo một phương án còn được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{101} được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(aryl 6-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 6-cạnh), trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR^{111} , O- C_{2-6} -alkylen- OR^{111} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{111} , $CONR^{111}R^{112}$, $CONR^{111}SO_2R^{111}$, COR^{111} , SO_xR^{111} , SO_3H , $SO_2NR^{111}R^{112}$, $NR^{111}COR^{111}$, $NR^{111}SO_2R^{111}$, $NR^{111}-CO-NR^{111}R^{112}$, $NR^{111}-SO_2-NR^{111}R^{112}$, C_{3-8} -

xycloalkyl, O-C₃₋₈-xycloalkyl, C₃₋₈-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₈-heteroxycloalkyl và NR¹¹¹R¹¹²;

R¹⁰² được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₃-alkyl, flo-C₁₋₃-alkyl và hydroxy-C₁₋₃-alkyl, còn tốt hơn là R¹⁰² là hydro;

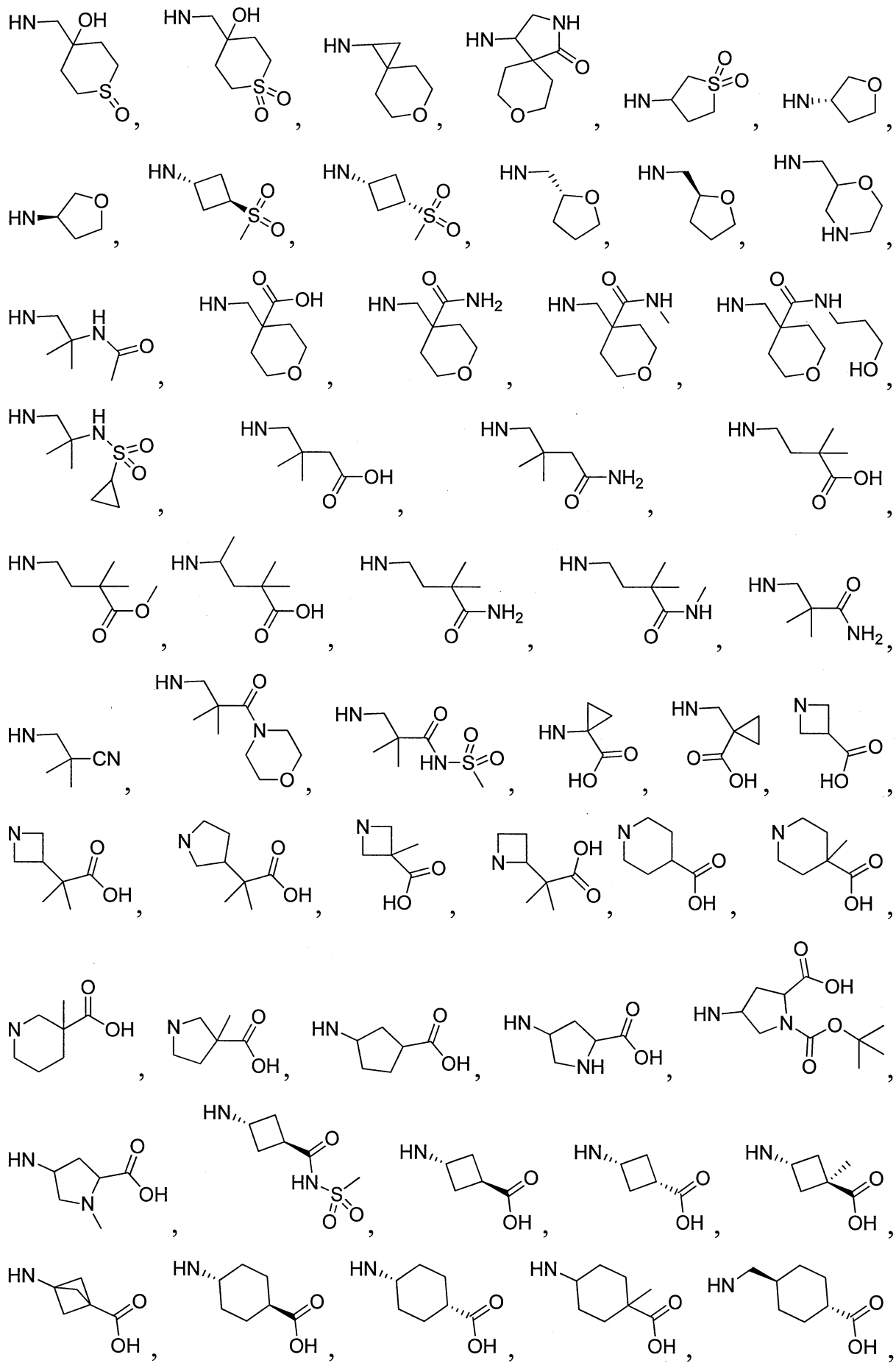
hoặc R¹⁰¹ và R¹⁰² khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR¹¹¹, SO_xR¹¹¹, SO₃H, NR¹¹¹SO₂R¹¹¹, SO₂NR¹¹¹R¹¹², C₀₋₆-alkylen-CO₂R¹¹¹, CONR¹¹¹R¹¹², CONR¹¹¹SO₂R¹¹¹, COR¹¹¹, NR¹¹¹-CO-R¹¹¹, NR¹¹¹-CO-NR¹¹¹R¹¹², NR¹¹¹-SO₂-NR¹¹¹R¹¹², NR¹¹¹R¹¹², C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl, O-C₃₋₈-xycloalkyl, C₃₋₈-heteroxycloalkyl và O-C₃₋₈-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, COOH và oxo.

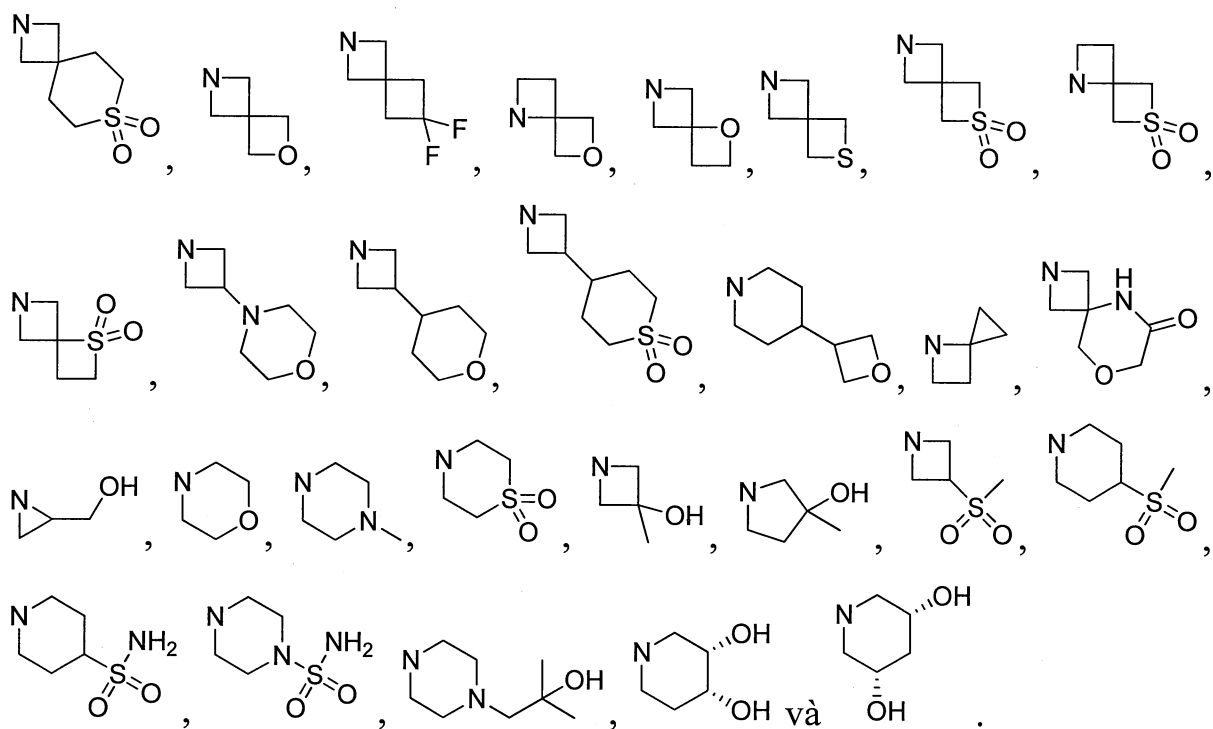
Còn tốt hơn là, R¹⁰¹ và R¹⁰² khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, oxo, OR¹¹¹, SO₂R¹¹¹, NR¹¹¹SO₂R¹¹¹, SO₂NR¹¹¹R¹¹², C₀₋₆-alkylen-CO₂H, CONR¹¹¹R¹¹², COR¹¹¹, NR¹¹¹R¹¹², C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl và C₃₋₈-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, COOH và oxo.

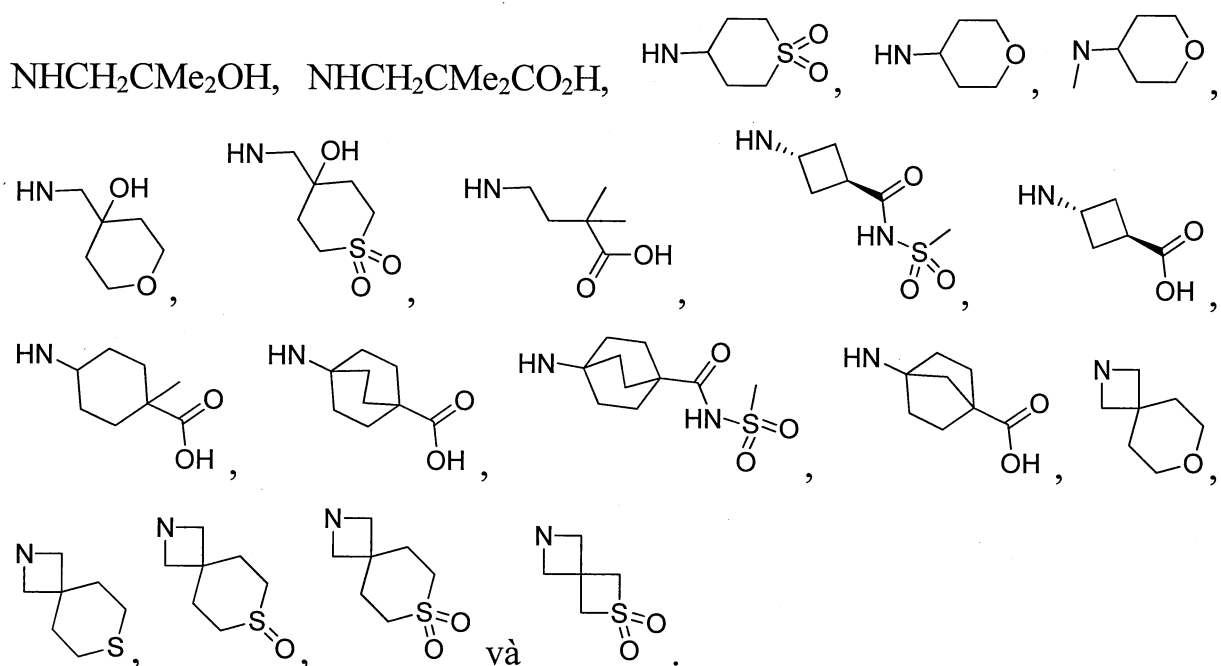
Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai NR¹⁰¹R¹⁰² được chọn từ NHMe, NH₂Et,



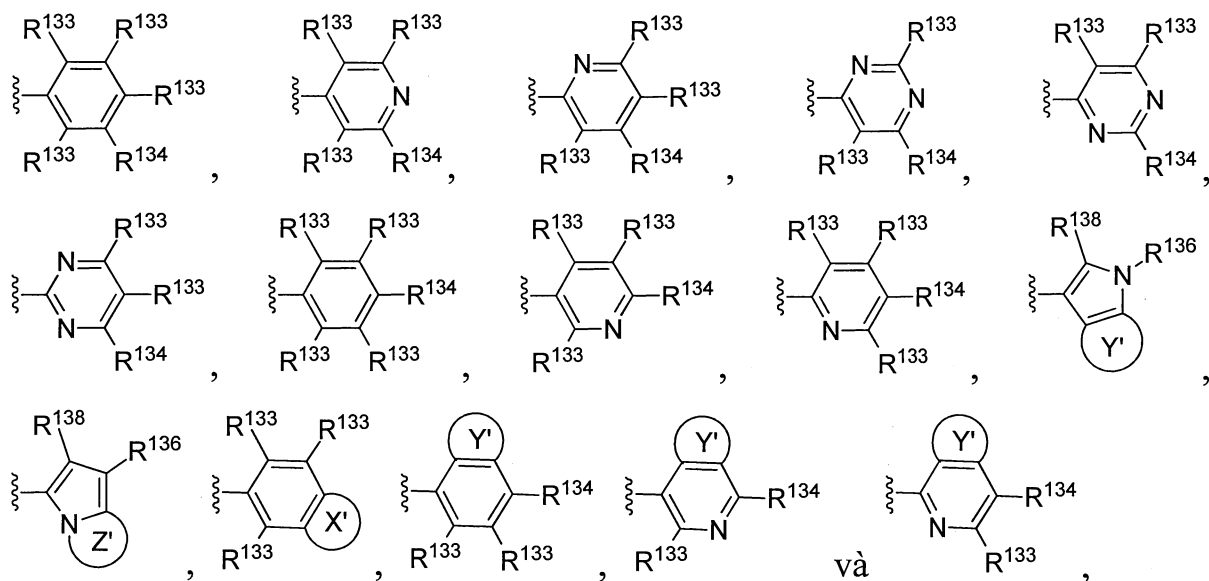




Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai NR¹⁰¹R¹⁰² được chọn từ



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R¹⁰³ được chọn từ:



trong đó:

R^{133} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{134} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5-cạnh, heteroaryl 6-cạnh, $C(O)N(R^{137})_2$ và $SO_2N(R^{137})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-3} -alkyl, flo-O- C_{1-3} -alkyl;

R^{135} được chọn từ halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, oxo, =N-OR¹³², OH, O- C_{1-6} -alkyl và O-halo- C_{1-6} -alkyl;

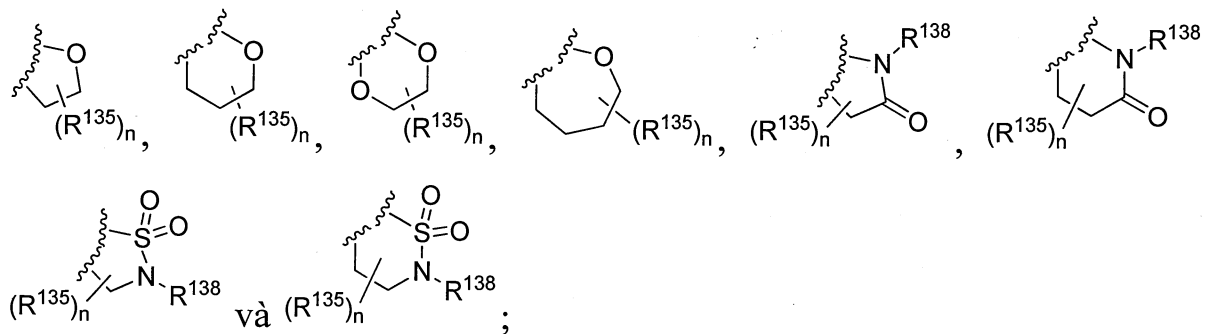
R^{136} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, $C(O)N(R^{137})_2$, $SO_2N(R^{137})_2$;

R^{137} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O- C_{1-3} -alkyl, CN; và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

hoặc trong đó hai R^{137} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

R^{138} được chọn từ H, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

X' là dị vòng bão hòa anelat hóa được chọn từ nhóm bao gồm:

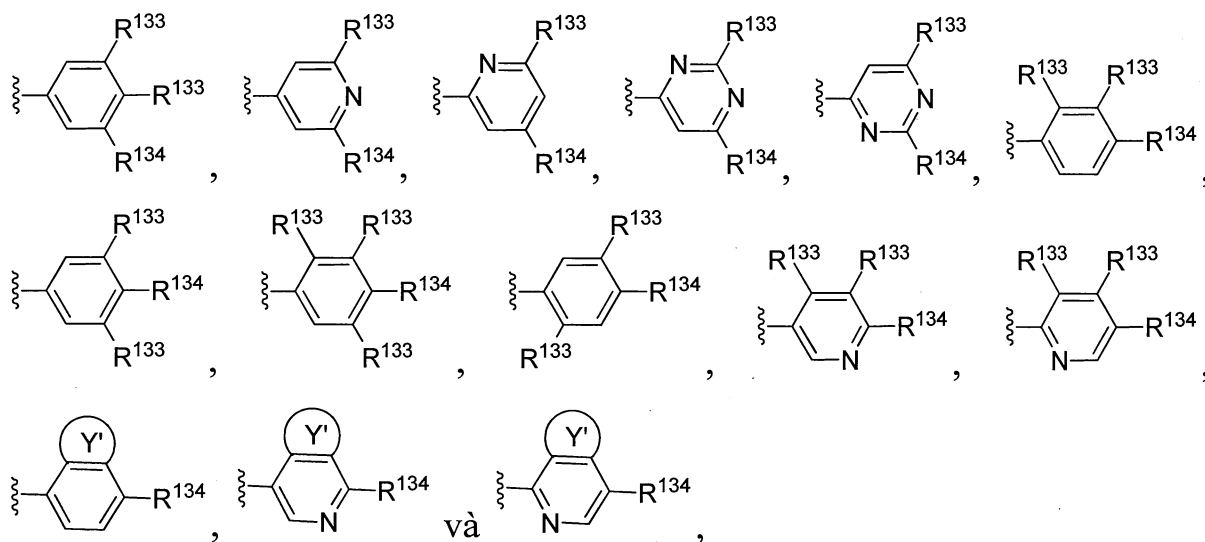


Y' là vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

Z' là vòng 6-cạnh anelat hóa hình thành heteroaryl chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

n được chọn từ 1 đến 4.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{103} được chọn từ:



trong đó:

R^{133} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, $C(O)N(R^{137})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{134} được chọn từ C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, $C(O)N(R^{137})_2$, $SO_2N(R^{137})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{137} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -heteroxycloalkyl,

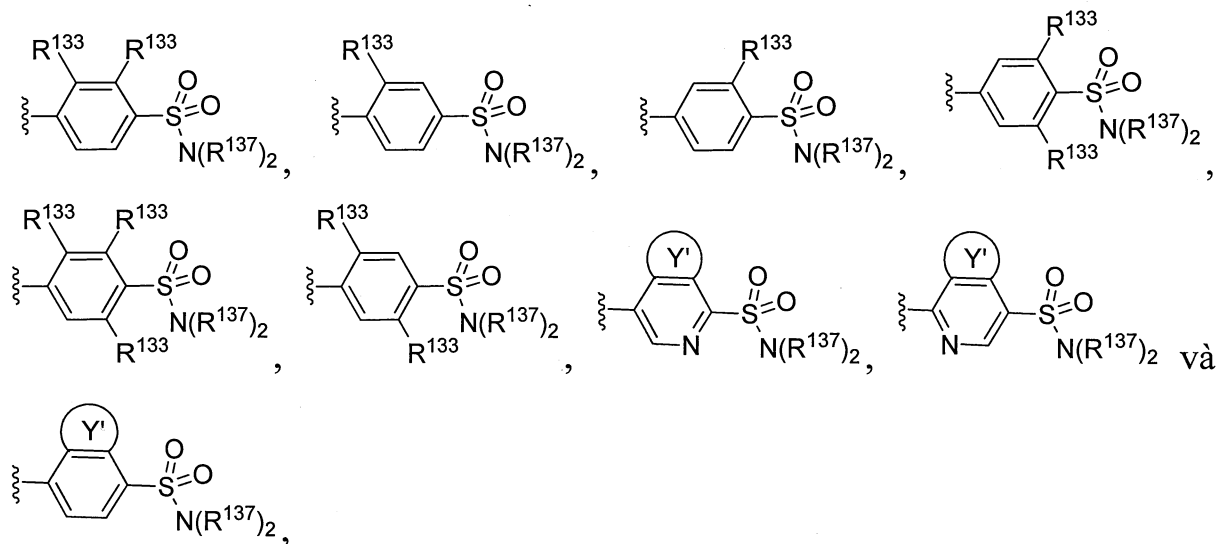
trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O- C_{1-3} -alkyl, CN, $CONH_2$; và

trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, OH, oxo, O-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

hoặc trong đó hai R¹³⁷ khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C₁₋₄-alkyl và halo-C₁₋₄-alkyl;

Y' là vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, methyl và CF₃.

Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R¹⁰³ được chọn từ:



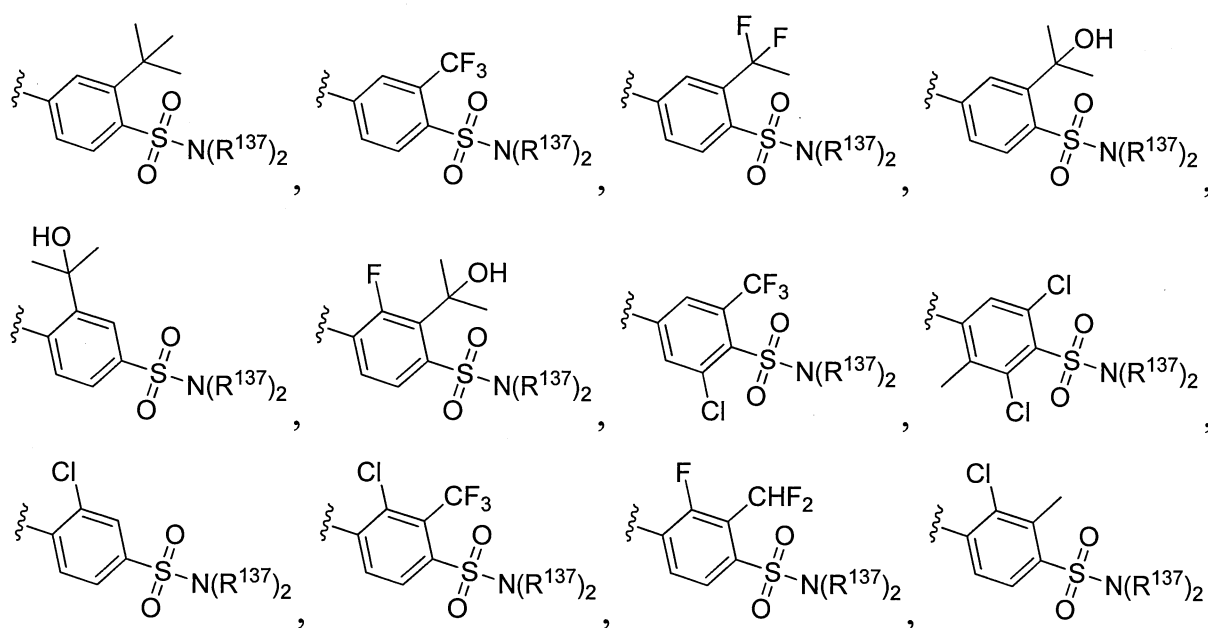
trong đó R¹³³ độc lập được chọn từ H, halogen, C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkylen-OH, C₁₋₄-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, và O-flo-C₁₋₆-alkyl, còn tốt hơn là R¹³³ độc lập được chọn từ flo, clo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, methyl, ^tbutyl và CMe₂OH;

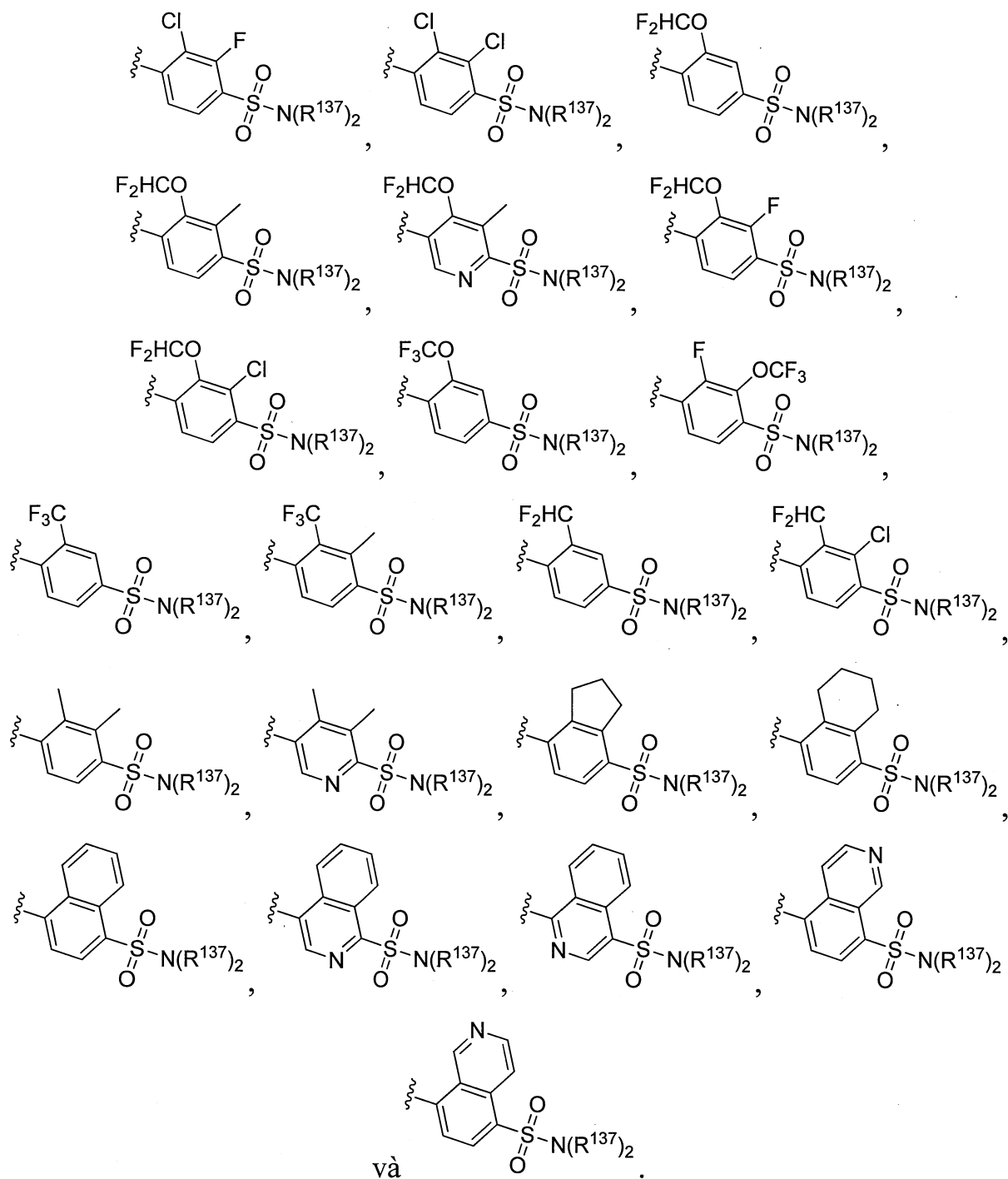
một R^{137} được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl và R^{137} còn lại được chọn từ C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O- C_{1-3} -alkyl, CN, $CONH_2$; và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, $CONH_2$, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl,

hoặc trong đó hai R^{137} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn có thể hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

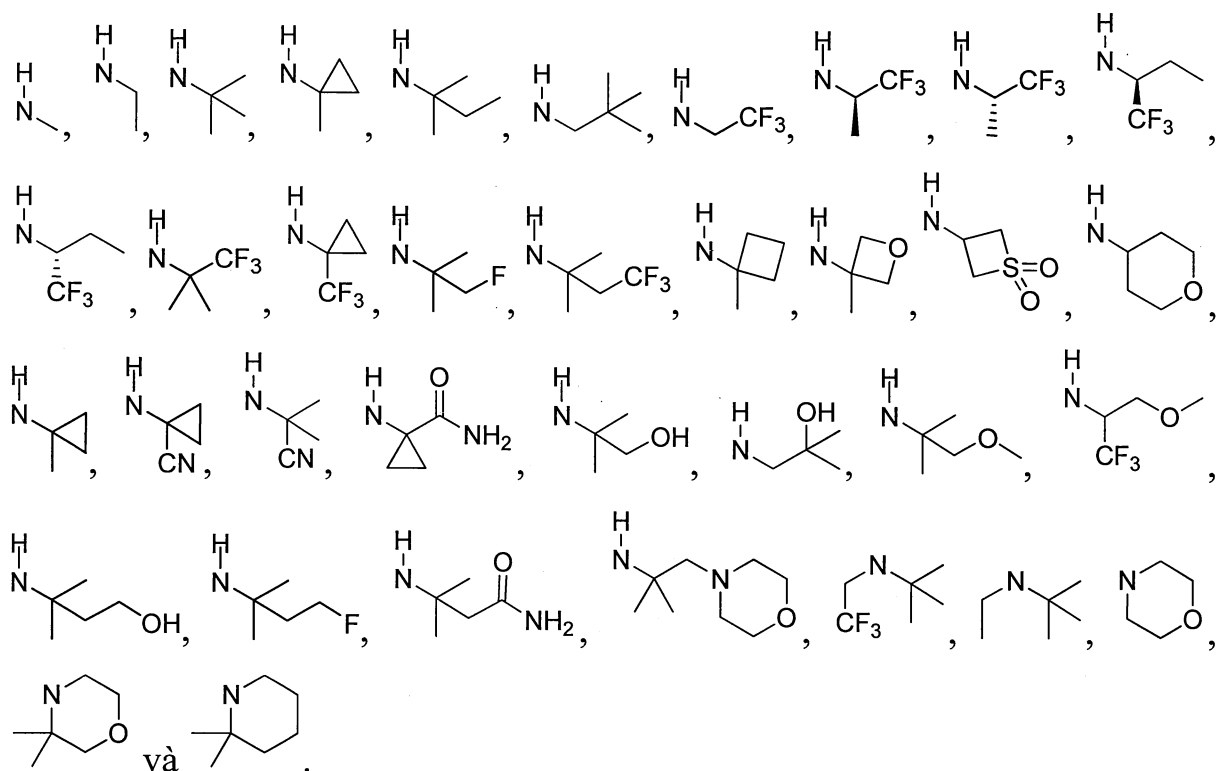
Y' là vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, metyl và CF_3 .

Theo phương án được ưu tiên nhất khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{103} được chọn từ:

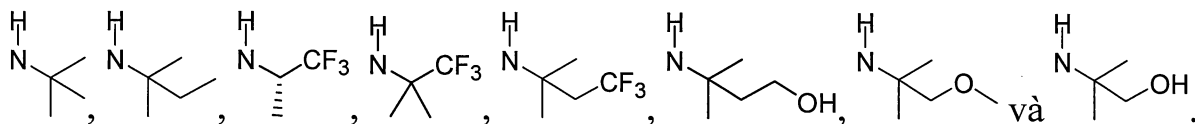




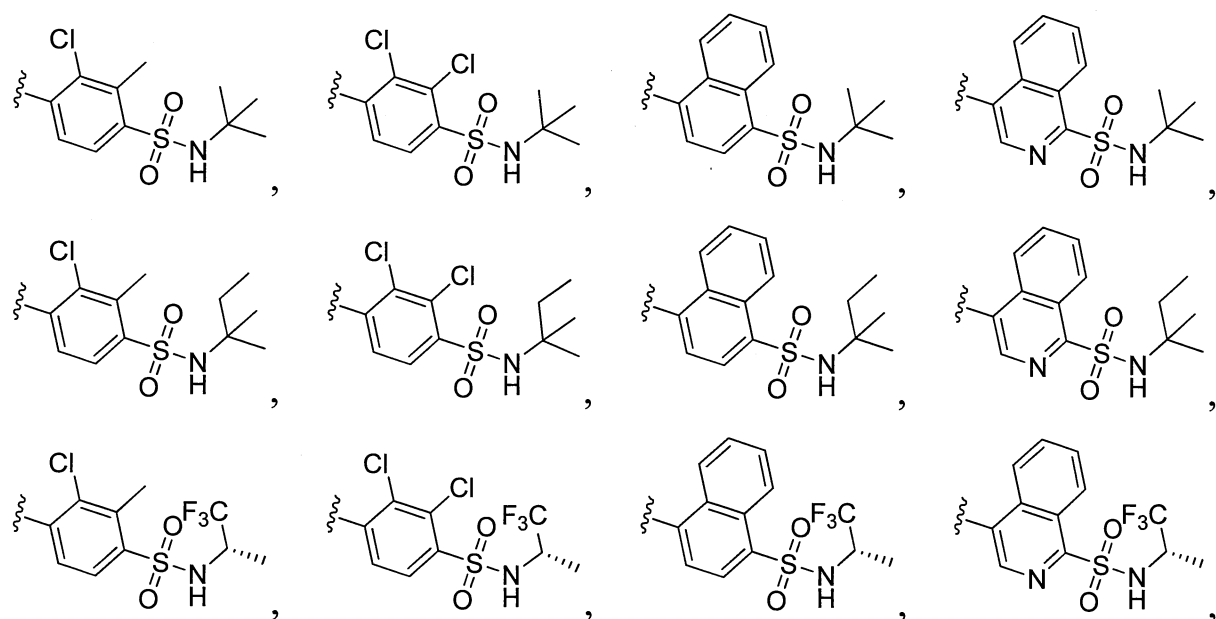
Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai $N(R^{137})_2$ được chọn từ:

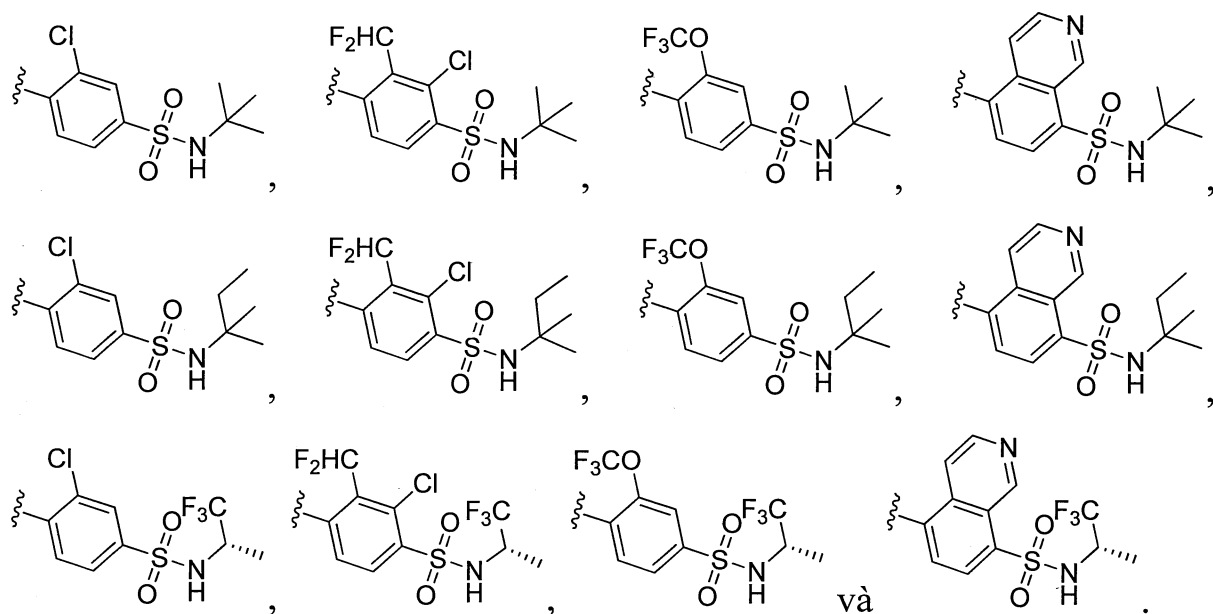


Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai $N(R^{137})_2$ được chọn từ:

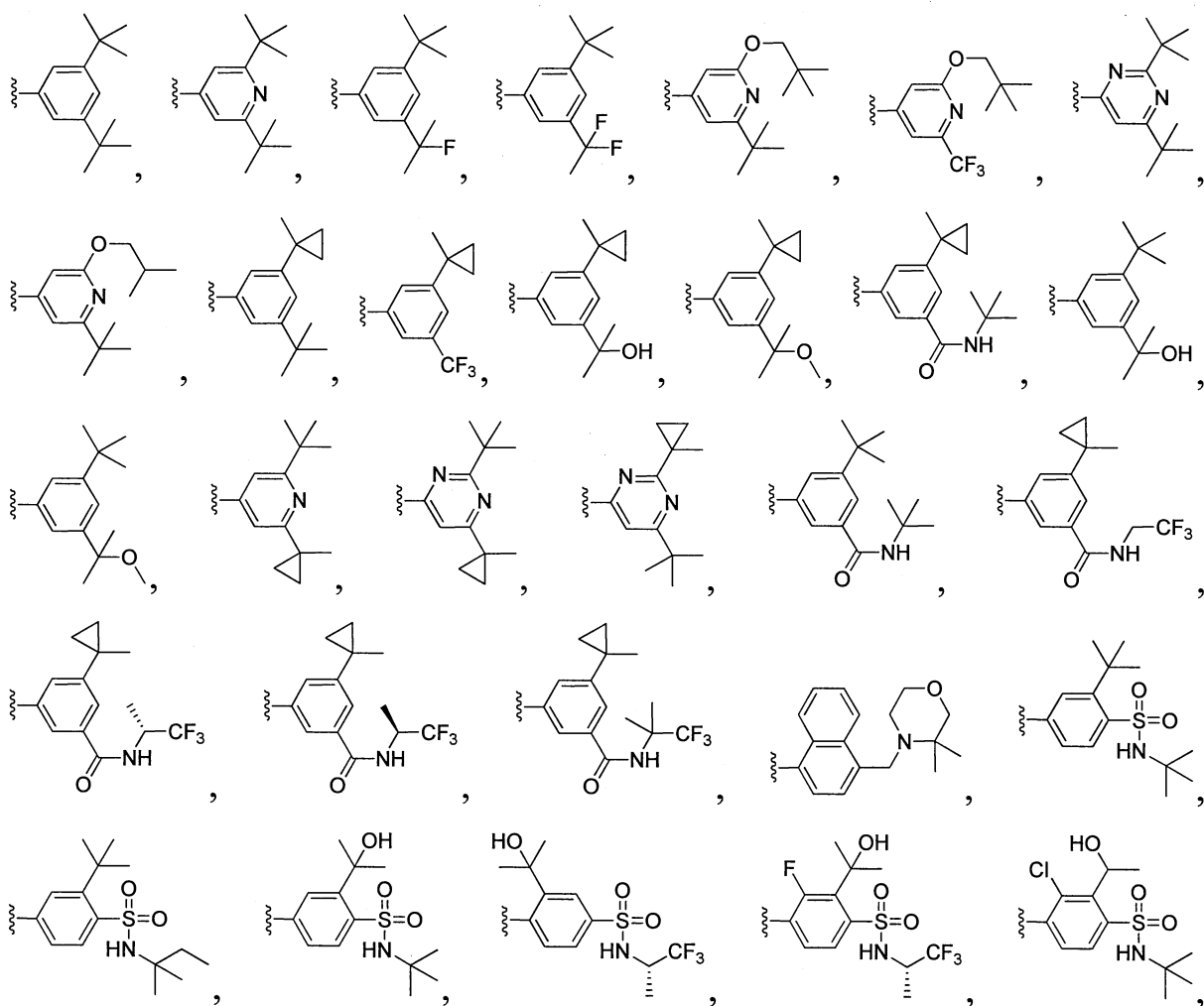


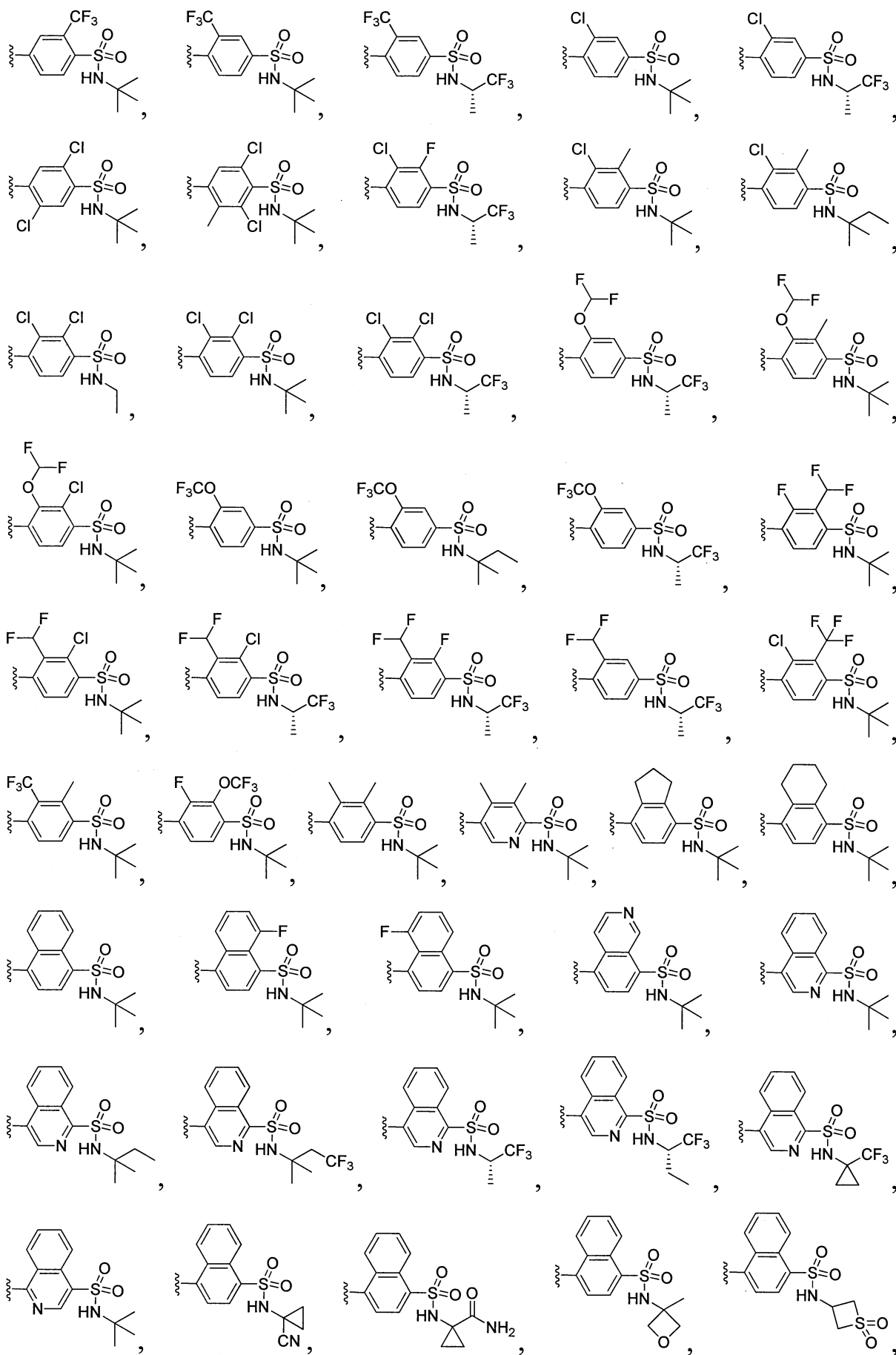
Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{103} được chọn từ:

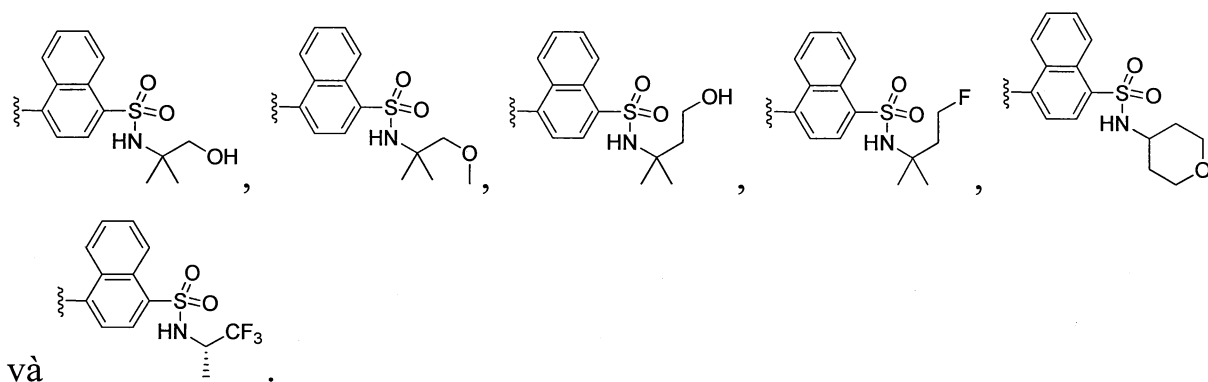




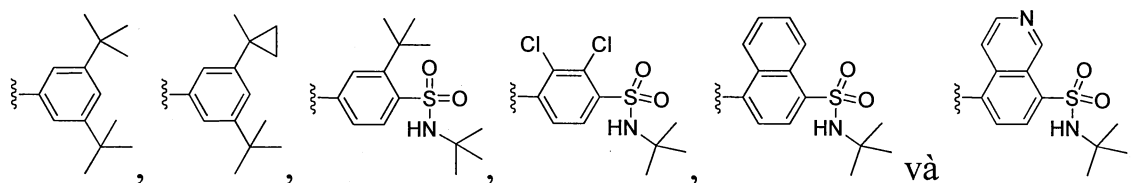
Theo một phương án thay thế được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{103} được chọn từ:



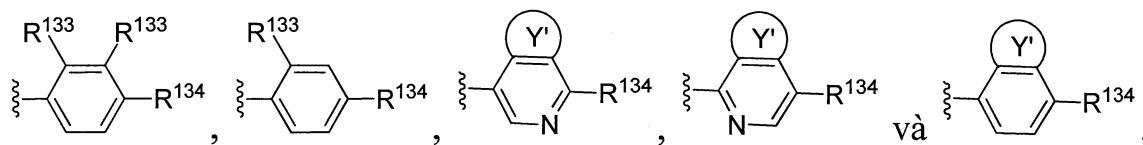




Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{103} được chọn từ:



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^{103} được chọn từ:



trong đó R^{133} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-6} -alkyl, và O-flo- C_{1-6} -alkyl, còn tốt hơn là R^{133} độc lập được chọn từ flo, clo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, metyl, t butyl và CMe_2OH ;

R^{134} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, OH, oxo, $N(R^{131})_2$, O- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl; và

R^{108} độc lập được chọn từ H, F, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-3} -alkyl và O-halo- C_{1-3} -alkyl;

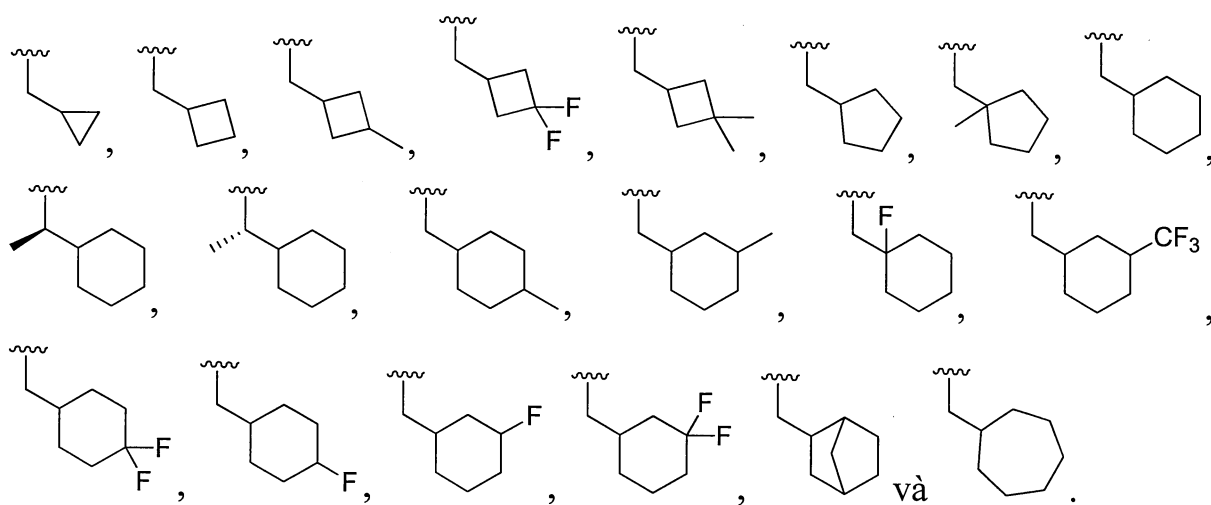
R^{109} được chọn từ H, F và methyl;

R^{140} là C_{3-10} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl.

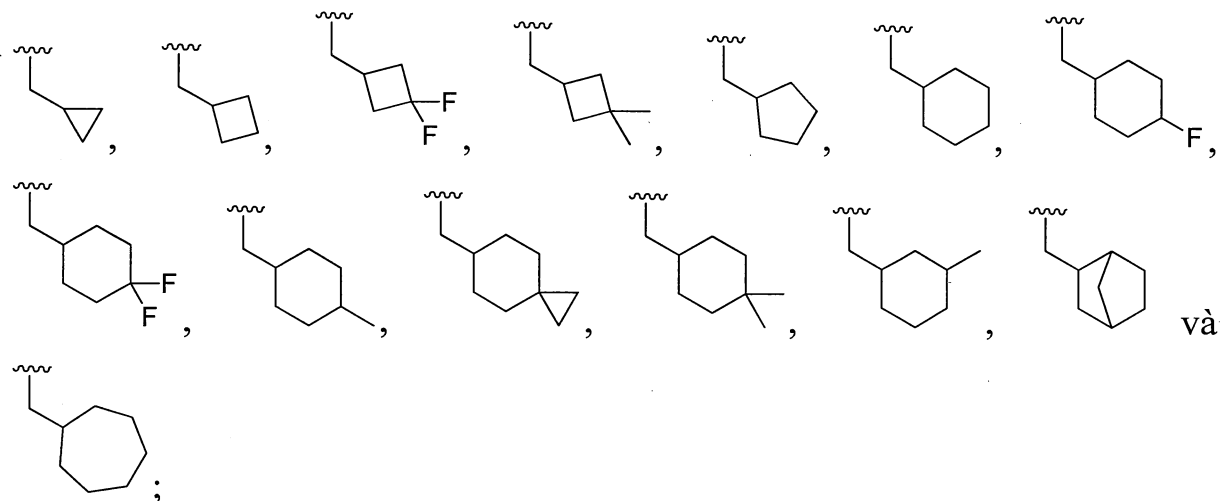
Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai, R^{104} là $(CR^{108}R^{109})R^{140}$; R^{108} được chọn từ H, F, methyl và O-methyl; R^{109} được chọn từ H, F và methyl; và R^{140} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, methyl và CF_3 .

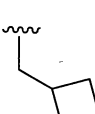
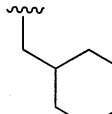
Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai, R^{104} là $(CH_2)R^{140}$, trong đó R^{140} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, methyl và CF_3 .

Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai R^{104} được chọn từ:



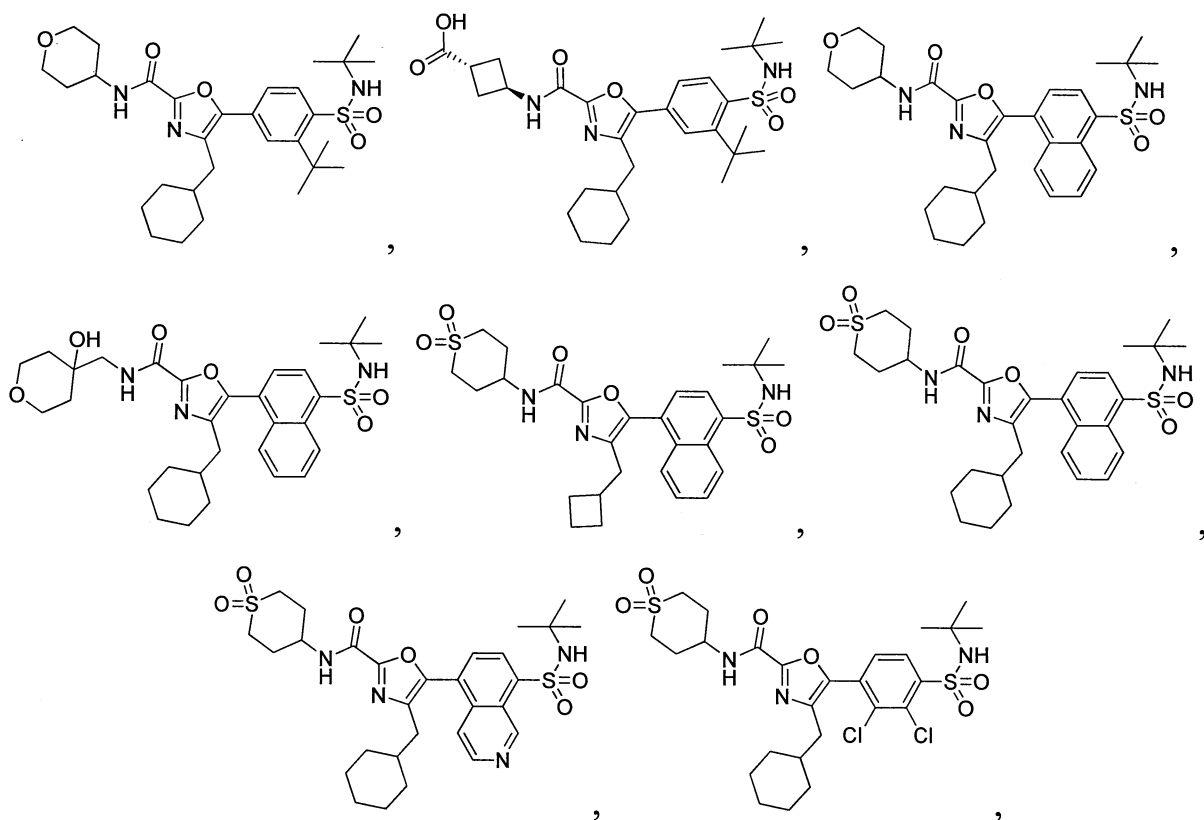
Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai, R^{104} được chọn từ:



còn tốt hơn nữa là, R^{104} được chọn từ  và .

Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai hợp chất có công thức (100).

Theo một phương án được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ hai, hợp chất theo công thức (100) được chọn từ nhóm bao gồm:



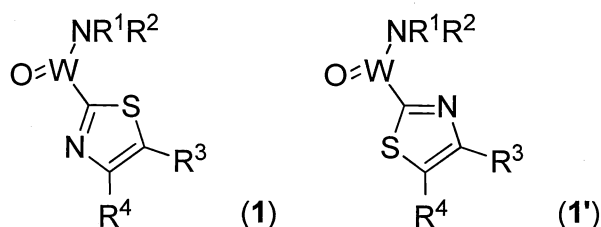
Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ hai theo sáng chế được sử dụng như là dược phẩm.

-62-

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ hai theo sáng chế khi điều trị viêm trung gian ROR γ và các bệnh tự miễn dịch. Tốt hơn là, bệnh được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm da dị ứng, các bệnh viêm ruột như bệnh Crohn, bệnh suyễn, bệnh nhiệt đen niêm mạc, đa xơ cứng, xơ cứng hệ thống, bệnh tiểu đường loại 1, bệnh Kawasaki, viêm giáp tuyến Hashimoto, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ mạn tính, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ cấp tính, bệnh viêm ruột loét, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, nhược cơ, hội chứng Sjorgren, bệnh cứng da, viêm loét đại tràng, tăng sản biểu bì, viêm thận tiểu cầu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và xơ cứng cột bên teo cơ.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất của phương án thứ hai theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat, chế phẩm hoặc muối dược dụng của nó,

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), SO₂-C₁₋₁₀-alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹,

$\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

hoặc R^1 và R^2 khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-CO}_2\text{R}^{11}$, $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, COR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{-CO-R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, hydroxy- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{O-C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, OH, $\text{O-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, COOH và oxo;

R^3 là aryl đơn hoặc hai vòng 6-10 cạnh hoặc heteroaryl đơn, hai hoặc ba vòng 5-14 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkynyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh)}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkylen-O-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-CN}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-N(R}^{31})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-O-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkylen-O-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-O-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-COOR}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)N(R}^{31})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-N(R}^{31})\text{C(O)R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-N(R}^{31})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-N(R}^{31})\text{SO}_2\text{-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, oxo, =N-OR³², O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, N(R³¹)₂, COOH, CON(R³¹)₂, NR³¹-COR³¹, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh và heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh,

hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề hoàn thành vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, N, SO, SO₂, hoặc NR³¹, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, oxo, =N-OR³², OH, O-C₁₋₆-alkyl và O-halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ (CR⁸R⁹)R⁴⁰, (C=O)R⁴⁰, OR⁴⁰, NR⁴¹R⁴⁰, SO_y-R⁷ và C₃₋₆-xycloalkyl, là vòng xoắn được nối với R⁴⁰,

trong đó xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, metyl và CF₃;

R⁷ được chọn từ C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ H, F, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl và O-halo-C₁₋₃-alkyl;

R¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, NH₂, NH(C₁₋₃-alkyl), N(C₁₋₃-alkyl)₂, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và SO₂-C₁₋₃-alkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, oxo, Me và CF₃;

R¹² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

R³¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₈-xycloalkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₈-heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OH, oxo, =N-OR³², C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl và SO₂-C₁₋₃-alkyl;

và trong đó hai R³¹ tùy ý khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C₁₋₄-alkyl và halo-C₁₋₄-alkyl;

R³² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl và halo-C₁₋₆-alkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

R⁴⁰ là C₃₋₁₀-xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl và C₃₋₈-heteroxycloalkyl;

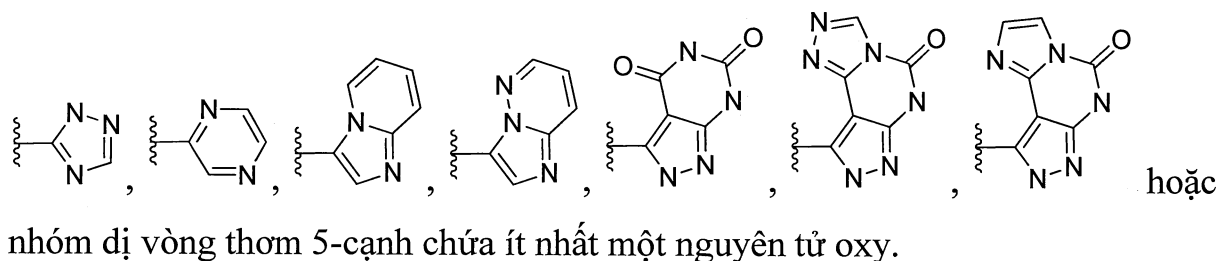
R⁴¹ được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₃₋₆-heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, oxo, CN, halogen, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

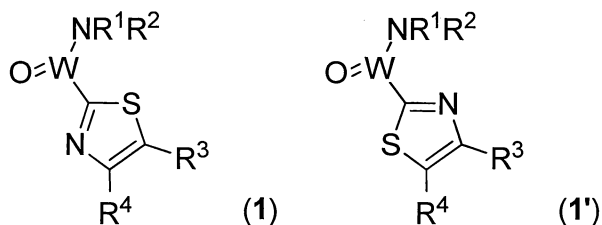
x và y độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

W được chọn từ C hoặc S=O;

với điều kiện rằng đối với R³ heteroaryl đơn, hai hoặc ba vòng 5-14 cạnh chứa vòng không phải là:



Theo một phương án thay thế được ưu tiên của phương án thứ ba hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗ biến, solvat, chế phẩm hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-(5-cạnh đơn vòng heteroaryl), SO₂-C₁₋₁₀-alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹²,

COR^{11} , SO_yR^{11} , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

hoặc R^1 và R^2 khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR^{11} , SO_yR^{11} , SO_3H , $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, COR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{-CO-R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, hydroxy- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{O-C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ oxo, OH, metyl, CF_3 và flo;

R^3 là aryl đơn hoặc hai vòng 6-10 cạnh hoặc heteroaryl đơn, hai hoặc ba vòng 5-14 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkynyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-O-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-COOR}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)N(R}^{31})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-N(R}^{31})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 5-cạnh)}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 6-cạnh)}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halogen, OH, oxo, $=\text{N-OR}^{32}$, $\text{N(R}^{31})_2$, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, COOH, $\text{CON(R}^{31})_2$, CN, $\text{NR}^{31}\text{-COR}^{31}$, $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{-$

heteroxycloalkyl, aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh, heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh,

hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề có thể hoàn thành vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 đến 3 cạnh được chọn từ O, S, SO, SO₂ hoặc NR³¹, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với một tới bốn phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, =N-OR³², OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và halo-C₁₋₆-alkyl;

R⁴ được chọn từ (CR⁸R⁹)R⁴⁰, (C=O)R⁴⁰, C₃-xycloalkylen-R⁴⁰, OR⁴⁰, NR⁴¹R⁴⁰ và SO_y-R⁷;

R⁷ được chọn từ C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ H, F, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl và O-halo-C₁₋₃-alkyl,

R¹¹ và R³¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, phenyl, heteroaryl 5-6-cạnh chứa 1 đến 4 các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S

trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, phenyl, heteroaryl, halogen, NH₂, NH(C₁₋₆-alkyl), N(C₁₋₆-alkyl)₂, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và C₃₋₁₀-xycloalkyl, COOH, SO₂-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-floalkyl, oxo và CN,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆-

alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, phenyl, heteroaryl, halogen, NH₂, NH(C₁₋₆-alkyl), N(C₁₋₆-alkyl)₂ và C₃₋₁₀-xycloalkyl,

trong đó phenyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, NH₂, NH(C₁₋₆-alkyl), N(C₁₋₆-alkyl)₂ và C₃₋₁₀-xycloalkyl;

R¹² và R³² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl và C₃₋₁₀-xycloalkyl;

R⁴⁰ là C₃₋₁₀-xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl và halo-C₁₋₆-alkyl;

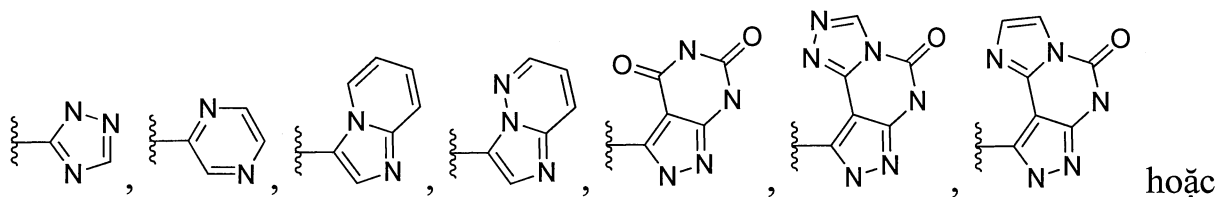
R⁴¹ được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₃₋₆-heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, oxo, CN, halogen, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

y độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

W được chọn từ C hoặc S=O;

với điều kiện rằng đối với R³ heteroaryl đơn, hai hoặc ba vòng 5-14 cạnh chứa vòng không phải là:



nhóm dị vòng thơm 5-cạnh chứa ít nhất một nguyên tử oxy.

Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba W là nguyên tử cacbon.

Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^4 được chọn từ $(CR^8R^9)R^{40}$, $(CO)R^{40}$ và OR^{40} ;

R^8 được chọn từ H, F, metyl, triflometyl và O-metyl;

R^9 được chọn từ H, F và metyl;

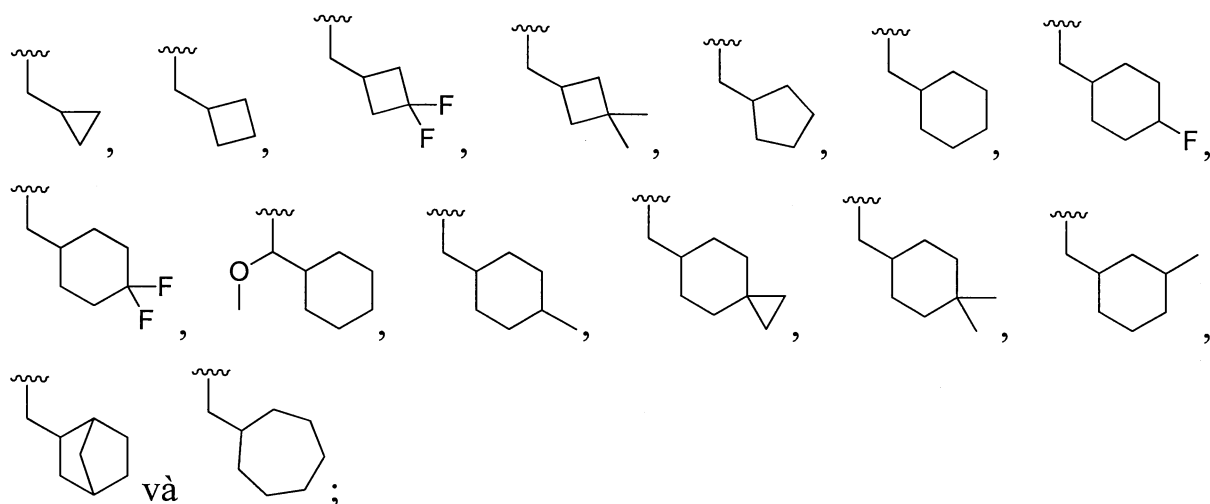
R^{40} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và triflometyl.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^4 được chọn từ $(CR^8R^9)R^{40}$ và OR^{40} ; R^8 được chọn từ H, F, metyl, CF_3 và OMe; R^9 được chọn từ H, F và metyl; và R^{40} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và CF_3 .

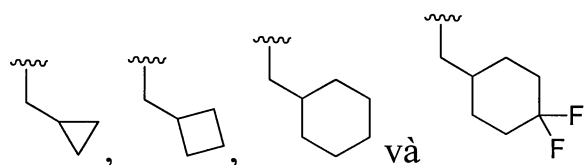
Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^4 là $(CR^8R^9)R^{40}$; R^8 được chọn từ H, F, metyl và O-metyl; R^9 được chọn từ H, F và metyl; và R^{40} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và CF_3 .

Theo phương án được ưu tiên nhất khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^4 là $(CH_2)R^{40}$, trong đó R^{40} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metyl và CF_3 .

Theo một phương án thay thế được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^4 được chọn từ:



còn tốt hơn là, R^4 được chọn từ



Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^1 được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR^{11} , $O-C_{2-6}$ -alkylen- OR^{11} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} -xycloalkyl, $O-C_{3-10}$ -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, $O-C_{3-10}$ -heteroxycloalkyl và $NR^{11}R^{12}$;

R^2 được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và hydroxy- C_{1-6} -alkyl;

hoặc R^1 và R^2 khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $NR^{11}SO_2R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-6} -alkylen- CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , $NR^{11}-CO-R^{11}$, $NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$,

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl, O- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{3-8} -heteroxycloalkyl và O- C_{3-8} -heteroxycloalkyl,

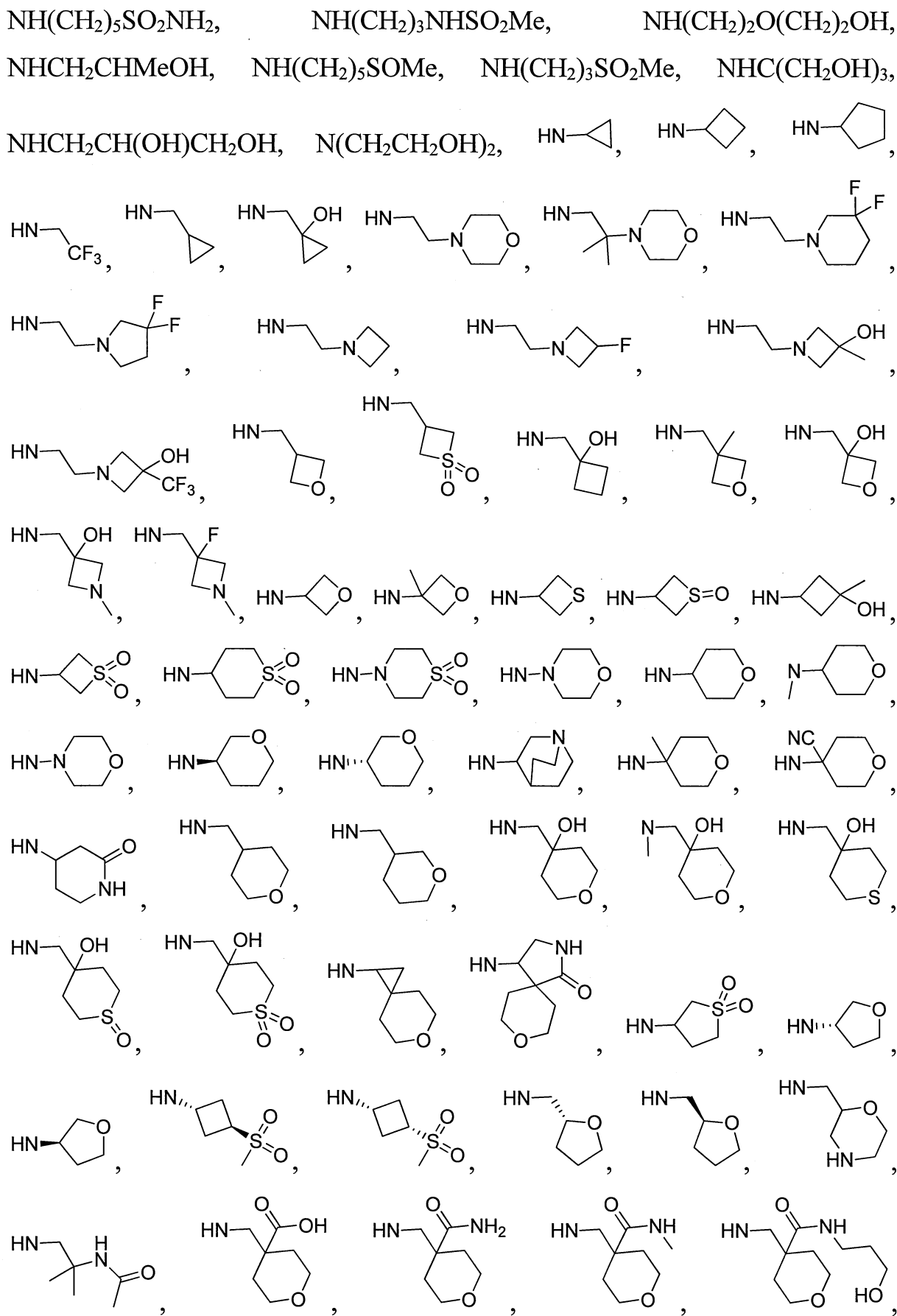
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, SO_2 - C_{1-3} -alkyl, COOH và oxo.

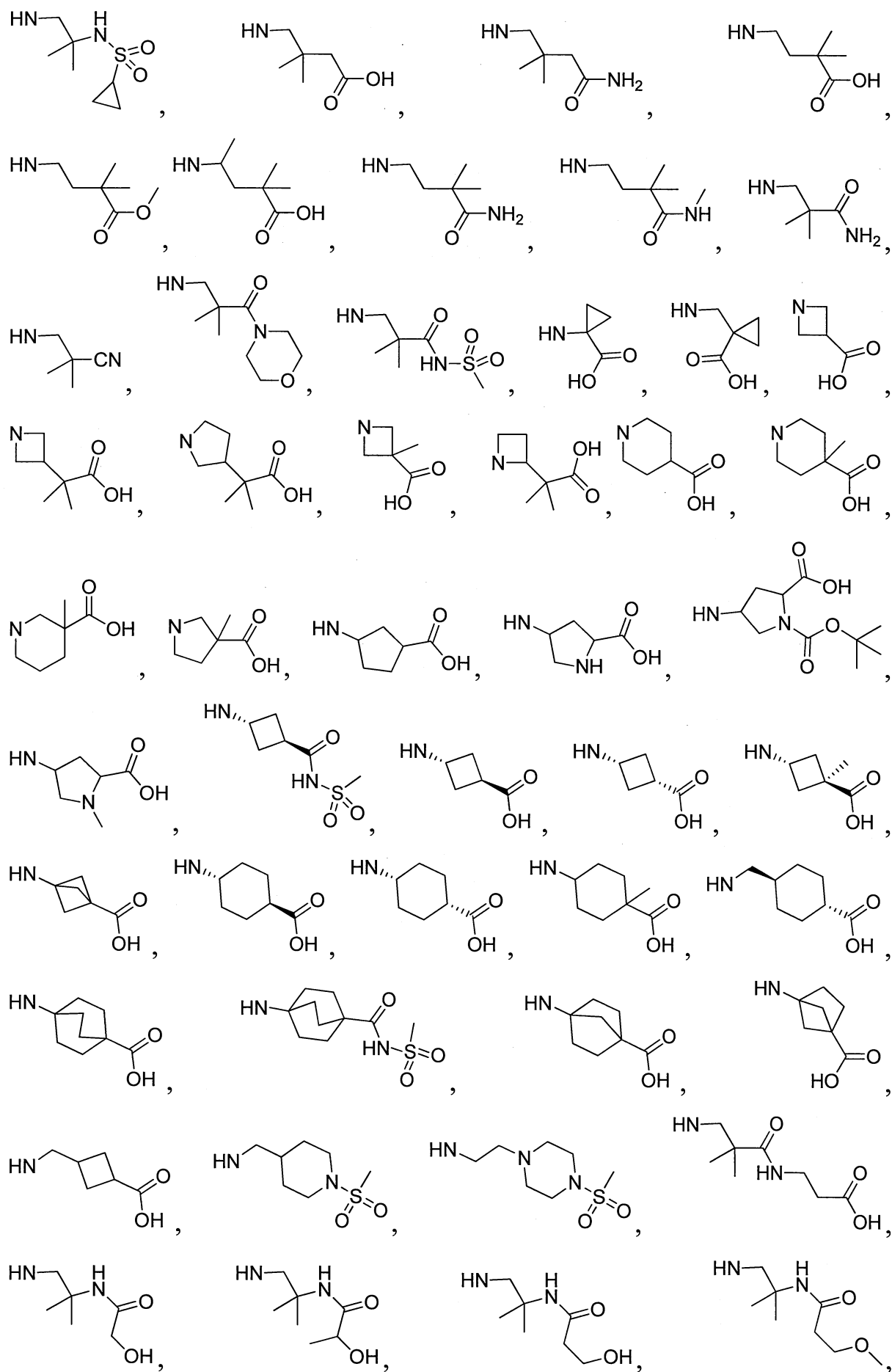
Theo một phương án thay thế được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^1 được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, và C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, OR^{11} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, COR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, NR^{11} -CO- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NR^{11} - SO_2 - $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_{3-6} -xycloalkyl, O- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl và O- C_{3-6} -heteroxycloalkyl;

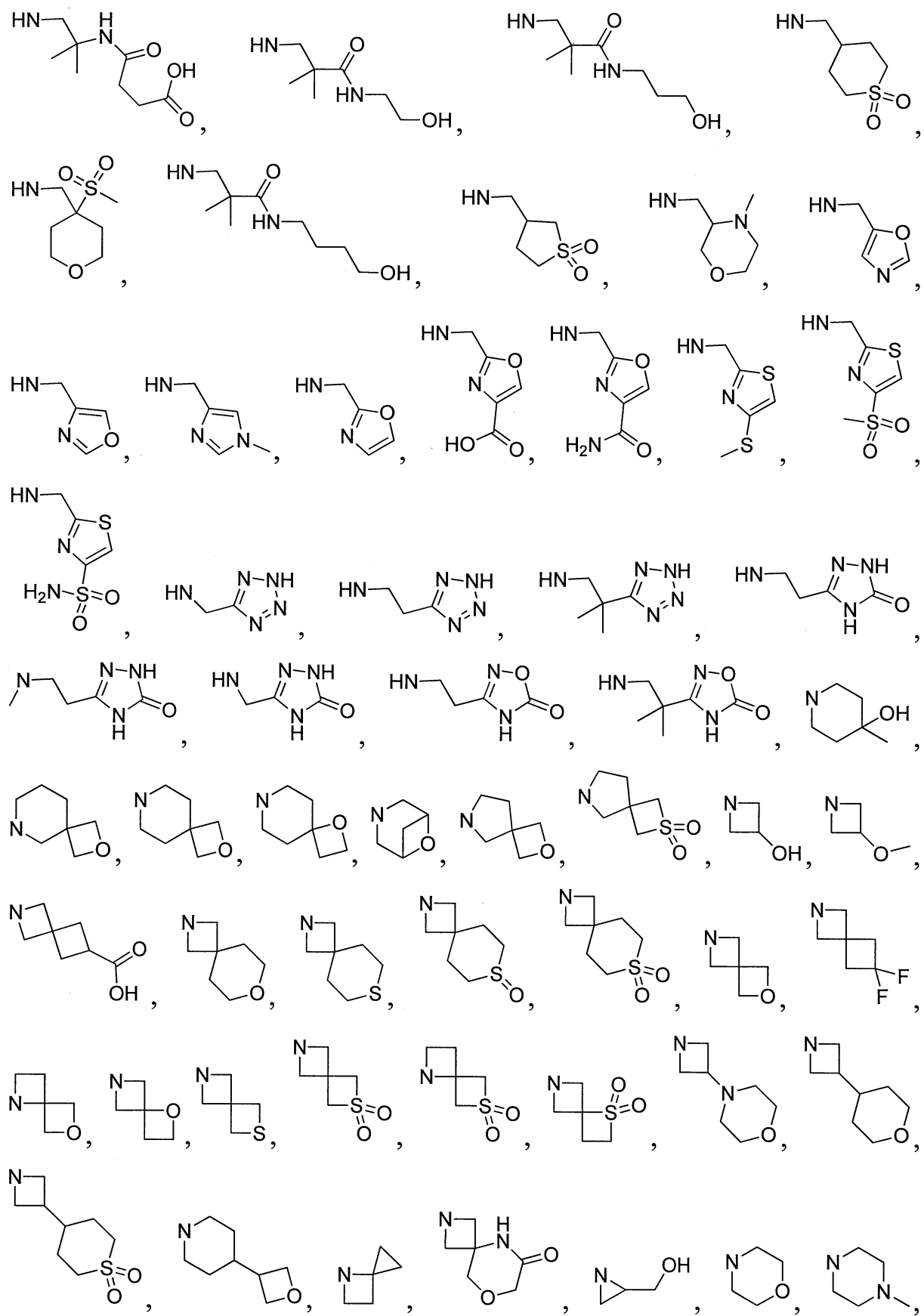
R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl và halo- C_{1-6} alkyl;

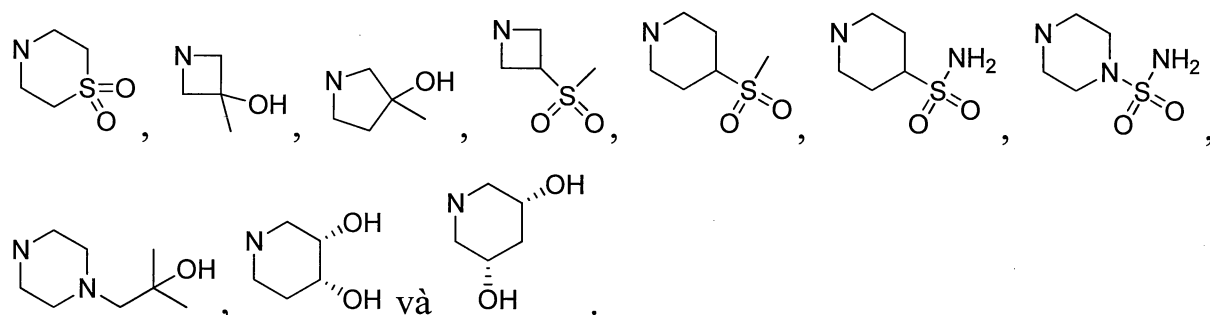
hoặc R^1 và R^2 khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, oxo, C_{1-6} -alkyl.

Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba NR^1R^2 được chọn từ NHMe, NH₄Et, NHⁱPr, NHⁱBu, $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CONMe}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{Me})(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $\text{NHCH}(\text{Me})\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONHMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONMe}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SOMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$,

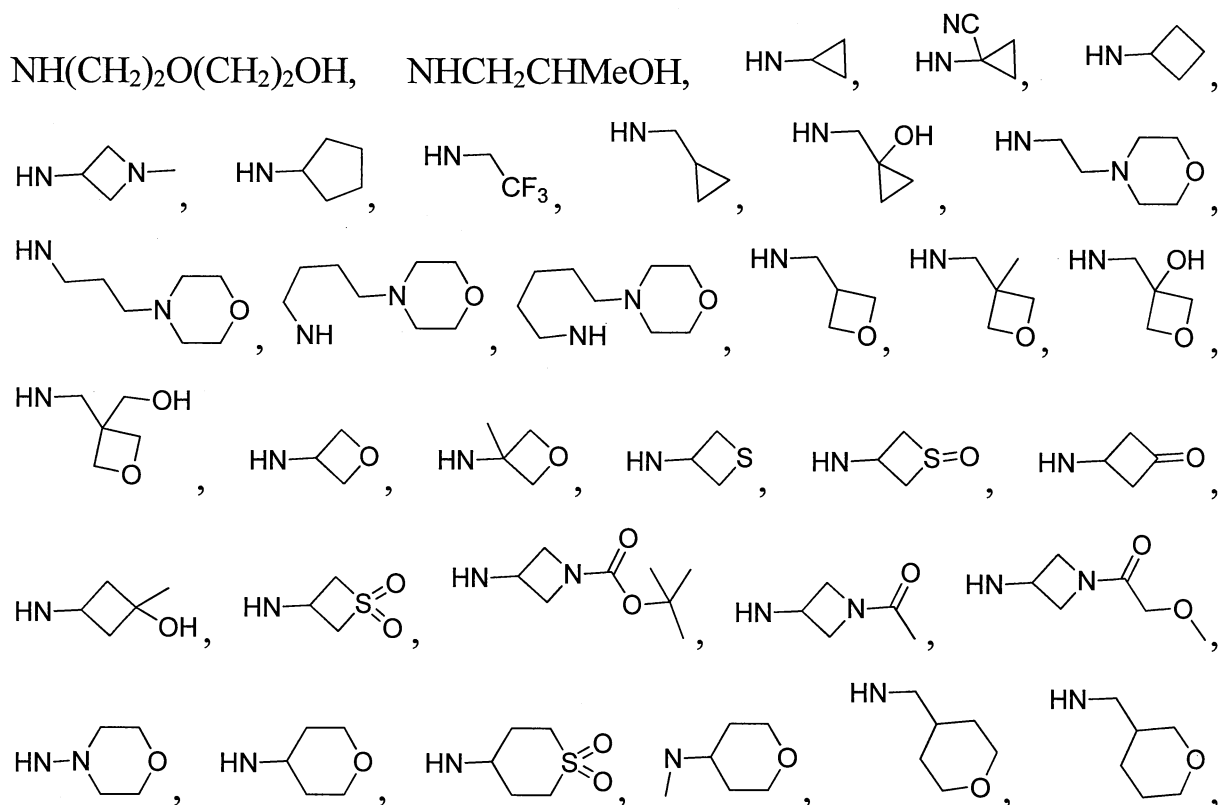




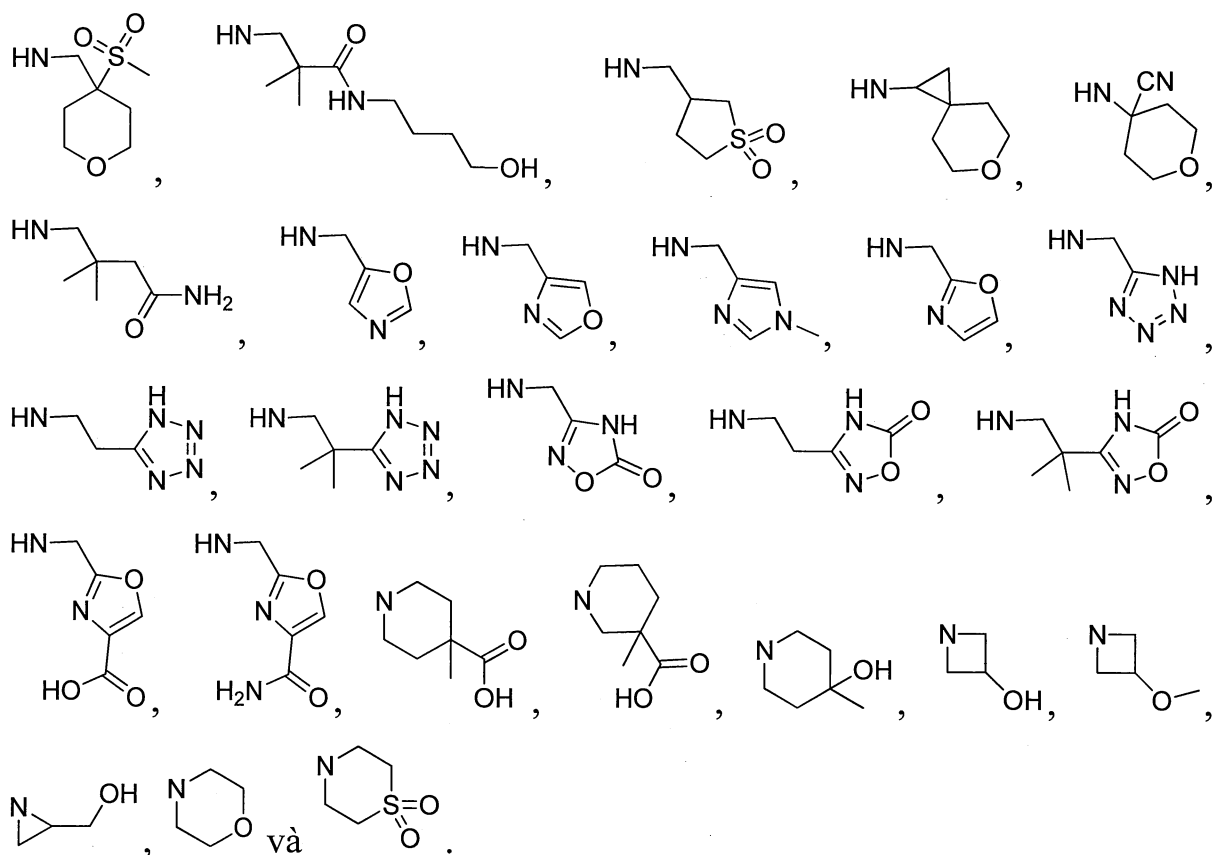




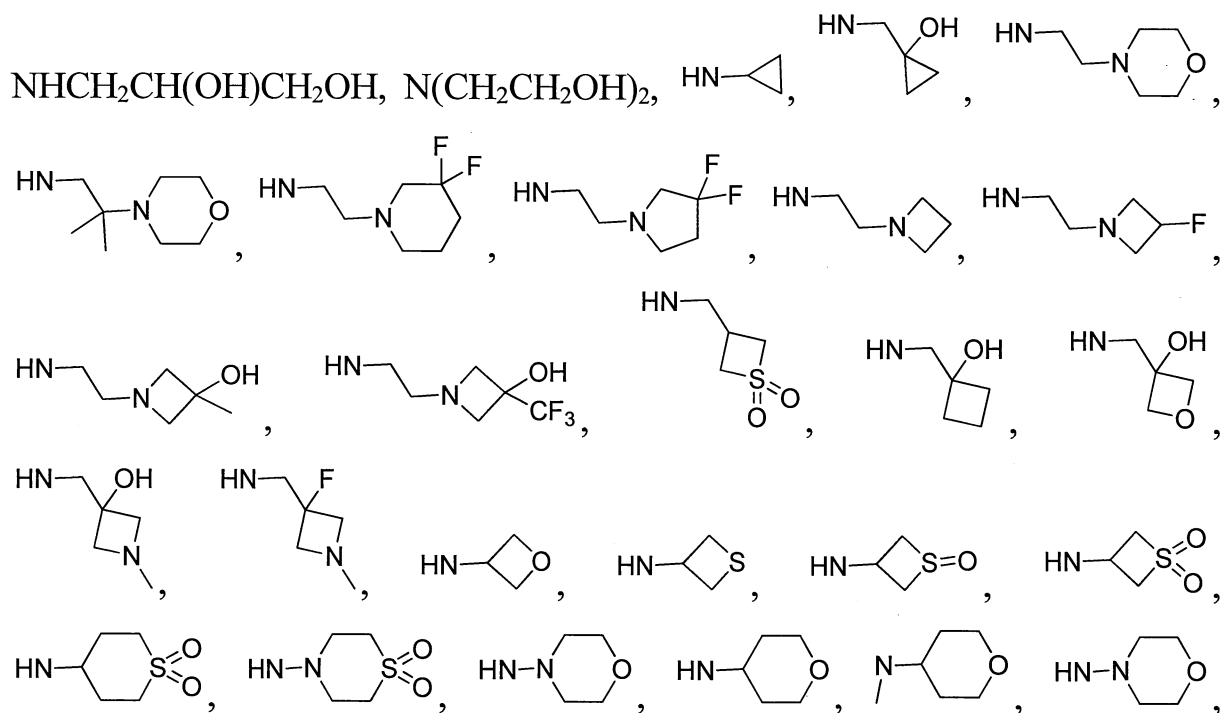
Theo một phương án thay thế được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba NR^1R^2 được chọn từ NH_2 , NHMe , NHEt , NH^iPr , NH^iBu , $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CONMe}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}(\text{Me})\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONHMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONMe}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SOMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Me}$,

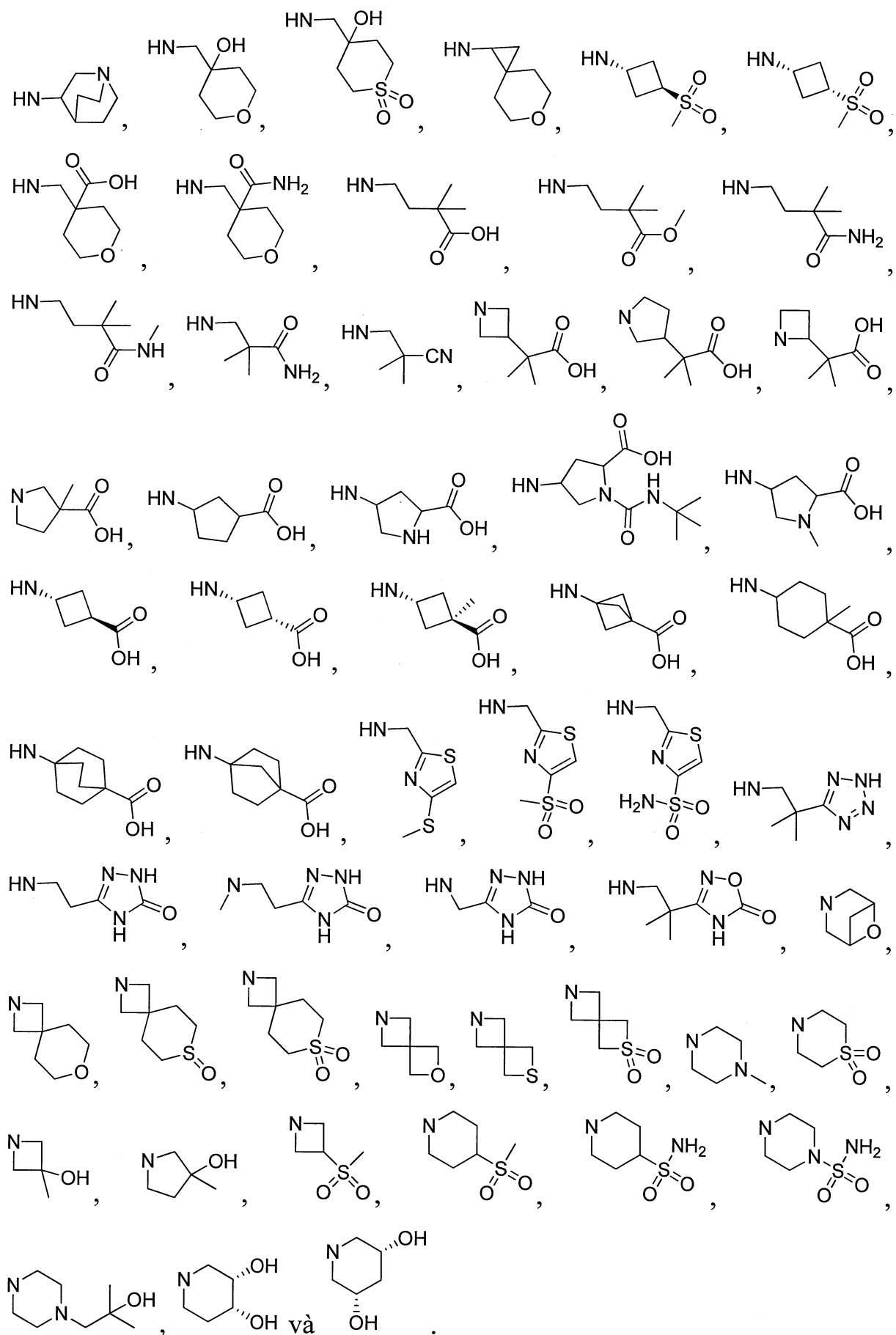




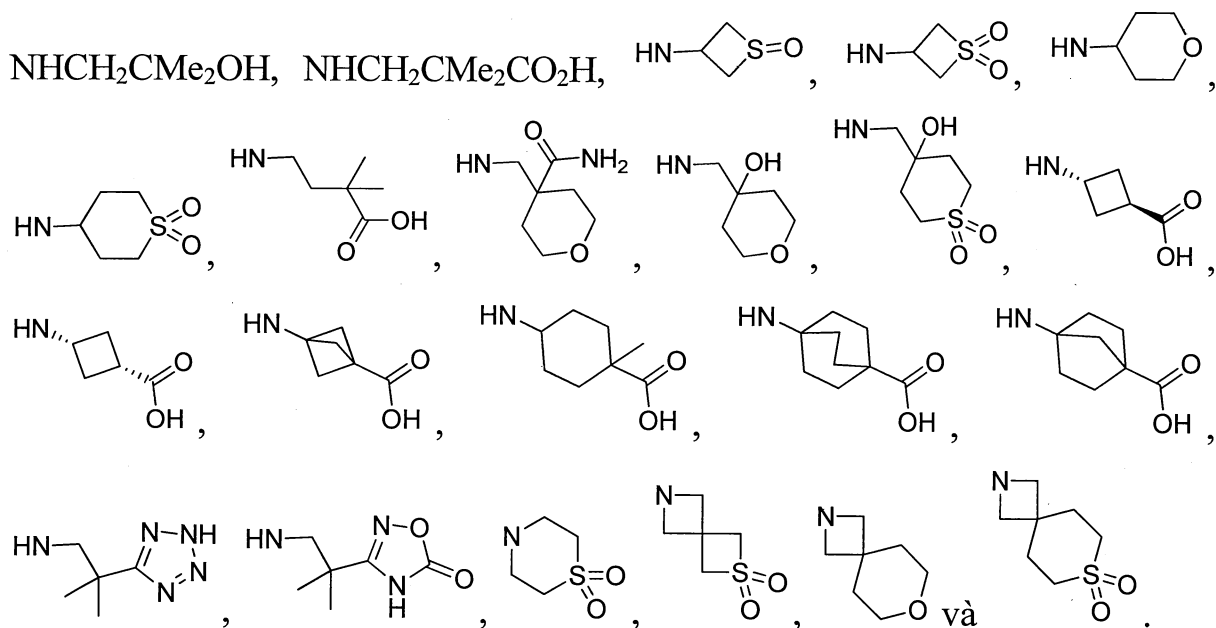


Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba NR^1R^2 được chọn từ $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{Me})(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $\text{NHC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$,

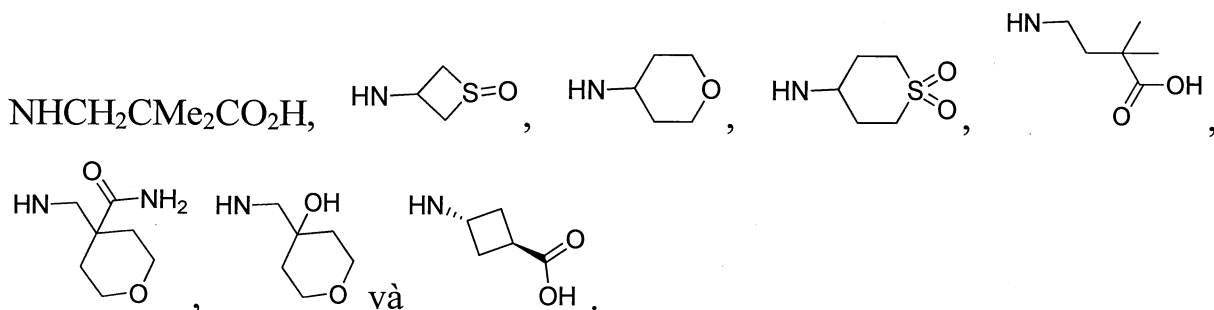




Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba NR^1R^2 được chọn từ $NHCH_2CMe_2OH$, $NHCH_2CMe_2CO_2H$,



Theo phương án được ưu tiên nhất khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba NR^1R^2 được chọn từ $NHCH_2CMe_2OH$,



Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 là aryl đơn hoặc hai vòng 6-10 cạnh hoặc heteroaryl đơn hoặc hai vòng 5-10 cạnh chứa 1 đến 4 các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen-O- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{0-6} -alkylen-COOR³¹, C_{0-6} -alkylen-C(O)R³¹, C_{0-6} -alkylen-C(O)N(R³¹)₂, C_{0-6} -alkylen-

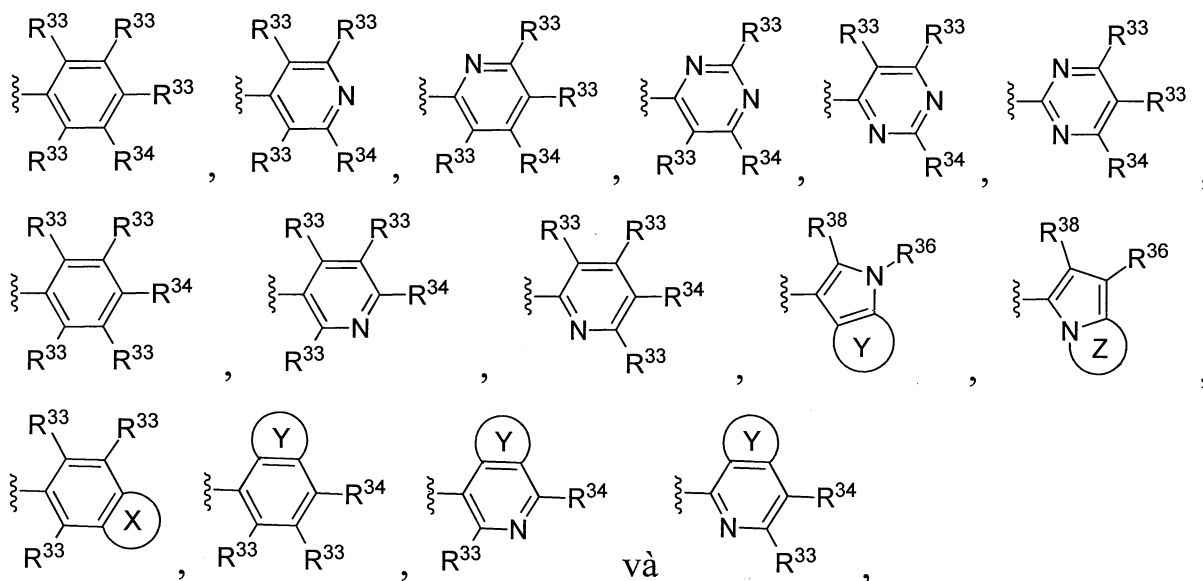
$\text{SO}_2\text{-N(R}^{31})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-R}^{31}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 5-cạnh)}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 6-cạnh)}$,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, $=\text{N-OR}^{32}$, $\text{N(R}^{31})_2$, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$; COOH , $\text{CON(R}^{31})_2$, CN, $\text{NR}^{31}\text{-COR}^{31}$, $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh, heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh,

hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề có thể hoàn thành vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 đến 3 cạnh được chọn từ O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{31} , trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, $=\text{N-OR}^{32}$, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$ và $\text{halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 là aryl 6-cạnh, aryl hai vòng 10-cạnh, heteroaryl 6-cạnh hoặc heteroaryl hai vòng 10-cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ trong đó aryl và heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế như trên.

Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:



trong đó:

R^{33} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{34} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5-cạnh, heteroaryl 6-cạnh, $C(O)N(R^{37})_2$ và $SO_2N(R^{37})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-3} -alkyl, flo-O- C_{1-3} -alkyl;

R^{35} được chọn từ halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, oxo, OH, O- C_{1-6} -alkyl và O-halo- C_{1-6} -alkyl;

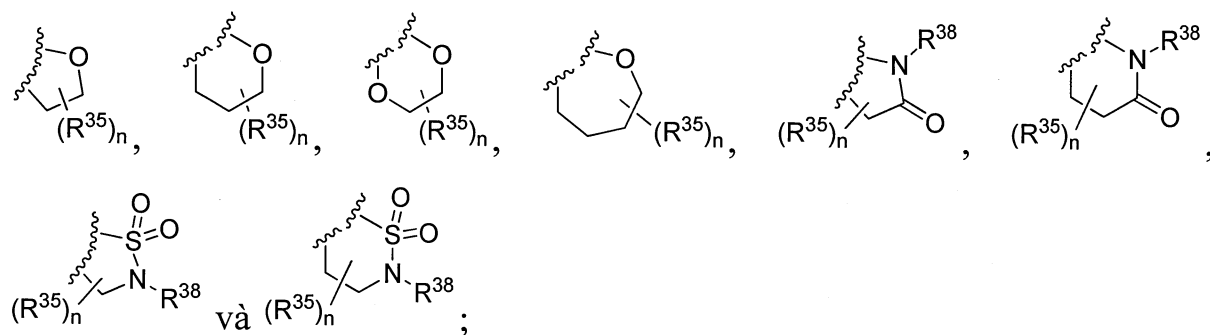
R³⁶ được chọn từ C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C(O)N(R³⁷)₂, SO₂N(R³⁷)₂;

R³⁷ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkylen-C₃₋₆-xycloalkyl, C₀₋₄-alkylen-C₃₋₆-heteroxycloalkyl, trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O-C₁₋₃-alkyl, CN, CONH₂; và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

hoặc trong đó hai R³⁷ khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C₁₋₄-alkyl và halo-C₁₋₄-alkyl;

R³⁸ được chọn từ H, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

X là dị vòng bão hòa anelat hóa được chọn từ nhóm bao gồm:

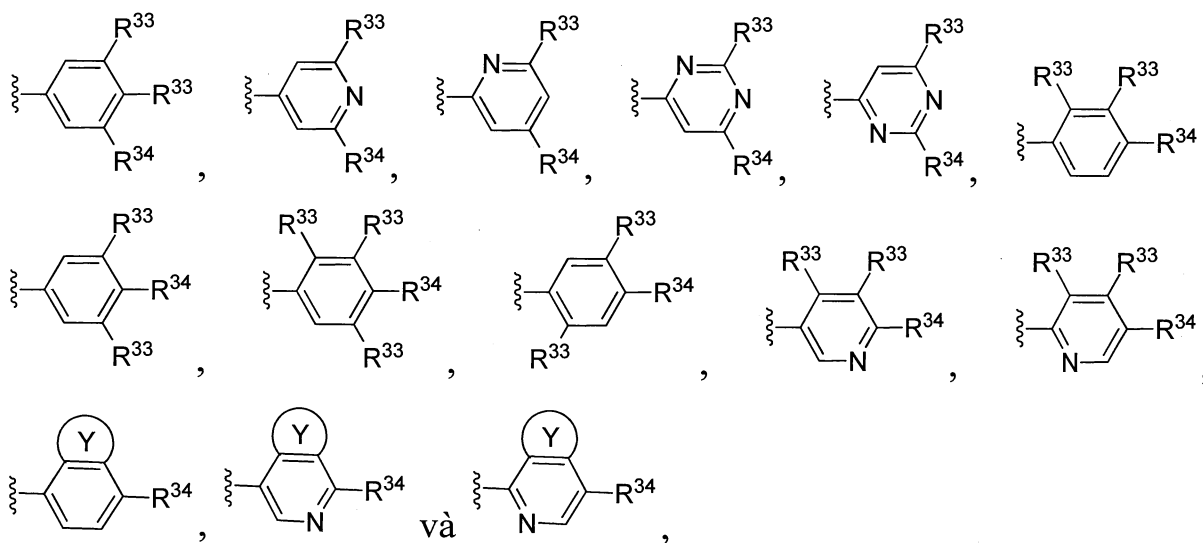


Y là vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ halogen, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

Z là vòng 6-cạnh anelát hóa hình thành heteroaryl chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

n được chọn từ 1 đến 4.

Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:



trong đó:

R^{33} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, $C(O)N(R^{37})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{34} được chọn từ C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, $C(O)N(R^{37})_2$, $SO_2N(R^{37})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{37} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -heteroxycloalkyl,

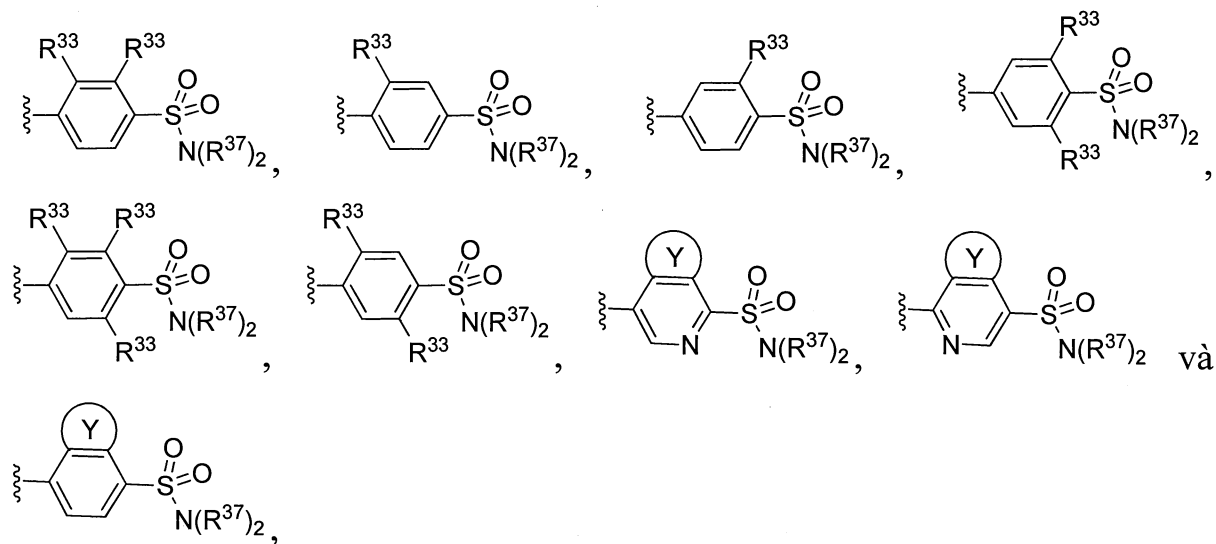
trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O- C_{1-3} -alkyl, CN, $CONH_2$; và

trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, OH, oxo, O-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

hoặc trong đó hai R³⁷ khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C₁₋₄-alkyl và halo-C₁₋₄-alkyl;

Y được chọn từ vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, metyl hoặc CF₃.

Theo một phương án còn được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R³ được chọn từ:



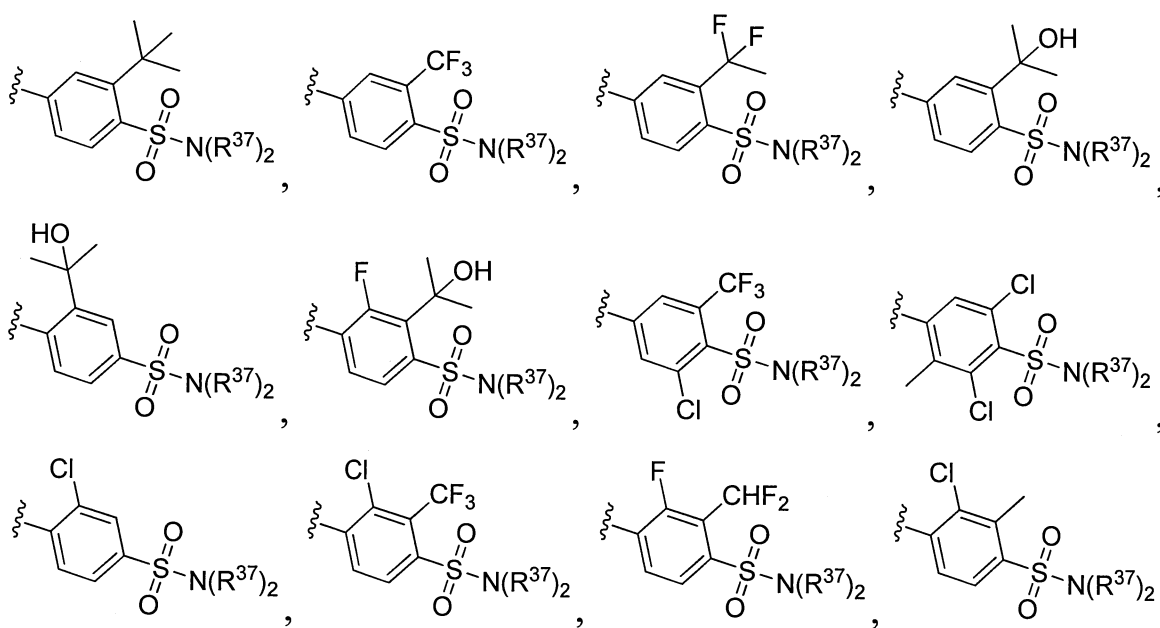
trong đó R³³ độc lập được chọn từ H, halogen, C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkylen-OH, C₁₋₄-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, và O-flo-C₁₋₆-alkyl, còn tốt hơn là R³³ độc lập được chọn từ flo, clo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, metyl, ^tbutyl và CMe₂OH;

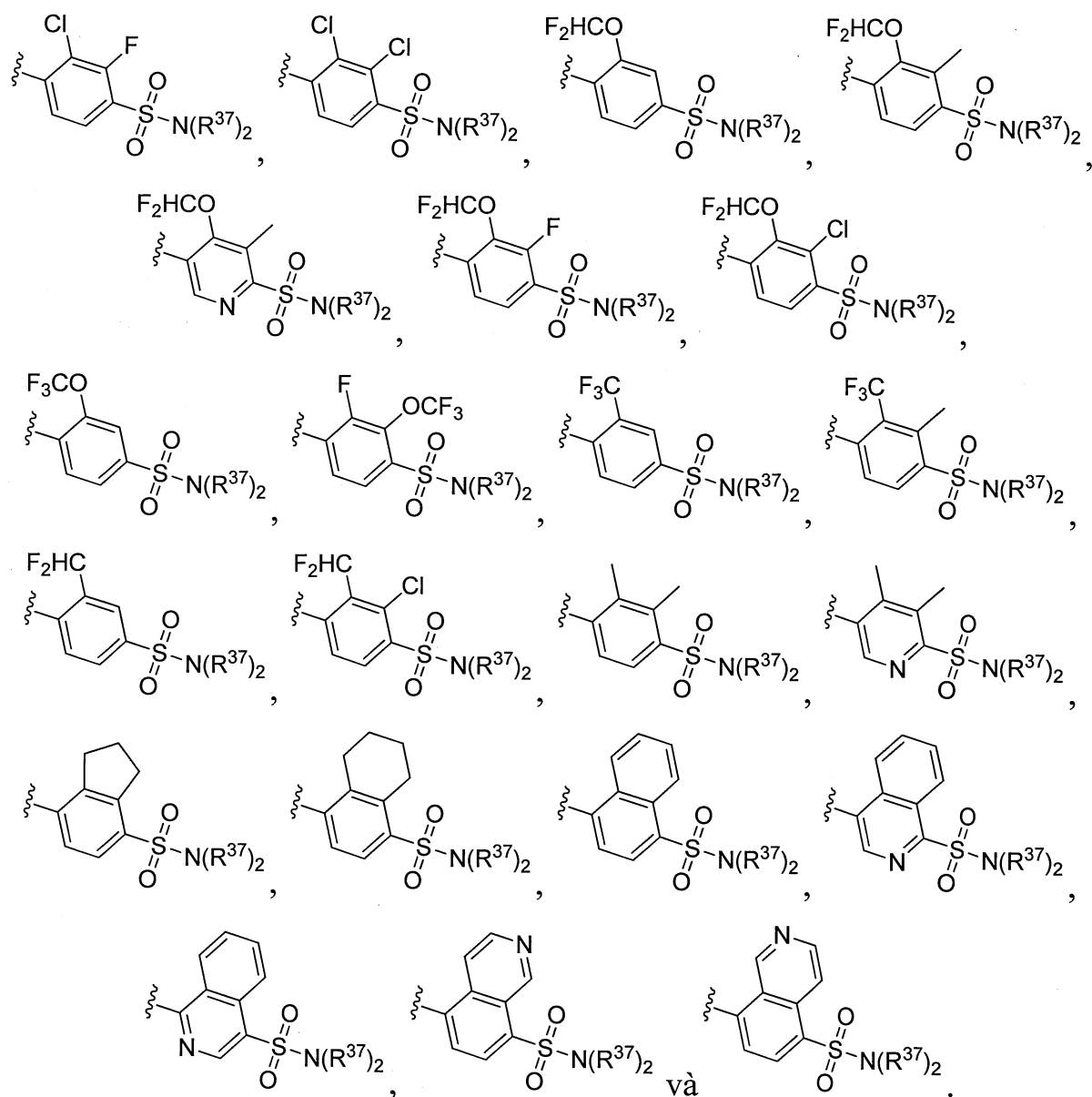
một R^{37} được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl và R^{37} còn lại được chọn từ C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O- C_{1-3} -alkyl, CN, $CONH_2$; và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, $CONH_2$, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl,

hoặc trong đó hai R^{37} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn có thể hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

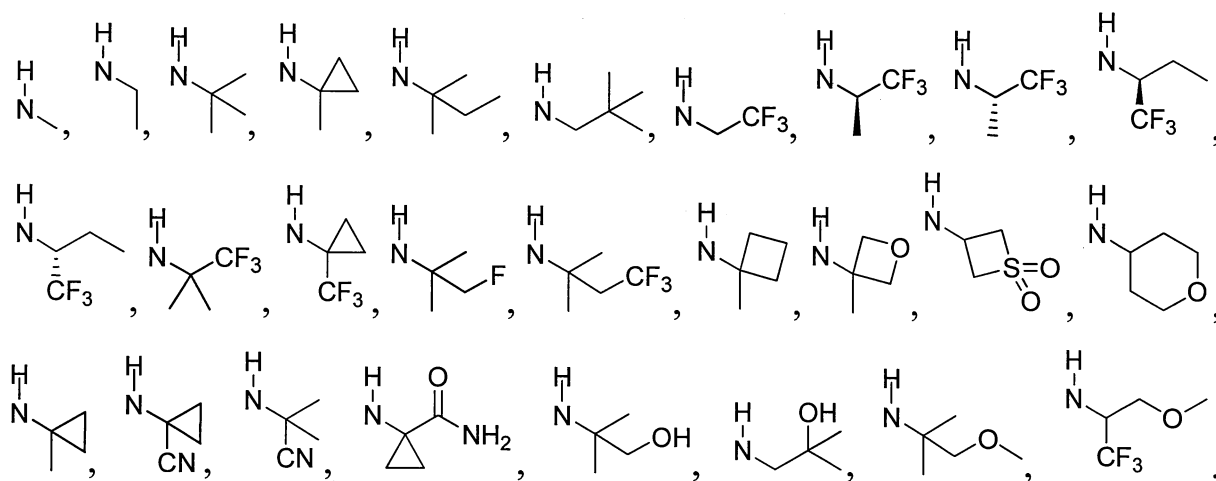
Y được chọn từ vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, metyl hoặc CF_3 .

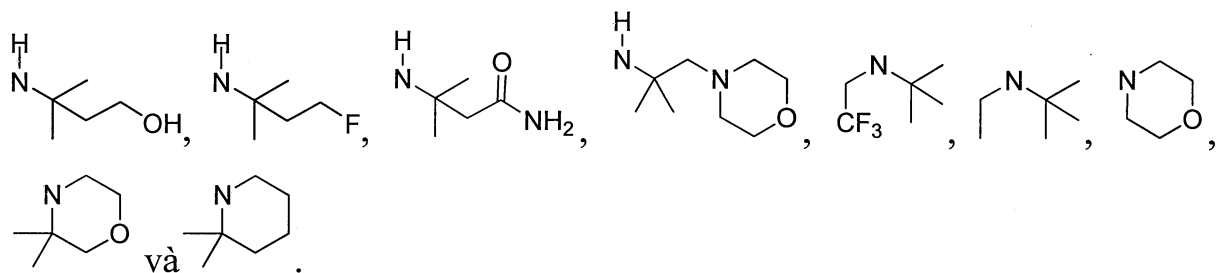
Theo phương án được ưu tiên nhất khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:



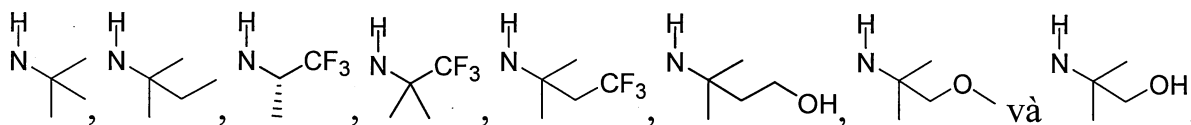


Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba $N(R^{37})_2$ được chọn từ:

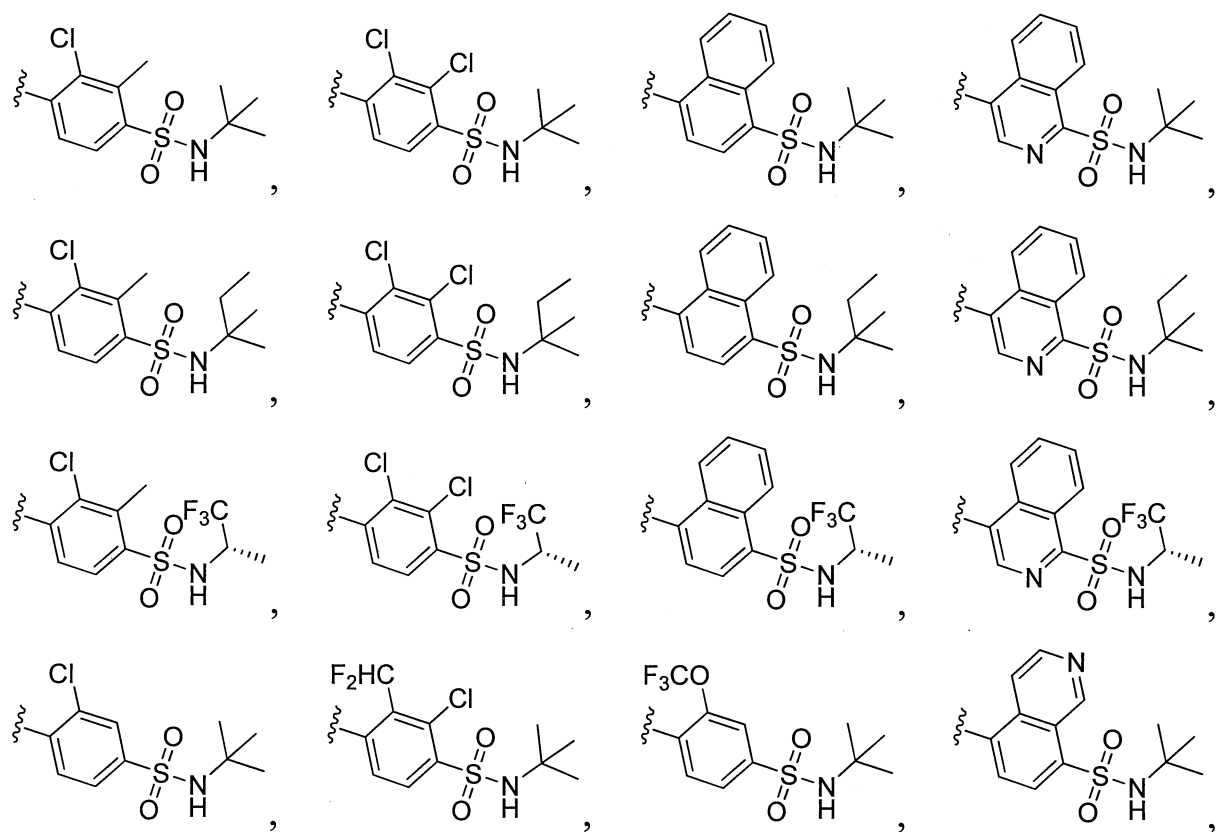


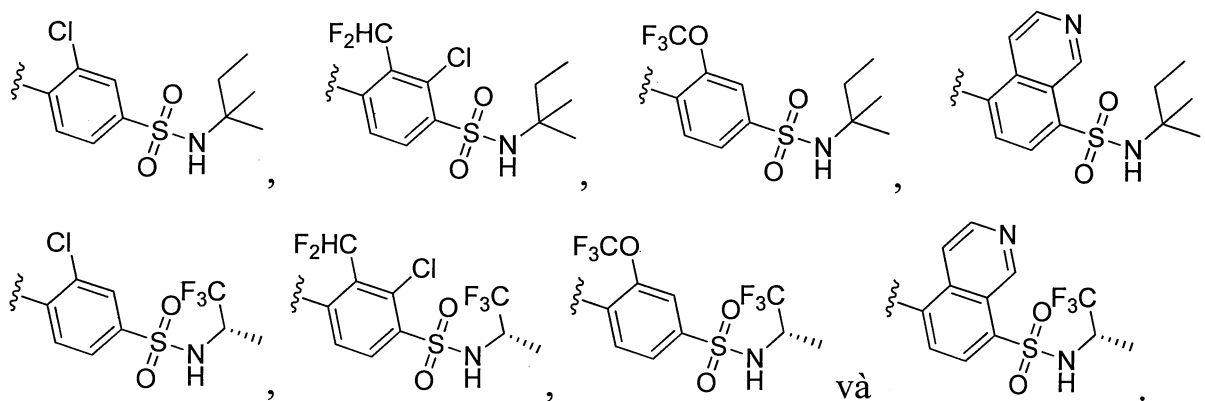


Theo một phương án được ưu tiên hơn nữa khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba $N(R^{37})_2$ được chọn từ:

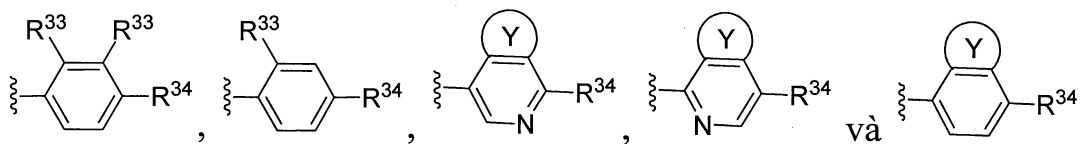


Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:





Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:



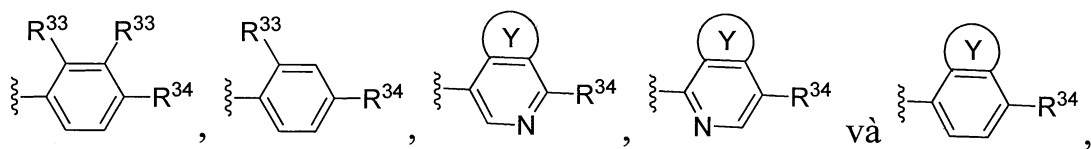
trong đó R^{33} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-6} -alkyl, và O-flo- C_{1-6} -alkyl, còn tốt hơn là R^{33} độc lập được chọn từ flo, clo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, metyl, t butyl và CMe_2OH ;

R^{34} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl,

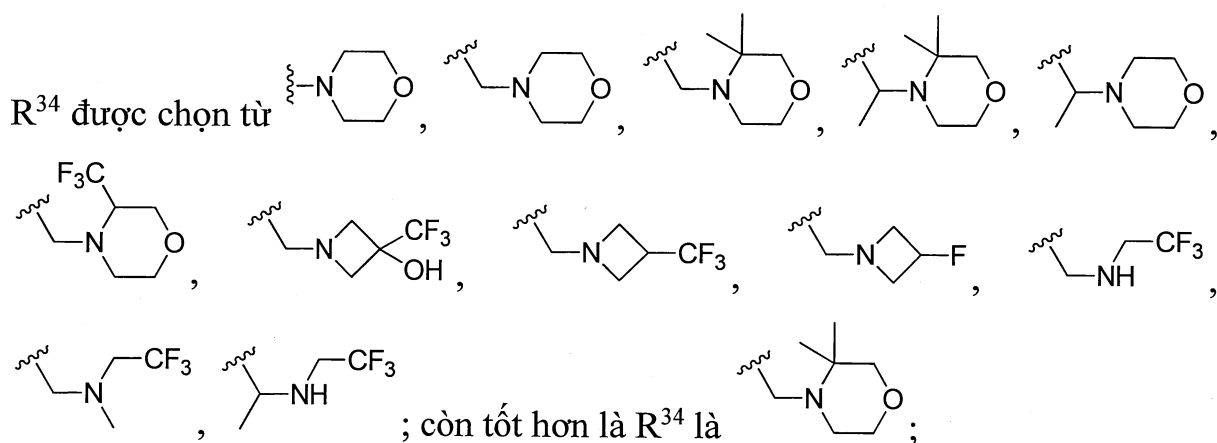
trong đó alkyl, alkylen và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, OH, oxo, $N(R^{31})_2$, O- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl; và

Y được chọn từ vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, metyl hoặc CF_3 .

Theo phương án được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:

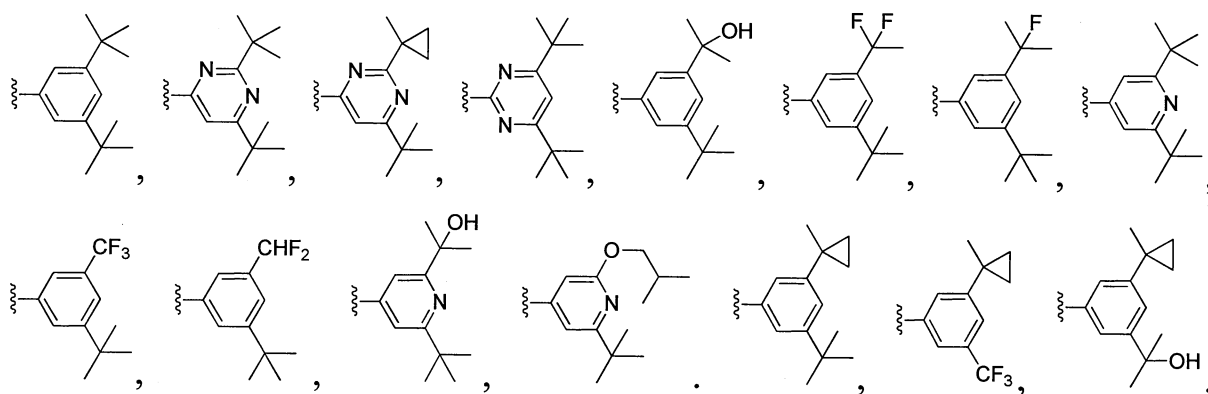


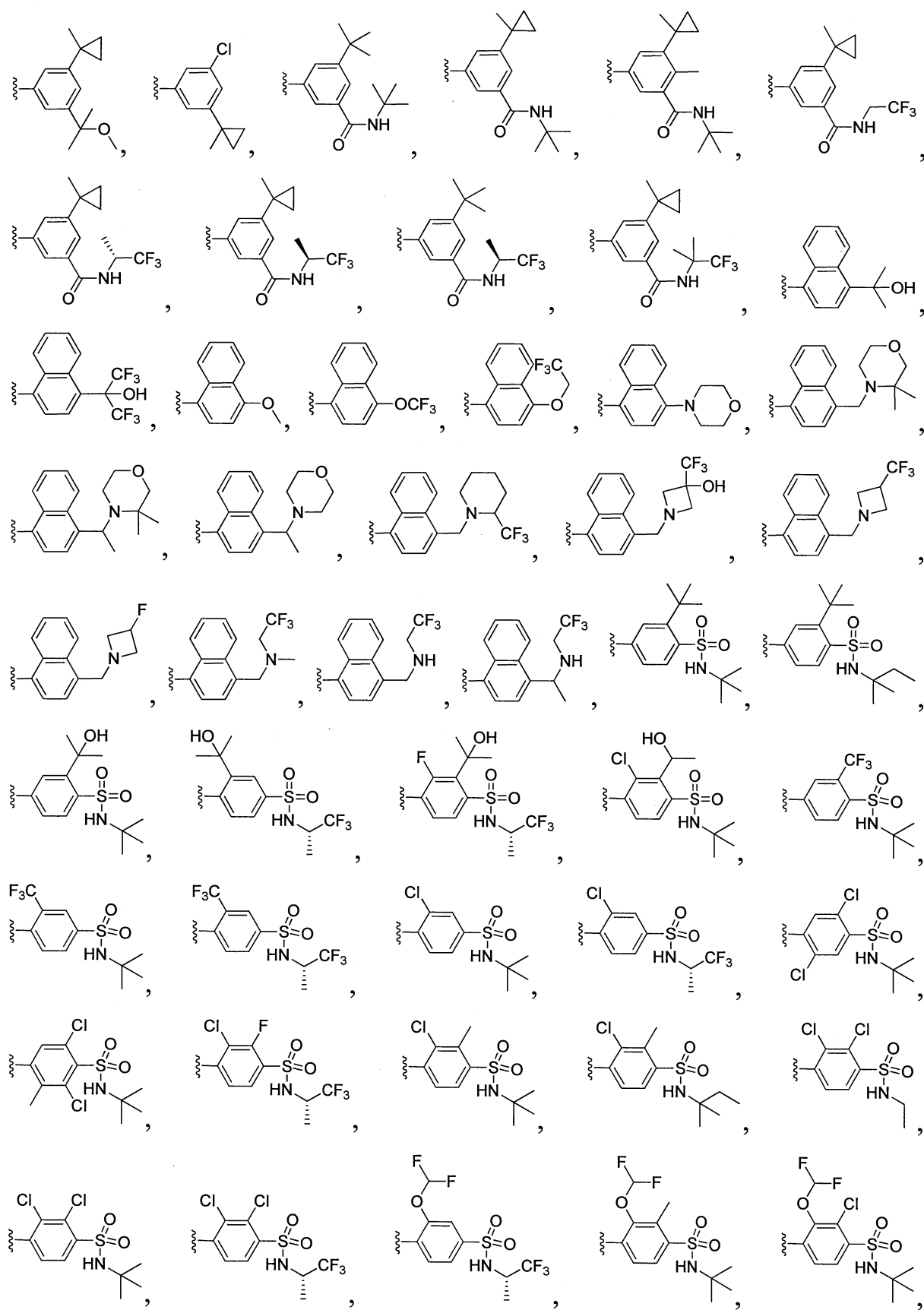
trong đó R^{33} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-6} -alkyl, và O-flo- C_{1-6} -alkyl, còn tốt hơn là R^{33} độc lập được chọn từ flo, clo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, metyl, t butyl và CMe_2OH ;

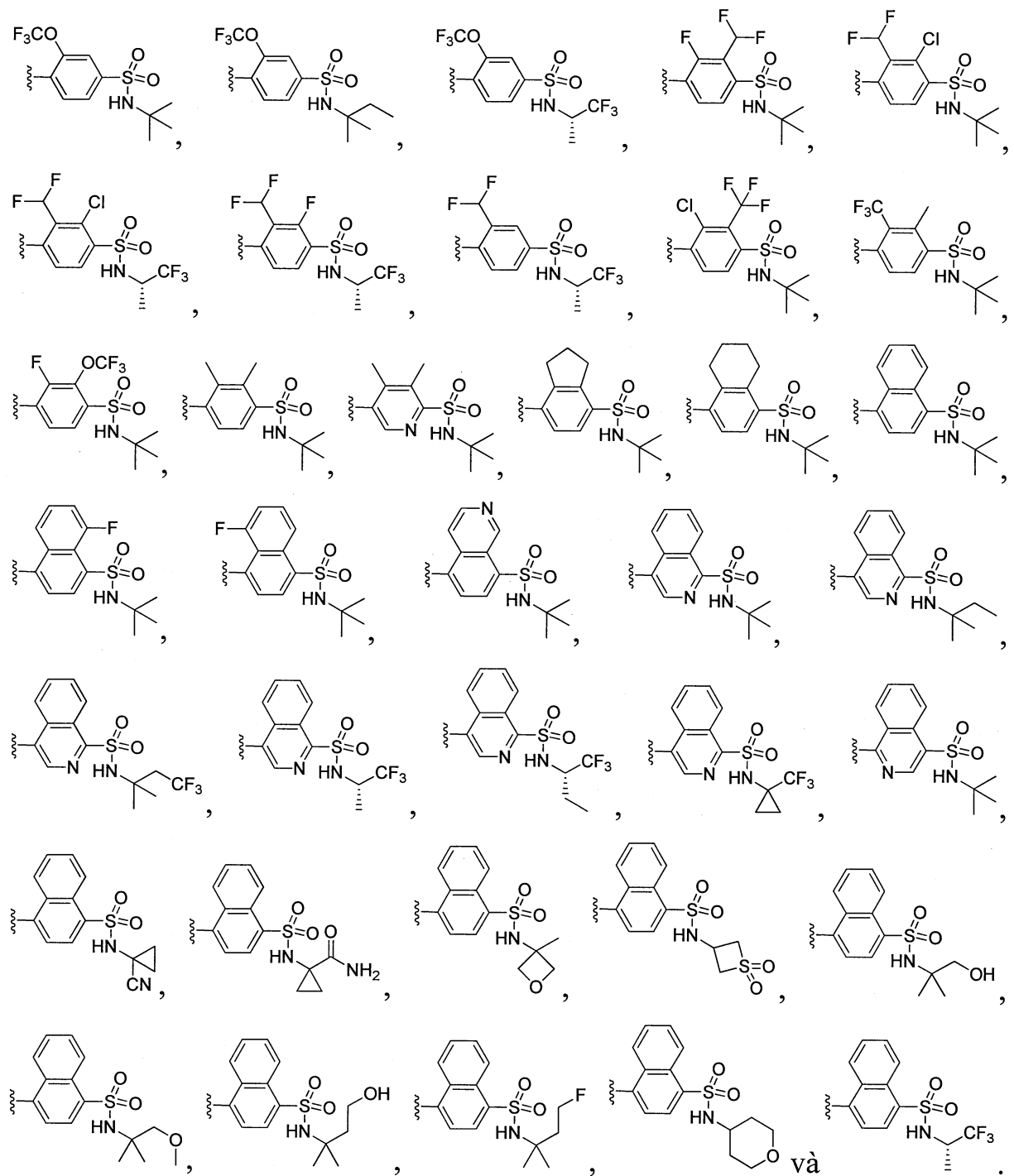


Y được chọn từ vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, metyl hoặc CF_3 .

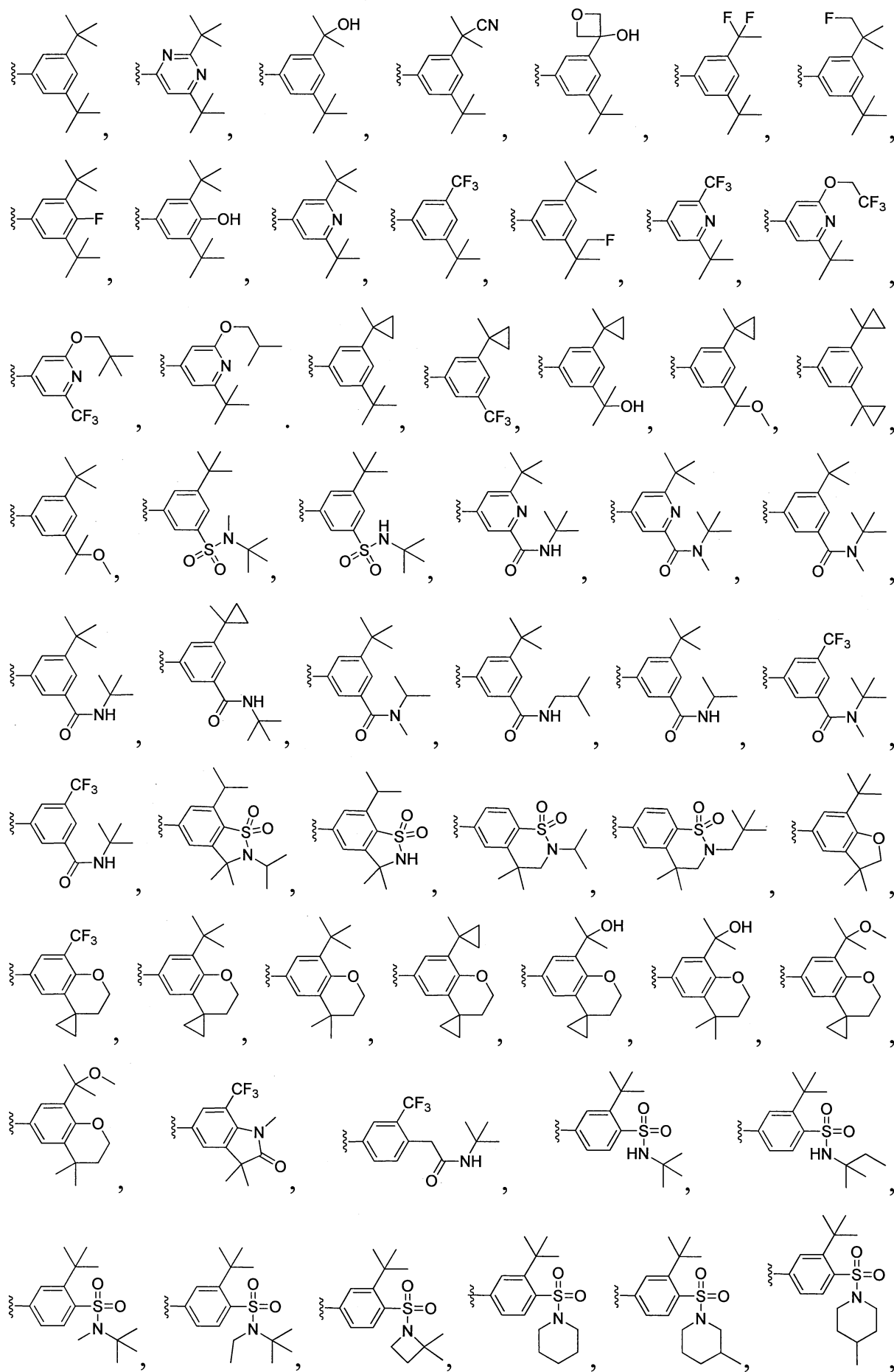
Theo một phương án thay thế được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:

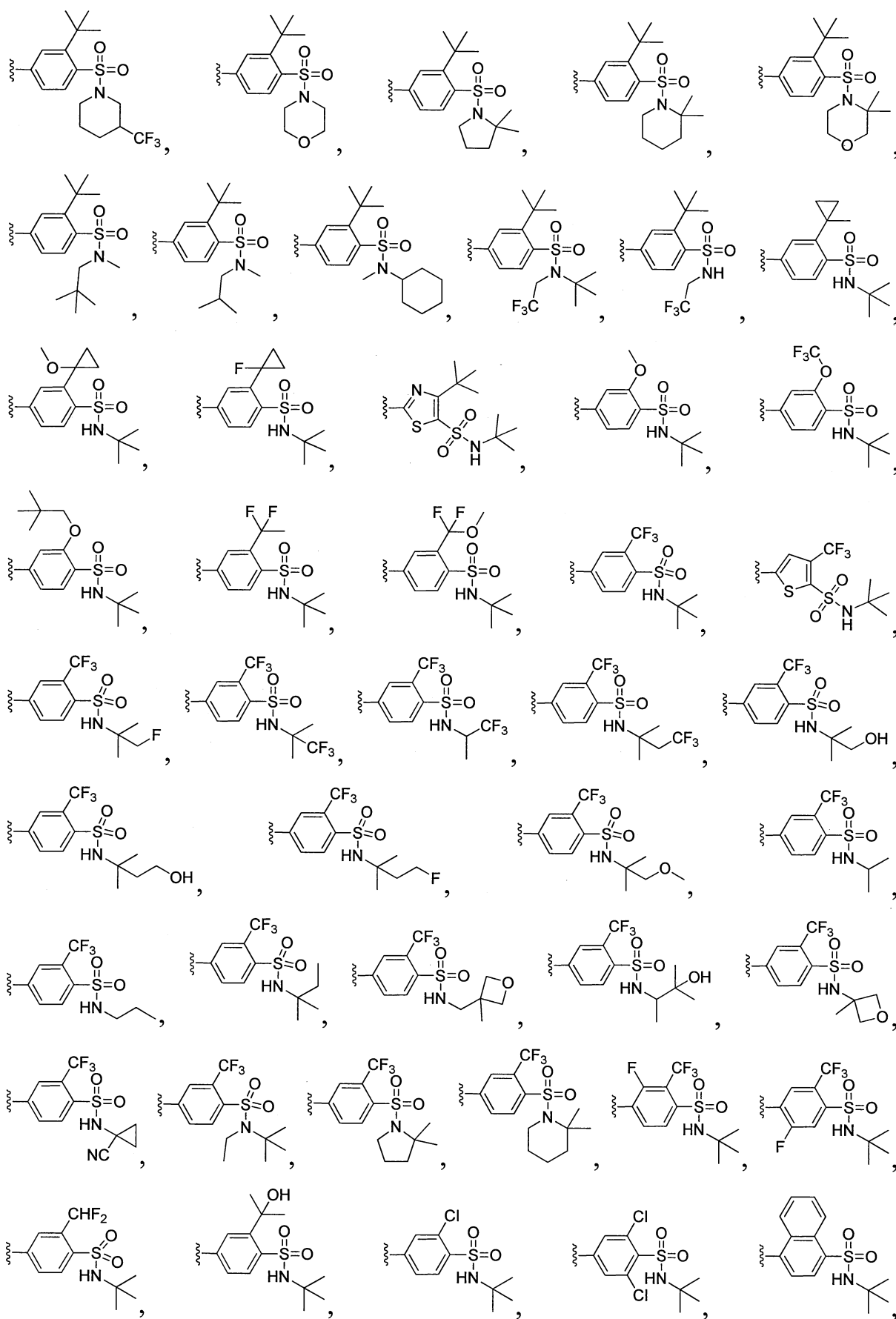


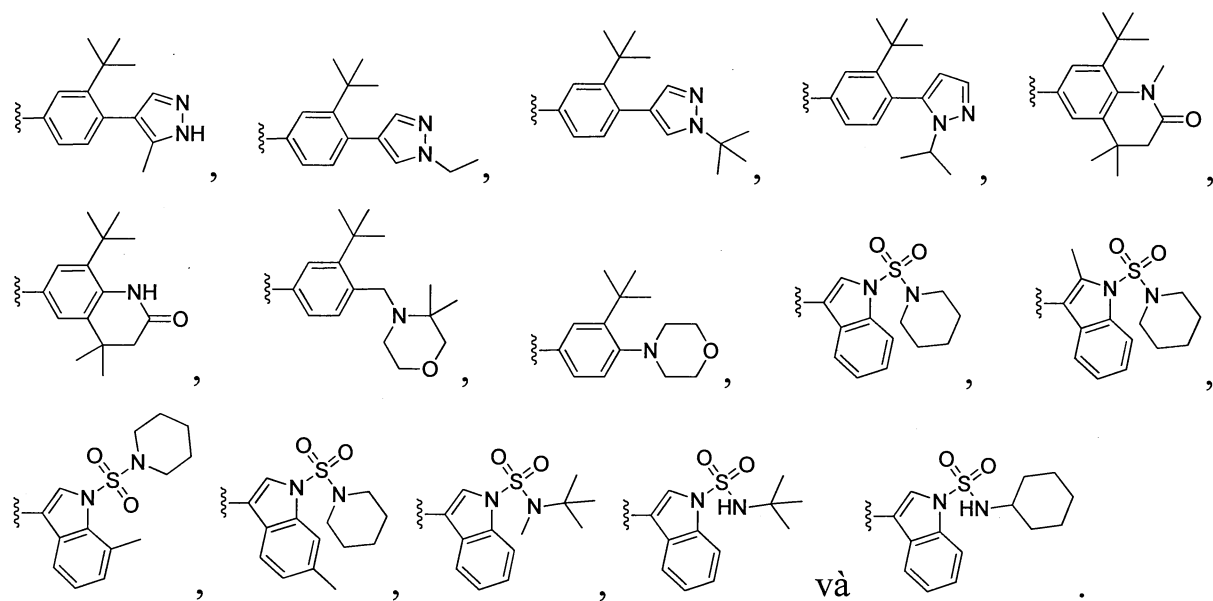




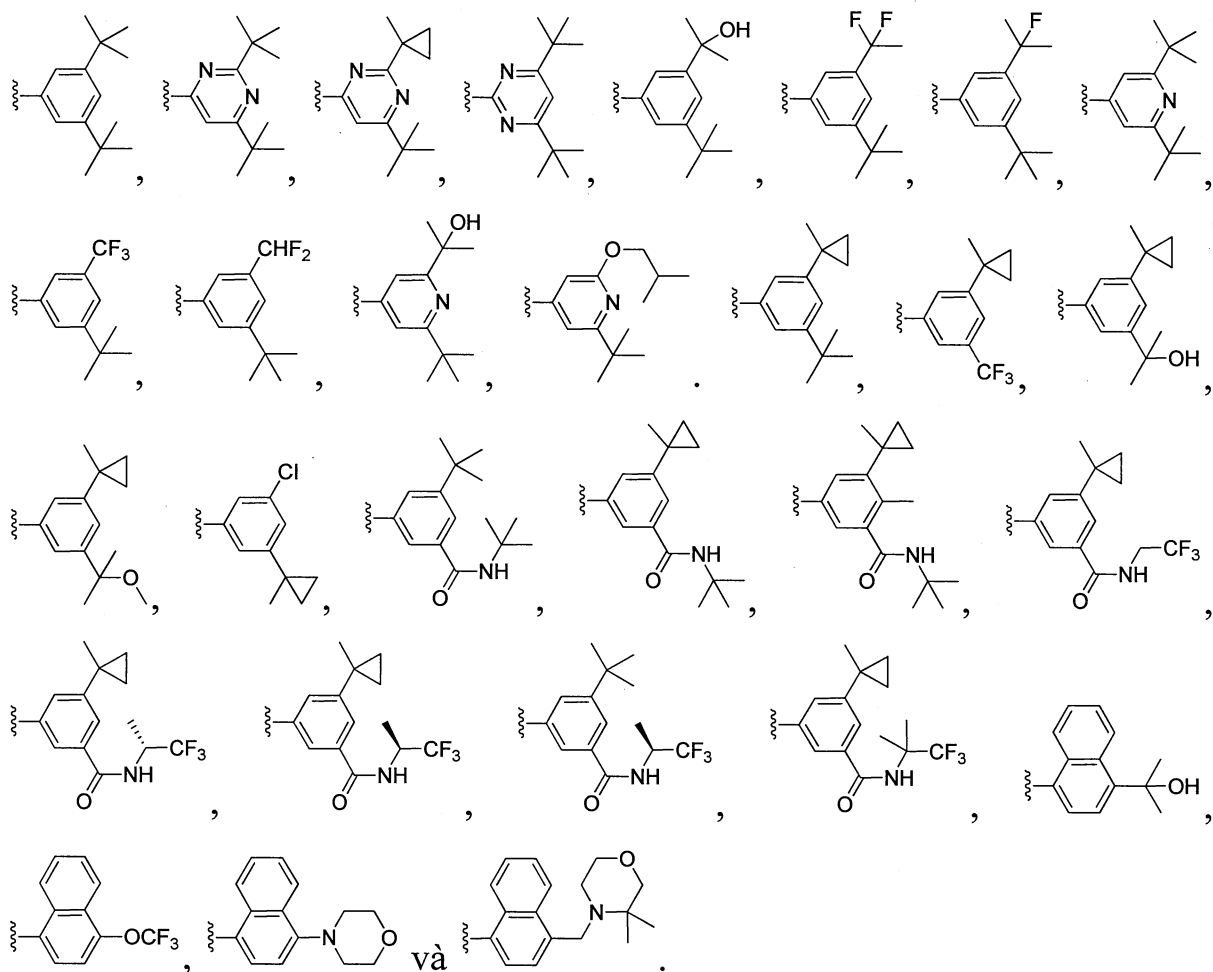
Theo một phương án ưu tiên được lựa chọn trong sự kết hợp với bất kỳ phương án trên hoặc sau đây của phương án thứ ba R^3 được chọn từ:





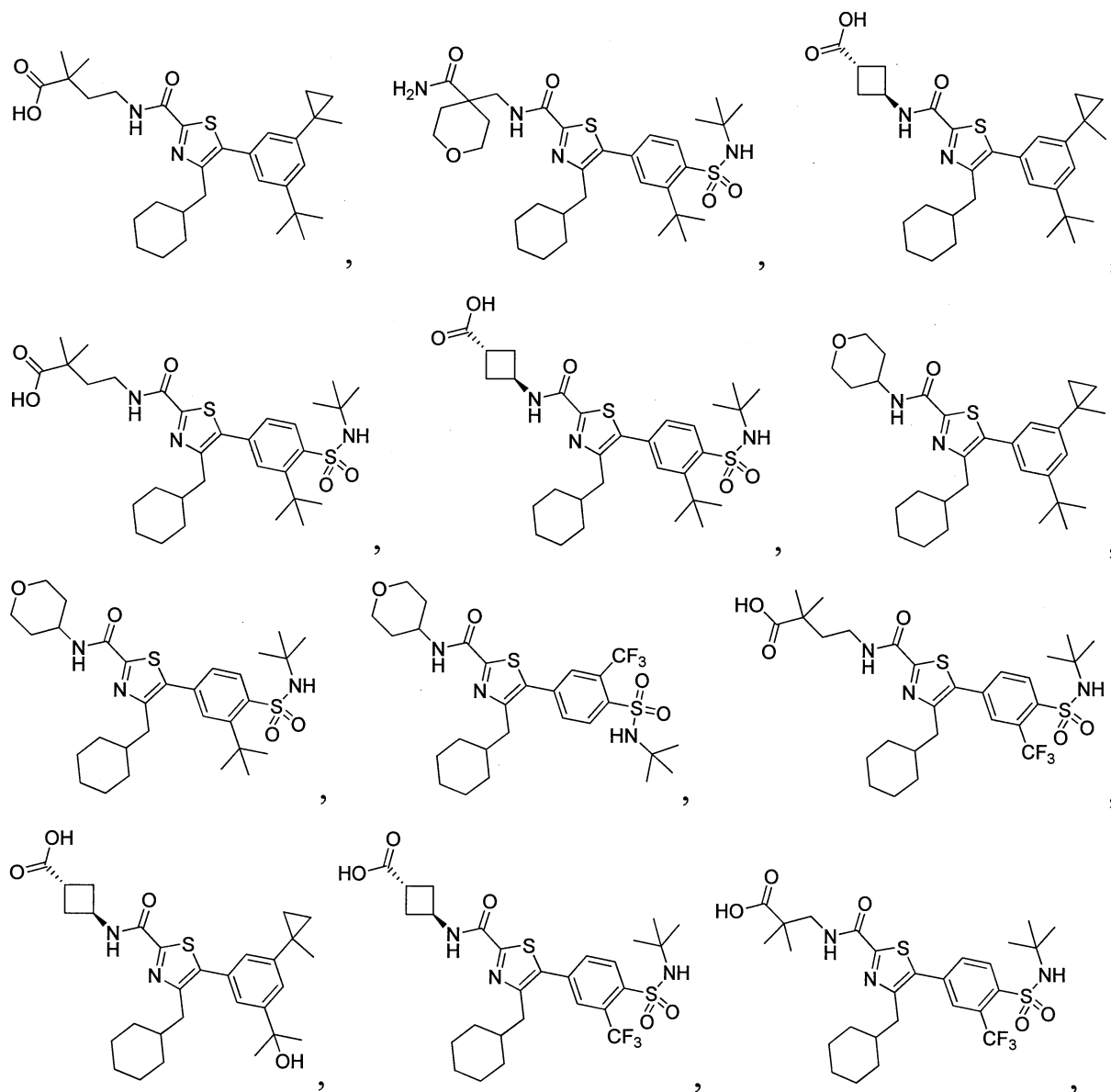


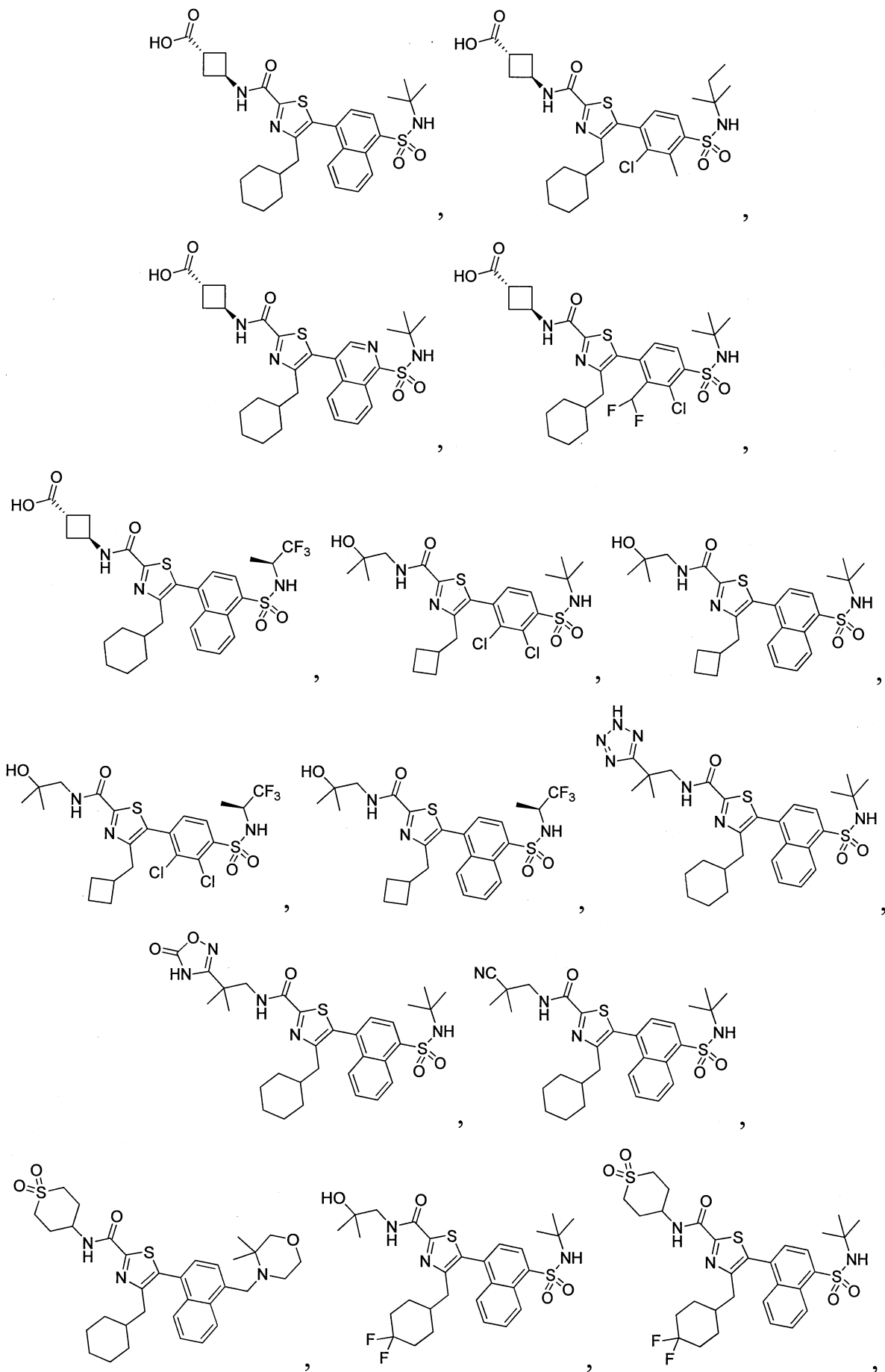
Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba R³ được chọn từ:

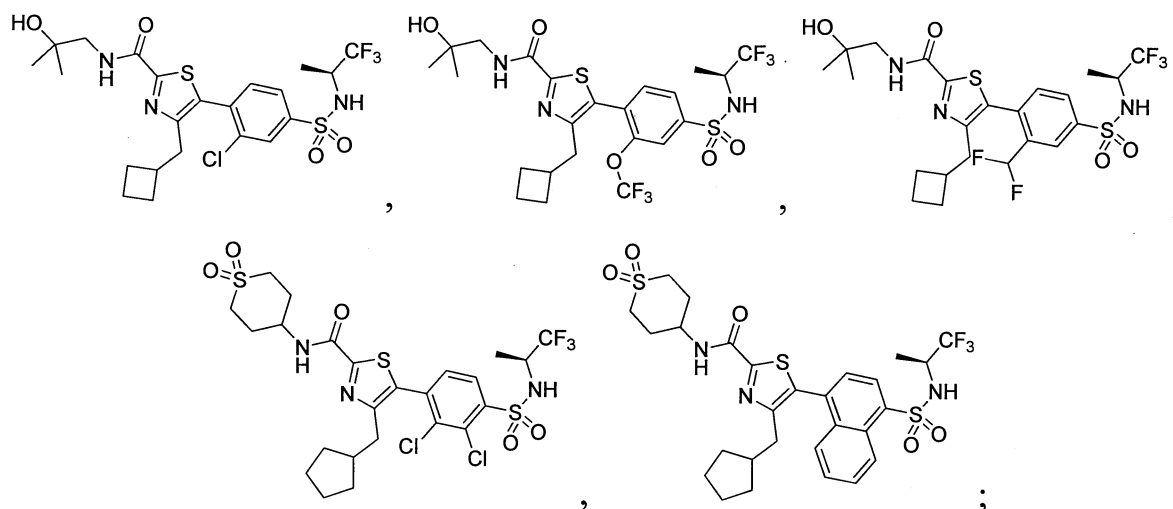


Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba hợp chất có công thức (1).

Theo một phương án được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ ba, hợp chất theo công thức (1) được chọn từ nhóm bao gồm:







và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat và muối được dụng của nó.

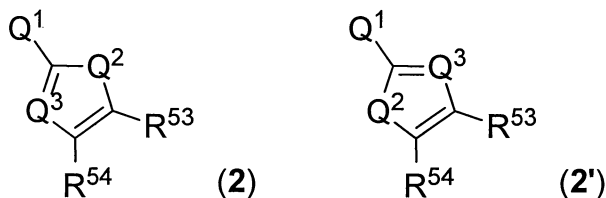
Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ ba theo sáng chế được sử dụng như là dược phẩm.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ ba theo sáng chế để dùng khi điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự ức chế hoặc sự hoạt hóa của thụ thể ROR γ .

Sáng chế còn đề xuất hợp chất của phương án thứ ba theo sáng chế khi điều trị viêm trung gian ROR γ và các bệnh tự miễn dịch. Tốt hơn là, bệnh được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm da dị ứng, các bệnh viêm ruột như bệnh Crohn, bệnh suyễn, bệnh nhiệt đen niêm mạc, đa xơ cứng, xơ cứng hệ thống, bệnh tiểu đường loại 1, bệnh Kawasaki, viêm giáp tuyến Hashimoto, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ mạn tính, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ cấp tính, bệnh viêm ruột loét, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, nhược cơ, hội chứng Sjorgren, bệnh cứng da, viêm loét đại tràng, tăng sản biểu bì, viêm thận tiểu cầu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và xơ cứng cột bên teo cơ.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất của phương án thứ ba theo sáng chế và chất mang được dụng.

Theo phương án thứ tư sáng chế đề xuất hợp chất theo công thức (2) hoặc công thức (2'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, solvat, chế phẩm hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

Q^1 được chọn từ $CO-NR^{51}R^{52}$, $CO-R^{52}$, CO_2R^{51} , $SO_2-NR^{51}R^{52}$, SO_2-R^{52} , $NR^{52}CO-R^{51}$ và $NR^{52}SO_2-R^{51}$;

Q^2 được chọn từ $-O-$, $-S-$, $-CR^{55}=CR^{56}-$, $-N=CR^{56}-$, $-CR^{55}=N-$ và $-N=N-$;

Q^3 được chọn từ N và CR^{55} ;

R^{51} và R^{52} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{0-10} -alkylen-heteroaryl, C_{0-10} -alkylen-aryl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, CN, OR^{61} , $O-C_{2-6}$ -alkylen- OR^{61} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{61} , $CONR^{61}R^{62}$, $CONR^{61}SO_2R^{62}$, COR^{61} , SO_xR^{61} , SO_3H , $SO_2NR^{61}R^{62}$, $NR^{61}COR^{61}$, $NR^{61}SO_2R^{61}$, $NR^{61}-CO-NR^{61}R^{62}$, $NR^{61}-SO_2-NR^{61}R^{62}$, C_{3-6} -xycloalkyl, $O-C_{3-6}$ -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, $O-C_{3-6}$ -heteroxycloalkyl và $NR^{61}R^{62}$;

hoặc R^{51} và R^{52} khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR^{61} , SO_xR^{61} , SO_3H , $NR^{61}SO_2R^{61}$, $SO_2NR^{61}R^{62}$, CO_2R^{61} , $CONR^{61}R^{62}$, $CONR^{61}SO_2R^{62}$, COR^{61} ,

$\text{NR}^{61}\text{-CO-R}^{61}$, $\text{NR}^{61}\text{-CO-NR}^{61}\text{R}^{62}$, $\text{NR}^{61}\text{-SO}_2\text{-NR}^{61}\text{R}^{62}$, $\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, hydroxy- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{O-C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$;

R^{53} là aryl đơn hoặc hai vòng 6-10 cạnh hoặc heteroaryl đơn, hai hoặc ba vòng 5-14 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

trong đó aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkynyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-O-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-COOR}^{81}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)R}^{81}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C(O)N(R}^{81})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-N(R}^{81})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-SO}_2\text{-R}^{81}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh)}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh)}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halogen, OH, oxo, $=\text{N-OR}^{82}$, $\text{N(R}^{81})_2$, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, COOH, $\text{CON(R}^{81})_2$, CN, $\text{NR}^{81}\text{-COR}^{81}$, $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh, heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh,

hoặc trong đó hai phần tử thế liền kề có thể hoàn thành vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 đến 3 cạnh được chọn từ O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{81} , trong đó vòng không được thế hoặc được thế với một tới bốn phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, $=\text{N-OR}^{82}$, OH, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$ và halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$;

R^{54} được chọn từ C_{0-6} -alkylen- R^{57} , C_3 -xycloalkyl- R^{57} , $O-C_{0-5}$ -alkylen- R^{57} , NR^{91} - C_{0-5} -alkylen- R^{57} và SO_x - C_{0-5} -alkylen- R^{57} ,

trong đó alkylen được thể tùy ý với 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, $=N-OR^{82}$, $N(R^{81})_2$, $O-C_{1-6}$ -alkyl, $COOH$, $CON(R^{81})_2$, CN , $NR^{81}-COR^{81}$, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{3-6} -heteroxycloalkyl;

R^{55} và R^{56} độc lập được chọn từ H, halogen, CN , C_{1-6} -alkyl và $O-C_{1-6}$ -alkyl,

trong đó alkyl được thể tùy ý với 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, $O-C_{1-3}$ -alkyl; O -halo- C_{1-3} -alkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

R^{57} được chọn từ C_{1-10} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh và heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh,

trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể với 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, $O-C_{1-6}$ -alkyl, O -halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^{61} và R^{81} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, phenyl, heteroaryl 5-6-cạnh chứa 1 đến 4 các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S,

trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thể hoặc được thể với 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, OH, $O-C_{1-6}$ -alkyl, O -halo- C_{1-6} -alkyl, phenyl, heteroaryl, halogen, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ -alkyl), $N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, C_{3-10} -heteroxycloalkyl và C_{3-10} -xycloalkyl, SO_2 - C_{1-3} -alkyl, oxo, CN ,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thể hoặc được thể với 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, OH, $O-C_{1-6}$ -alkyl, O -halo- C_{1-6} -alkyl, phenyl,

heteroaryl, halogen, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})_2$ và $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$,

trong đó phenyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH , $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halogen, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})_2$ và $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$;

R^{62} và R^{82} độc lập được chọn từ H , $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$ và $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$;

R^{91} được chọn từ H , $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$ và $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$,

trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH , oxo, CN , halogen, $\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{O-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$;

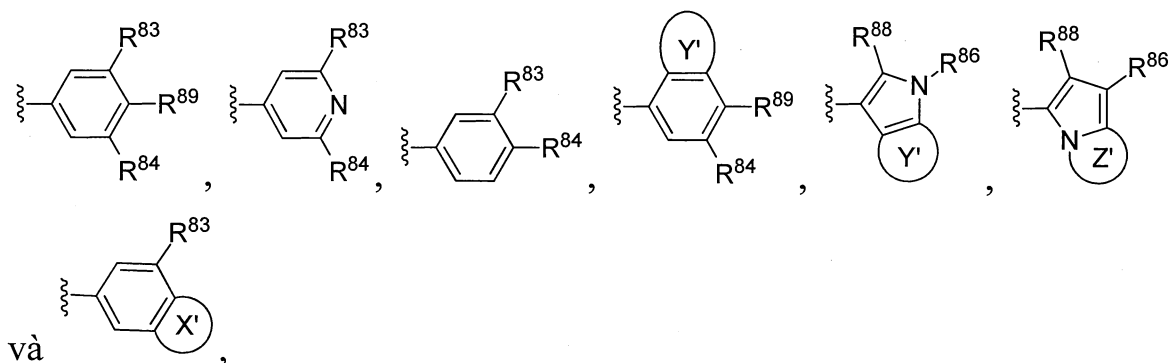
x độc lập được chọn từ 0, 1 và 2; để dùng khi điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự ức chế hoặc sự hoạt hóa của thụ thể $\text{ROR}\gamma$; với điều kiện rằng các hợp chất theo công thức (2') với Q^1 là NHCO-R^{51} , Q^2 là sulfur, Q^3 là nitơ, R^{53} và R^{57} được thế tùy ý aryl và R^{54} là COR^{57} bị loại trừ.

Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ tư Q^1 được chọn từ $\text{CO-NR}^{51}\text{R}^{52}$ và $\text{NR}^{52}\text{CO-R}^{51}$; Q^2 được chọn từ $-\text{O}-$ và $-\text{S}-$; và Q^3 là N .

Theo một phương án còn được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ tư R^{51} được chọn từ H , $\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-10}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, và $\text{C}_{0-10}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, OR^{61} , $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halogen, CO_2R^{61} , $\text{CONR}^{61}\text{R}^{62}$, $\text{CONR}^{61}\text{SO}_2\text{R}^{62}$, COR^{61} , $\text{NR}^{61}\text{COR}^{61}$, $\text{NR}^{61}\text{SO}_2\text{R}^{61}$, $\text{NR}^{61}\text{-CO-NR}^{61}\text{R}^{62}$, $\text{NR}^{61}\text{-SO}_2\text{-NR}^{61}\text{R}^{62}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-6}\text{-}$

xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl và O-C₃₋₆-heteroxycloalkyl; R⁵² được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆ alkyl và halo-C₁₋₆ alkyl; hoặc R⁵¹ và R⁵² khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, oxo, CN, OR⁶¹, SO_xR⁶¹, SO₃H, NR⁶¹SO₂R⁶¹, SO₂NR⁶¹R⁶², CO₂R⁶¹, CONR⁶¹R⁶², CONR⁶¹SO₂R⁶², COR⁶¹, NR⁶¹-CO-R⁶¹, NR⁶¹-CO-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹-SO₂-NR⁶¹R⁶², NR⁶¹R⁶², C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, O-C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl và O-C₃₋₆-heteroxycloalkyl.

Theo một phương án khác được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ tư R⁵³ được chọn từ:



trong đó:

R⁸³ được chọn từ halogen, C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkylen-OH, C₁₋₄-alkylen-CN, C₁₋₄-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-alkylen-O-flo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, O-flo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C(O)N(R⁸⁷)₂,

trong đó alkylen không được thể hoặc được thể với 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ F, và xycloalkyl không được thể hoặc được thể với 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ F, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

R⁸⁴ được chọn từ C₁₋₄-alkylen-OH, C₁₋₄-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-alkylen-O-flo-C₁₋₃-alkyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C(O)N(R⁸⁷)₂, S(O₂)N(R⁸⁷)₂,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F, và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

R⁸⁶ được chọn từ C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C(O)N(R⁸⁷)₂, S(O₂)N(R⁸⁷)₂,

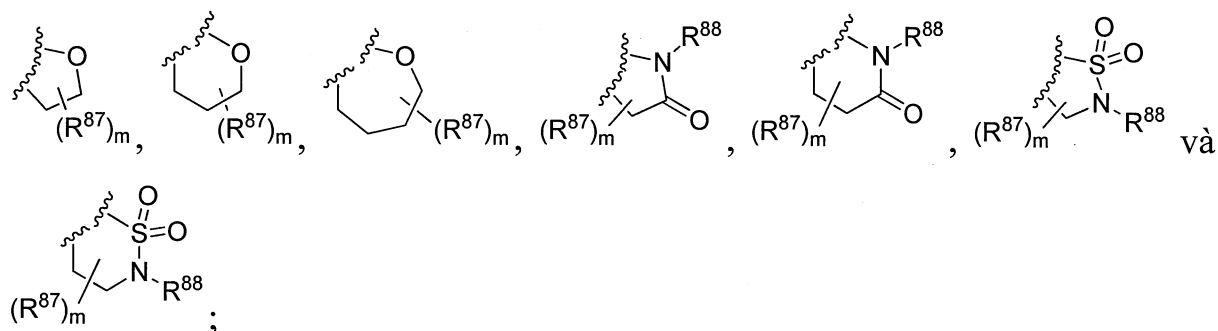
R⁸⁷ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, flo-C₁₋₆-alkyl, C₀₋₃-alkylen-C₁₋₆-xycloalkyl, C₁₋₆-alkylen-OH, C₁₋₆-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₆-alkylen-CN, trong đó alkylen và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl,

và trong đó hai R⁸⁷ khi được đưa cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, oxo, C₁₋₄-alkyl và halo-C₁₋₄-alkyl;

R⁸⁸ được chọn từ H, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

R⁸⁹ được chọn từ H, F hoặc OH;

X' là dị vòng bão hòa anelat hóa được chọn từ nhóm bao gồm:



Y' là vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl;

Z' là vòng 6-cạnh anelat hóa hình thành heteroaryl chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, C₁₋₃-alkyl và flo-C₁₋₃-alkyl; và m được chọn từ 1 đến 4.

Theo một phương án được ưu tiên hơn khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ tư R⁵⁴ được chọn từ C₁₋₆-alkylen-R⁵⁷, O-R⁵⁷, và SO₂-R⁵⁷,

trong đó alkylen được thế tùy ý với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, CN và C₃₋₆-xycloalkyl;

R⁵⁷ được chọn từ C₁₋₁₀-alkyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, aryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh và heteroaryl đơn hoặc hai vòng 6-10-cạnh,

trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl.

Theo phương án được ưu tiên khi kết hợp với phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây của phương án thứ tư, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự ức chế hoặc sự hoạt hóa của thụ thể ROR γ được chọn từ nhóm bao gồm viêm khớp dạng thấp, thoái hóa cột sống, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, viêm da dị ứng, các bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh suyễn, đa xơ cứng, bệnh tiểu đường loại 1, xơ cứng cột bên teo cơ, viêm mô trung gian Th17, hoặc nguyên nhân tự miễn dịch hoặc bệnh da liên quan đến các triệu chứng như đau, ngứa hoặc sự hủy lớp da.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng hoặc tá dược.

Theo sáng chế "C₁₋₁₀-alkyl" đề cập đến chuỗi alkyl bão hòa có 1 đến 10 nguyên tử cacbon mà có thể là chuỗi mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ

của nó bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl và decyl.

Thuật ngữ "halo-C₁₋₁₀-alkyl" đề cập đến một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong chuỗi alkyl được thế bởi halogen. Ví dụ được ưu tiên của nó là CF₃.

"C₂₋₁₀-alkenyl" đề cập đến chuỗi alkyl có 1 đến 10 nguyên tử cacbon mà có thể là chuỗi mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một cacbon tới liên kết hai cacbon. Các ví dụ của nó bao gồm etenyl, propenyl, decenyl, 2-methylenehexyl và (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienyl.

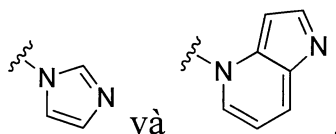
"C₂₋₁₀-alkynyl" đề cập đến chuỗi alkyl có 1 đến 10 nguyên tử cacbon mà có thể là chuỗi mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một cacbon tới liên kết ba cacbon. Các ví dụ của nó bao gồm etynyl, propynyl và decynyl.

"C₀₋₁₀-alkylen" đề cập đến nhóm tương ứng có hóa trị hai và kết nối các gốc gắn với phần còn lại của phân tử. Ngoài ra, theo sáng chế, "C₀-alkylen" đề cập đến một liên kết. Điều tương tự cũng áp dụng cho C₃-xycloalkylen hóa trị hai.

Nhóm C₃₋₁₀-xycloalkyl hoặc C₃₋₁₀-vòng cacbon đề cập đến hệ vòng một, hai hoặc đa vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần bao gồm 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, bixyclo[2,2,2]octyl, bixyclo[2,2,1]heptyl, adamantyl và pentaxyclo[4,2,0,0^{2,5},0^{3,8},0^{4,7}]octyl.

Nhóm C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl đề cập đến vòng một, hai hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần 3 đến 10 cạnh cacbon trong đó 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, tương ứng, trong đó các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S, SO và SO₂. Các ví dụ của nó bao gồm epoxidyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 4-quinuclidinyl, 1,4-dihydropyridinyl và 3,6-dihydro-2*H*-thiopyranyl. Nhóm C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl có thể được kết nối qua cacbon hoặc nguyên tử nito.

Hệ vòng dị thơm một, hai hoặc ba vòng 5-14-cạnh (theo sáng chế còn được đề cập như heteroaryl) chứa 4 nguyên tử khác loại đề cập đến vòng dị thơm đơn vòng như pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, oxadiazolyl và thiadiazolyl. Nó còn đề cập hệ vòng hai hoặc ba vòng trong đó (các) nguyên tử khác loại có thể có mặt trong một hoặc cả hai vòng bao gồm các nguyên tử đầu cầu. Các ví dụ của nó bao gồm quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzodioxanyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, indolyl, indolizinyl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidinyl và dibenzo[b,d]furanyl. Nguyên tử nitơ hoặc sulphur của hệ heteroaryl có thể còn bị oxy hóa tùy ý tới *N*-oxit, *S*-oxit hoặc *S,S*-dioxid tương ứng. Trừ khi có quy định khác, hệ heteroaryl có thể được kết nối qua cacbon hoặc nguyên tử nitơ. Các ví dụ của các dị vòng liên kết *N*- là:

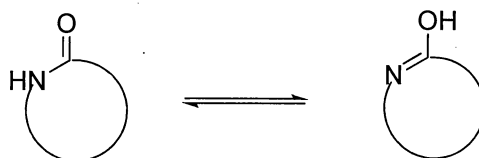


hệ vòng thơm một hoặc hai vòng 6-10-cạnh (theo sáng chế còn được đề cập như aryl) đề cập đến vòng cacbon thơm như phenyl hoặc naphtalenyl.

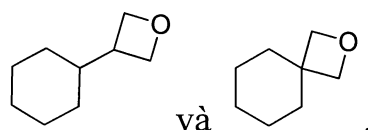
Thuật ngữ "*N*-oxit" đề cập đến các hợp chất, trong đó, nitơ trong hệ dị thơm (tốt hơn là pyridinyl) được oxy hóa. Các hợp chất này có thể thu được theo cách đã được biết đến bằng cách cho hợp chất theo sáng chế (như trong nhóm pyridinyl) phản ứng với H_2O_2 hoặc peraxit trong dung môi trơ.

Halogen được chọn từ flo, clo, brom và iot.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế trải qua một phản hiện tượng hồi biến. Ví dụ, nếu nhóm dị thơm chứa nguyên tử nitơ trong vòng được thế với nhóm hydroxy trên nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử nitơ, hiện tượng chất hồi biến tiếp theo có thể xuất hiện:



Nhóm C_{3-10} -xycloalkyl hoặc C_{3-10} -heteroxycloalkyl có thể kết nối thẳng hoặc vòng xoắn, ví dụ, khi xyclohexan được thế với nhóm heteroxycloalkyl oxetan, cấu trúc sau đây có thể là:



Được đánh giá cao bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật khi các danh sách của các phần tử thể lựa chọn bao gồm các thành viên, do yêu cầu về hóa trị hoặc các yêu cầu khác, có thể được sử dụng để thể một nhóm cụ thể, danh sách dự định được nghiên cứu bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật để bao gồm chỉ các thành viên trong danh sách mà thích hợp để thể nhóm cụ thể.

Các hợp chất được sử dụng theo sáng chế có thể dưới dạng muối được dụng hoặc solvat. Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối được điều chế từ các bazơ hoặc các axit được dụng không độc, bao gồm các bazơ vô cơ hoặc các axit và các bazơ hữu cơ hoặc các axit. Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nhóm axit hoặc bazơ, sáng chế còn bao gồm các muối được hoặc độc dụng tương ứng của chúng, cụ thể là các muối được dùng của chúng. Do đó, các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm axit có thể được sử dụng theo sáng chế, ví dụ, như các muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ hoặc các muối amoni. Các ví dụ rõ ràng hơn của các muối này bao gồm các muối natri, các muối kali, các muối canxi, các muối magie hoặc các muối với amoniac hoặc các amin hữu cơ như, ví dụ, etylamin, etanolamin, trietanolamin hoặc các axit amin. Các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nhóm bazơ, tức là các nhóm có thể thêm proton, có thể được sử dụng theo sáng chế dưới dạng các muối bổ sung với các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Các ví dụ

của các axit thích hợp bao gồm hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit metansulfonic, axit p- toluensulfonic, các axit naphtalendisulfonic, axit oxalic, axit axetic, axit tartaric, axit lactic, axit salixylic, axit benzoic, axit formic, axit propionic, axit pivalic, dietylaxit axetic, axit malonic, axit succinic, axit pimelic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit sulfaminic, axit phenylpropionic, axit gluconic, axit ascorbic, axit isonicotin, axit xitric, axit adipic, và các axit khác được biết đến đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật. Nếu các hợp chất theo sáng chế đồng thời chứa các nhóm axit và bazơ trong phân tử, sáng chế còn bao gồm, ngoài các dạng muối được đề cập, muối nội hoặc các betain (các ion lưỡng tính). Các muối tương ứng có thể thu được bằng các phương pháp thông thường đã được biết đến đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bằng cách tiếp xúc các muối này với axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ trong dung môi hoặc tác nhân phân tán, hoặc bằng cách trao đổi anion hoặc trao đổi cation với các muối khác. Sáng chế còn bao gồm tất cả các muối của các hợp chất theo sáng chế mà, do khả năng tương thích sinh lý thấp, không thích hợp để dùng trong các dược phẩm nhưng mà có thể được sử dụng, ví dụ, như các trung gian đối với các phản ứng hóa học hoặc để điều chế các muối dược dụng.

Khi sử dụng thực tế, các hợp chất được sử dụng theo sáng chế có thể được kết hợp như thành phần hoạt tính trong việc trộn với chất mang dược theo các kỹ thuật pha trộn dược thông thường. Chất mang có thể mang nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng điều chế mong muốn để cung cấp, ví dụ, việc cung cấp bằng miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm việc cung cấp qua tĩnh mạch). Trong việc điều chế các chế phẩm với dạng liều qua đường miệng, bất kỳ phương tiện dược thông thường có thể được sử dụng, như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, tác nhân tạo hương vị, chất bảo quản, tác nhân tạo màu và các tác nhân tương tự trong trường hợp điều chế dạng lỏng qua đường miệng, như, ví dụ, huyền phù, thuốc tiên và các dung dịch; hoặc các chất mang như tinh bột, đường, xeluloza vi kết tinh, chất pha loãng, tác nhân tạo hạt, chất bôi trơn, chất

gắn kết, tác nhân phân hủy và các chất tương tự trong trường hợp điều chế dạng rắn qua đường miệng như, ví dụ, bột, viên nén và viên nang cứng hoặc mềm, việc điều chế dạng rắn qua đường miệng được ưu tiên hơn so với việc điều chế dạng lỏng.

Vì dễ dàng được cung cấp, các viên nén và viên nang đại diện cho đơn vị liều qua đường miệng có lợi nhất trong đó trường hợp chất mang được dạng rắn hiển nhiên được sử dụng. Nếu cần, các viên nén có thể được bao bởi các kỹ thuật có nước hoặc không có nước chuẩn. Những chế phẩm và các chất pha chế này nên chứa ít nhất 0,1 phần trăm của hợp chất hoạt tính. Phần trăm của hợp chất hoạt tính trong các chế phẩm này có thể đa dạng và thông thường có thể nằm trong khoảng từ 2 phần trăm đến khoảng 60 phần trăm của trọng lượng đơn vị. Lượng của hợp chất hoạt tính trong các dược phẩm hữu ích với một lượng hữu hiệu thu được. các hợp chất hoạt tính có thể được cung cấp qua đường mũi, ví dụ, thuốc nhỏ giọt hoặc bình xịt.

Viên nén, thuốc viên, viên nang, và các dạng tương tự có thể chứa chất gắn kết như gôm tragacanth, cây keo, tinh bột ngô hoặc gelatin; các tá dược như dicanxi phosphat; tác nhân phân hủy như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, axit alginic; chất bôi trơn như magie stearat; và tác nhân tạo ngọt như sucroza, lactoza hoặc saccharin. Khi dạng đơn vị liều là viên nang, nó có thể chứa, ngoài các nguyên liệu trên đây, chất mang dạng lỏng như dầu béo.

Các nguyên liệu khác có thể có mặt để bao hoặc thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều. Ví dụ, các viên nén có thể được bao với selac, đường hoặc cả hai. Xi-rô hoặc thuốc tiên có thể chứa, ngoài thành phần hoạt tính, sucroza như tác nhân tạo ngọt, metyl và các propylparaben như chất bảo quản, thuốc nhuộm và các hương vị như hương vị anh đào hoặc hương vị cam.

Các hợp chất được sử dụng theo sáng chế có thể được cung cấp ngoài đường tiêu hóa. Các dung dịch hoặc huyền phù của các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế trong nước thích hợp được trộn với chất có hoạt tính bề mặt như

hydroxy-propylxeloza. Các chất phân tán có thể còn được điều chế trong glyxerol, các polyetylen glycol lỏng và các hỗn hợp của nó trong dầu. Dưới các điều kiện thông thường của việc lưu trữ và sử dụng, các chế phẩm này chứa chất bảo quản để ngăn ngừa sự phát triển của các vi sinh vật.

Các dạng được thích hợp sử dụng để tiêm bao gồm các dung dịch nước vô trùng hoặc các chất phân tán và các bột vô trùng đối với việc điều chế ngay tức thì của các dung dịch tiêm vô trùng hoặc các chất phân tán. Trong tất cả các trường hợp, các dạng này phải được vô trùng và phải là chất lưu tới mức độ tồn tại của ống tiêm dễ dàng. Nó phải ổn định dưới các điều kiện sản xuất và lưu trữ và phải được bảo quản chống lại hoạt tính lây nhiễm của các vi sinh vật như vi khuẩn hoặc nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc trung gian phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), các hỗn hợp thích hợp của nó, và các dầu thực vật.

Bất kỳ tuyến cung cấp thích hợp nào có thể được sử dụng để cung cấp cho động vật có vú, cụ thể là người, với liều hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, qua đường miệng, ruột, cục bộ, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch), mắt, phổi, mũi, và qua các đường khác có thể được sử dụng. Các dạng liều bao gồm viên nén, viên thuốc, chất phân tán, huyền phù, dung dịch, viên nang, kem, thuốc mỡ, bình xịt, và các dạng liều tương tự. Tốt hơn là các hợp chất theo sáng chế được cung cấp qua đường miệng.

Liều hữu hiệu của thành phần hoạt tính được sử dụng có thể thay đổi tùy thuộc vào hợp chất cụ thể được sử dụng, kiểu cung cấp, điều kiện để điều trị và mức độ nghiêm trọng của điều kiện được điều trị. Liều này có thể được xác định bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Khi điều trị hoặc ngăn ngừa các điều kiện trung gian bởi ROR γ trong đó các hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), (100'), (200) và (200') được chỉ ra, thu được các kết quả mong muốn khi các hợp chất được cung cấp với liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 milligam đến 100 milligam trên

kilogram của trọng lượng cơ thể động vật có vú, tốt hơn là được coi như liều đơn hằng ngày hoặc các liều được chia thành hai đến sáu lần một ngày, hoặc dạng giải phóng liên tục. Đối với hầu hết các động vật có vú lớn, tổng liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 1,0 milligram đến 1000 milligram, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 milligram đến 50 milligram. Trong trường hợp người trưởng thành có trọng lượng 70 kg, tổng liều hằng ngày thường sẽ nằm trong khoảng từ 7 milligram đến khoảng 350 milligram. Chế độ liều này có thể được điều chỉnh để cung cấp đáp ứng điều trị tối ưu.

Sáng chế mô tả các chất điều biến, sau đây còn được đề cập như các phối tử, gắn kết với thụ thể $ROR\gamma$. Thật ngạc nhiên, đã tìm ra rằng các hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), (100'), (200) và (200') hoạt động như các chất điều biến của thụ thể $ROR\gamma$.

Thuật ngữ “chất điều biến của thụ thể $ROR\gamma$ ” bao gồm sự ức chế hoặc hoạt hóa của thụ thể $ROR\gamma$, trong đó sự ức chế được ưu tiên hơn.

Thụ thể $ROR\gamma$ được coi là có liên quan trong việc phát triển tế bào tuyến ức, do đó, các chất điều biến được mô tả ở đây có thể có ích khi điều trị các bệnh viêm da như viêm da dị ứng và bệnh vẩy nến. Còn được đề xuất rằng sự điều biến xuống của hoạt tính phiên mã $ROR\gamma$ với phối tử có thể dẫn đến sự thay đổi của đáp ứng miễn dịch theo hướng đáp ứng loại Th2 mà có thể có ích khi điều trị các rối loạn viêm dị ứng nhất định như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột (Bệnh Crohn) và đa xơ cứng (Tesmer và các đồng tác giả, *Immunol. Rev.* 2008, 223:97).

Các hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), (100'), (200) và (200') cho thấy hoạt tính đối kháng, đối với việc điều biến phụ thuộc liều của sự tương tác cơ bản của miền gắn kết phối tử $ROR\gamma$ với các peptit có nguồn gốc từ các chất đồng hoạt hóa như SRC-1, TRAP 220 hoặc TIF-2.

Đáng ngạc nhiên đã tìm ra rằng sự tương tác giữa miền gắn kết phối tử $ROR\gamma$ và các peptit có thể được xác định bởi các thử nghiệm phán đoán phối tử bazơ FRET đồng nhất. Đáng ngạc nhiên hơn là sự nhận dạng của các hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), (100'), (200) và (200') như là các phối tử đối với $ROR\gamma$.

Sự nhận dạng của các phối tử có ái lực cao đối với $ROR\gamma$ có các đặc tính đối kháng hoặc không đối kháng là cơ sở để các chuyên gia có trình độ trong lĩnh vực thiết lập các thử nghiệm đối với sự nhận dạng của các phối tử đối kháng hoặc không đối kháng $ROR\gamma$ từ các thư viện của các phân tử nhỏ. Sự nhận dạng của các phối tử mà liên kết và điều chỉnh hoạt tính của $ROR\gamma 1$ và $ROR\gamma 2$ là bước bắt buộc đầu tiên để phát triển các dược phẩm dựa trên phân tử nhỏ có tiềm năng để được phát triển khi điều trị các bệnh mà điều khiển trực tiếp hoặc không trực tiếp bởi hoạt tính của $ROR\gamma 1$ hoặc $ROR\gamma 2$. Các bệnh này bao gồm nhưng không bị hạn chế bởi các bệnh viêm, bệnh suyễn, viêm khớp dạng thấp, các bệnh tự miễn dịch hoặc các bệnh với thành phần tự miễn dịch như lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột (Bệnh Crohn), viêm loét đại tràng, các bệnh viêm da như viêm da dị ứng hoặc bệnh vẩy nến, đa xơ cứng hoặc các bệnh tương tự.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến việc điều trị kết hợp. Các thiazol và các hợp chất có liên quan (ví dụ, hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), (100'), (200) và (200')) hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng trong sự kết hợp với các tác nhân dược bổ sung để điều trị các rối loạn y học, như các rối loạn y học liên quan đến hoạt động phản ứng không thích hợp IL-17. Ví dụ của các tác nhân dược bổ sung bao gồm, ví dụ, (1) chất ức chế TNF- α ; (2) chất ức chế không chọn lọc COX-1/COX-2; (3) chất ức chế chọn lọc COX-2, như celecoxib và rofecoxib; (4) các tác nhân khác để điều trị bệnh viêm và bệnh tự miễn dịch bao gồm, ví dụ, metotrexat, leflunomit, sulfasalazin, azathioprin, penixilamin, bucillamin, actarit, mizoribin, lobenzarit, hydroxycloquin, d-penicillamin, aurothiomalat, auranofin, parenteral vàng,

miệng vàng, xyclophosphamit, Lymphostat-B, chất ức chế BAFF/ APRIL, CTLA-4-Ig, hoặc bắt chước CTLA-4-Ig; (5) chất ức chế sinh tổng hợp leukotrien, như chất ức chế 5-lipoxya (5-LO), hoặc chất đối kháng (FLAP) protein hoạt tính 5-lipoxya; (6) chất đối kháng thụ thể LTD₄; (7) chất ức chế phosphodiesteraza loại IV (PDE-IV), như cilomilast (Ariflo) hoặc roflumilast; (8) chất đối kháng thụ thể antihistamin H₁; (9) chủ vận thụ thể adrenalin α ₁- và α ₂-; (10) tác nhân kháng tạo colin; (11) chủ vận thụ thể adrenalin β -; (12) bắt chước nhân tố phát triển giống insulin dạng I (IGF-1); (13) glucocorticoid; (14) chất ức chế kinaza như chất ức chế của Janus Kinaza (ví dụ, JAK1 và/hoặc JAK2 và/hoặc JAK3 và/hoặc TYK2), p38 MAPK, Syk hoặc IKK2; (15) sinh học đích tế bào B như rituximab; (16) chất điều biến đồng kích thích chọn lọc như abatacept; (17) chất ức chế interleukin hoặc chất ức chế thụ thể interleukin, như chất ức chế IL-1 anakinra, chất ức chế IL-6 tocilizumab và chất ức chế IL12/IL-23 ustekimumab; (18) kháng thể kháng -IL17, kháng thể kháng -IL21, hoặc kháng thể kháng -IL22 (19) chủ vận S1P1, như fingolimod; (20) interferon, như interferon beta 1; (21) chất ức chế integrin như natalizumab; (22) chất ức chế mTOR như rapamycin, xyclosporin và tacrolimus; (23) tác nhân kháng viêm không steroid (NSAID), như các dẫn xuất axit propionic (alminoprofen, benoxaprofen, axit bucloxic, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, axit tiaprofenic và tioxaprofen), các dẫn xuất axit axetic (indomethaxin, axemetaxin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, axit fencloxic, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin và zomepirac), các dẫn xuất axit fenamic (axit flufenamic, axit meclofenamic, axit mefenamic, axit niflumic và axit tolfenamic), các dẫn xuất axit biphenylcarboxylic (diflunisal và flufenisal), các oxicam (isoxicam, piroxicam, sudoxicam và tenoxicam), các salicylat (axit axetyl salixylic, sulfasalazin) và các pyrazolon (apazon, bezpiperylon, feprazon, mofebutazon, oxyphenbutazon, phenylbutazon); (24)

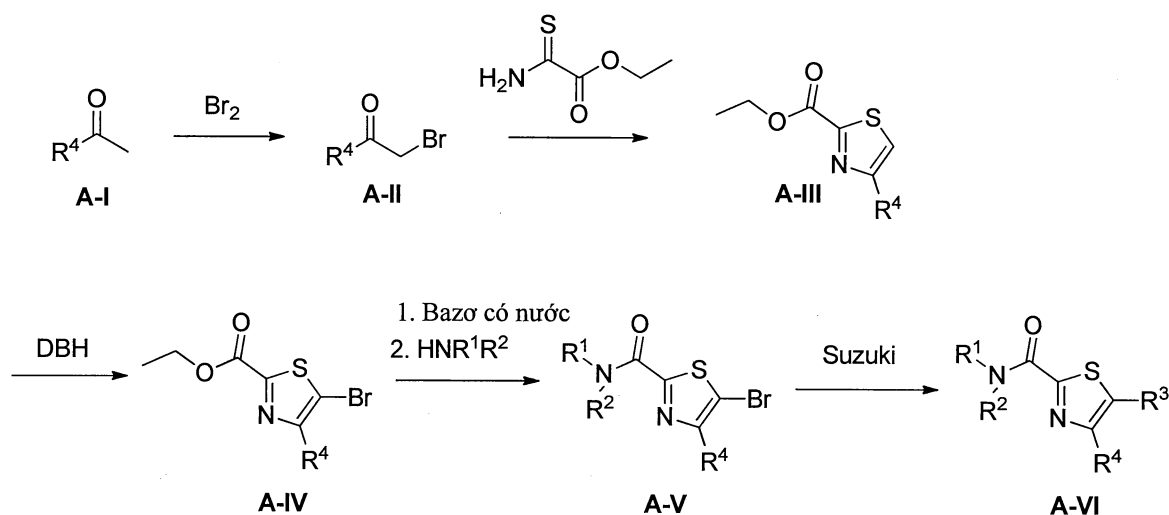
chuỗi hoạt hóa phản ứng hóa sinh NRF2, như dẫn xuất axit fumaric, BG-12; và (25) chemokin hoặc chất ức chế thụ thể chemokin, như chất đối kháng CCR9.

Lượng thiazol hoặc hợp chất có liên quan (ví dụ, hợp chất theo công thức (1), (1'), (2), (2'), (100), 100'), (200) và (200')) và tác nhân điều trị bổ sung và thời gian tương đối của việc cung cấp có thể được chọn để đạt được hiệu quả điều trị kết hợp mong muốn. Ví dụ, khi cung cấp việc điều trị kết hợp cho bệnh nhân cần việc cung cấp này, các tác nhân điều trị trong việc kết hợp này hoặc được phẩm hoặc các chế phẩm bao gồm các tác nhân điều trị, có thể được cung cấp theo thứ tự như, ví dụ, liên tục, đồng thời, cùng với nhau, đồng thời và theo các thứ tự tương tự. Ngoài ra, ví dụ, thiazol hoặc hợp chất có liên quan có thể được cung cấp tại thời điểm khi (các) tác nhân được bổ sung cho hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị, hoặc ngược lại.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách kết hợp các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm các quy trình được mô tả Sơ đồ I đến V dưới đây.

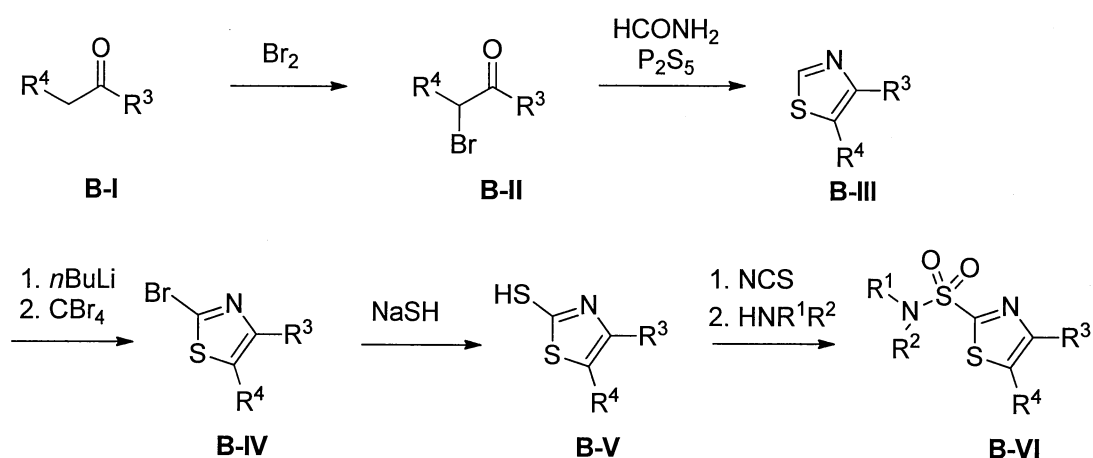
Sơ đồ I mô tả sự brom hóa α - của keton **A-I** ($R^4 = (CR^8R^8)R^{40}$) hoặc este **A-I** ($R^4 = OR^{40}$) thu được hợp chất **A-II**. Sau đó, sự tạo vòng như được mô tả trước đó trong US2005/065189 hoặc WO2007/079186 sử dụng etyl 2-amin-2-thioxoaxetat cung cấp thiazol **A-III**, mà có thể được brom hóa (ví dụ, với 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin) thu được bromua **A-IV**. Sự xà phòng hóa sử dụng bazơ chứa nước (ví dụ, 1N NaOH) và sự nối amin HNR^1R^2 thu được trung gian **A-V**, mà sau đó đưa đến hợp chất đích **A-VI** bằng phản ứng xúc tác Pd (ví dụ, sự nối Suzuki) sử dụng axit boronic hoặc este boronic thích hợp. Chất đồng phaen thiazolo có thể được điều chế theo cách tương tự.

Sơ đồ I



Các dẫn xuất sulfonamit có thể được điều chế như được chỉ ra trong sơ đồ II. Một lần nữa, sự brom hóa α- của keton thu được trung gian **B-II**, mà có thể được tạo vòng tới thiazol **B-III** bằng cách sử dụng formamit và phospho sulfit. Sự hợp nhất của gốc sulfonamit có thể hoàn thành qua sự brom hóa (→ **B-IV**), sự thay đổi Br-SH- (→ **B-V**) và sự oxy hóa của nhóm thiol với NCS tới gốc sulfonyl clorua và cuối cùng phản ứng với amin HNR¹R² thu được hợp chất đích **B-VI**. Tuyến thay thế sử dụng thuốc thử Grignard được mô tả trong *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17:1307. Chất đồng phân thiazolo tương ứng có thể được điều chế theo cách tương tự.

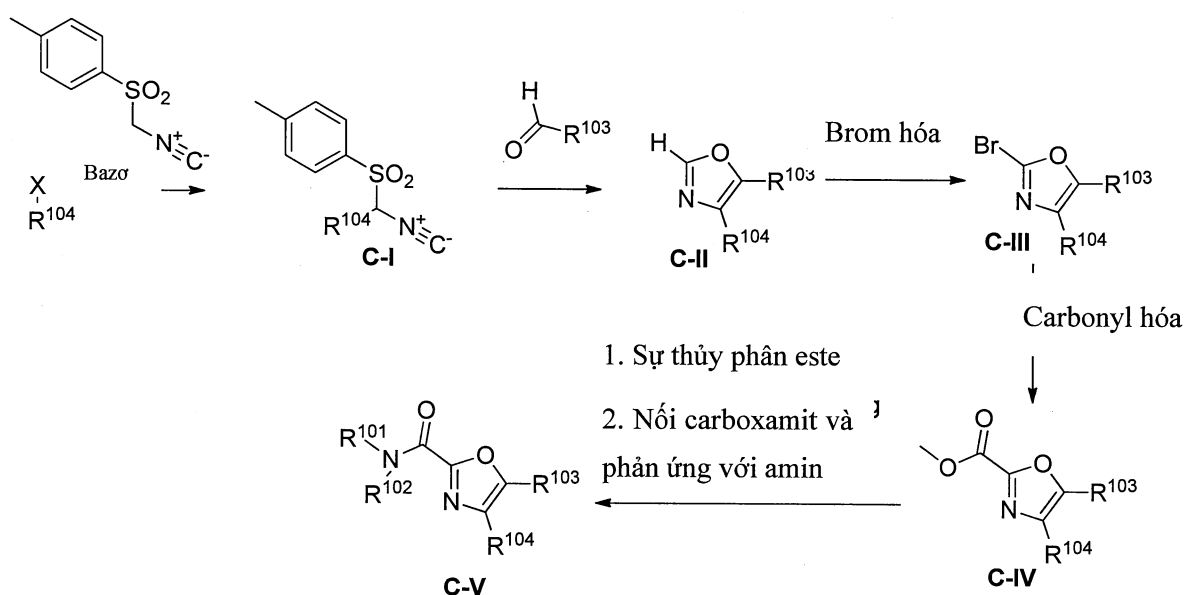
Sơ đồ II



Trong sơ đồ III mô tả tuyến tổng hợp đối với các oxazol theo sáng chế khi R¹⁰⁴ ở vị trí 4 và R¹⁰³ ở vị trí 5 của vòng oxazol. Sự tổng hợp bắt đầu với sự

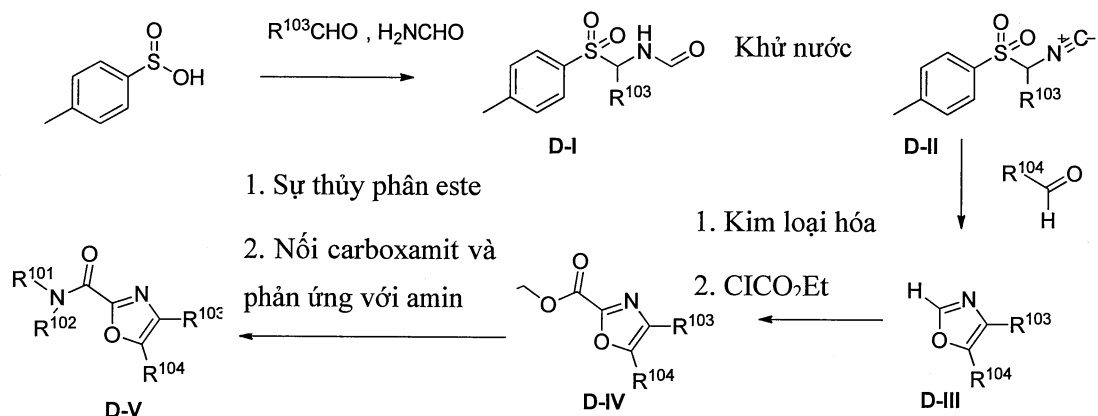
alkyl hóa của (*p*-tolylsulfonyl)metyl isocyanit (TosMIC) thu được trung gian **C-I**. Sau đó, sự ngưng vòng với aldehyt $R^{103}CHO$ cung cấp các trung gian oxazol **C-II**. Việc đưa nhóm carboxylic este ở vị trí 2 của vòng oxazol có thể thu được bằng sự brom hóa đầu tiên (ví dụ, phản ứng với NBS) và sau đó sự carbonyl hóa xúc tác Pd, được ưu tiên hơn với rượu thấp như dung môi. Este còn có thể được thay đổi thành các carboxamit bằng các phương pháp chuẩn được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ III



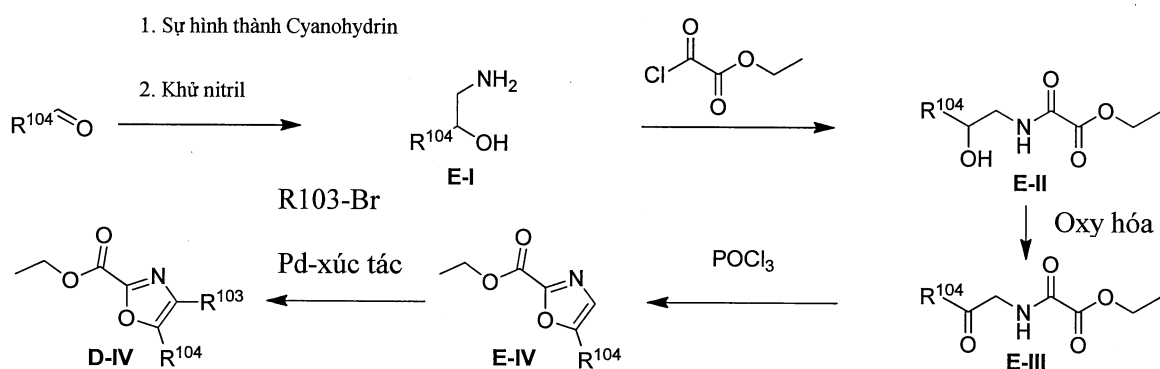
Trong sơ đồ IV mô tả sự tổng hợp của các oxazol theo sáng chế trong đó R^{103} ở vị trí 4 và R^{104} ở vị trí 5. Aldehyt thơm $R^{103}CHO$ được phản ứng với formamit với sự có mặt của $TMSCl$ và sau đó với axit tosylsulfonic để tạo thành trung gian **D-I** được khử nước để tạo thành trung gian TosMIC được thể **D-II**. Sau khi ngưng vòng với $R^{104}CHO$, vị trí 2 của vòng oxazol có thể được thể như được mô tả trong sơ đồ III. Sau đó, vòng oxazol có thể được kim loại hóa và sau đó phản ứng với etyl cloformat để đưa chức este mà có thể được thay đổi thành các carboxamit bằng các phương pháp chuẩn được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ IV



Sơ đồ V

Tuyển lựa trộn của sự tổng hợp của các oxazol với R^{103} ở vị trí 4 và R^{104} ở vị trí 5 được mô tả trong sơ đồ V. Aldehyt R^{104}CHO có thể được biến đổi thành trung gian aminhydroxy **E-I** bởi chuỗi ví dụ, sự hình thành cyanohydrin tiếp theo là sự khử nitril. *N*-Acylat hóa của **E-I** với etyl 2-clo-2-oxoaxetat dẫn đến **E-II** mà có thể được oxy hóa tới tiền thân tạo vòng **E-III**. Việc xử lý của **E-III** với thuốc thử khử nước như ví dụ, POCl_3 dẫn đến sự hình thành trung gian dị vòng **E-IV**. Pd xúc tác nối với $\text{R}^{103}\text{-Br}$ thu được trung gian **D-IV**.



Đối với các dẫn xuất thiophen và furan, sự trang trí lõi có thể hoàn thành theo kiểu cách tương tự.

Các chữ viết tắt

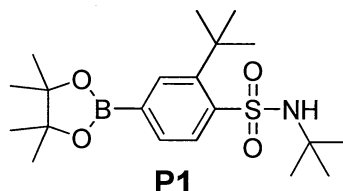
Ac	axetyl
ACN	axetonitril
AIBN	azobisisobutyronitril

aq.	Có nước
B ₂ Pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan
m-CPBA	axit <i>meta</i> -cloperbenzoic
CC	sắc ký trên silica gel
Cy	xyclohexyl
DAST	dietylaminosulfur trifluorit
dba	dibenzylideneaxeton
DBH	1,3-Dibromo-5,5-dimetylhydantoin
DCM	diclometan
DIPEA	diisopropyletylamin
DMA	dimetyl axetamit
DMF	N,N-dimetylformamit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen
DPPP	1,3-bis(diphenylphosphino)propan
DTBPy	2,6-di-tert-butylpyridin
EA	etyl axetat
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni
	hexaflophosphat
MTBE	<i>tert</i> -butylmetylet
NBS	N-bromosucxinimit
NCS	N-closucxinimit
PCC	pyridini clochromat
Pin	pinacolato (OCMe ₂ CMe ₂ O)
PivOH	axit pivalic
PE	petroleum ete
prep.	Điều chế
sat.	bão hòa
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl
TFA	trifloaxit axetic

THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế P1



Bước 1: 4-Bromo-2-*tert*-butylanilin (**P1a**)

Dung dịch của NBS (218 mg, 1 mmol) trong DMF được bổ sung dung dịch của 2-*tert*-butylanilin (149 mg, 1 mmol) trong DMF ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó, nước (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với EA (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối và được sấy qua Na₂SO₄, được cô đặc và tinh chế bởi CC (hexan/EA = 3/1) thu được hợp chất **P1a** (180 mg, 79%).

Bước 2: 4-Bromo-2-*tert*-butylbenzen-1-sulfonyl clorua (**P1b**)

4-Bromo-2-*tert*-butylanilin **P1a** (20 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của nồng độ HCl (11,2 mL) và AcOH (2,24 mL) ở -10°C. Trong hỗn hợp này, dung dịch của NaNO₂ (1,52 g, 22 mmol) với một lượng tối thiểu của nước được bổ sung từng giọt ở -10°C. Sau khi khuấy trong 45 phút ở -10°C thu được dung dịch muối diazoni. Khí SO₂ được tạo bong bóng trong AcOH (22,4 mL) trong bình ba cổ cho đến khi bão hòa (30 phút). Sau đó, CuCl (0,49 g, 0,49 mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy cho đến khi hỗn hợp chuyển màu xanh lá cây. Bình được đặt trong bể nước đá và dung dịch muối diazoni được bổ sung từng giọt ở 5°C. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc thu được hợp chất **P1b** (45%).

Bước 3: 4-Bromo-*N*,2-di-*tert*-butylbenzensulfonamit (**P1c**)

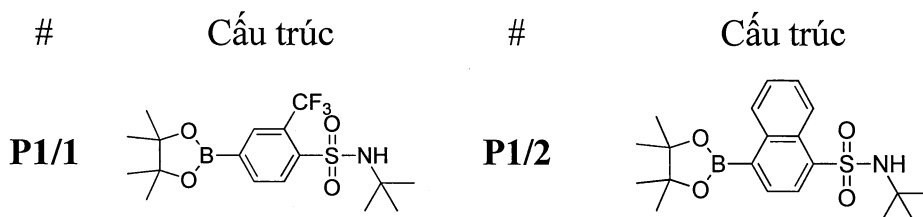
Hợp chất **P1b** (1,0 mmol) và NEt₃ (2,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 2-methylpropan-2-amin (88 mg, 1,2 mmol) trong toluen (20 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở sự chảy ngược, được bay hơi, được rót vào nước và được chiết với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được bay hơi thu được hợp chất **P1c** như chất rắn (330 mg, 85%)

Bước 4: *N*,2-Di-*tert*-butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit (**P1**)

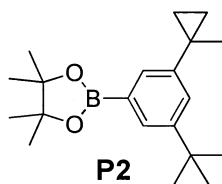
Bình được làm với Pd(dppf)Cl₂ (30 μmol), KOAc (294 mg, 3,0 mmol) và hợp chất **P1c** (279 mg, 1,0 mmol) được rửa với N₂, sau đó, 1,4-dioxan (6 mL) và B₂Pin₂ (1,2 mmol) được bổ sung. Sau đó được khuấy ở 80°C trong một khoảng thời gian thích hợp, sản phẩm được chiết với benzen, được rửa với nước và được sấy qua MgSO₄. Sự chưng cất Kugelrohr trong chân không thu được hợp chất **P1** (200 mg, 50%).

Ví dụ điều chế P1/1 đến P1/2

Sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ điều chế **P1**, hợp chất tiếp theo được điều chế:



Ví dụ điều chế P2



Bước 1: 1-Bromo-3-(*tert*-butyl)-5-(prop-1-en-2-yl)benzen (**P2a**)

Dung dịch của 1,3-dibromo-5-(*tert*-butyl)benzen (2,92 g, 10 mmol) trong dioxan (20 mL) được bổ sung Pd(PPh₃)₄ (3,0 g, 2,6 mmol), axit prop-1-en-2-ylboronic (1,0 g, 12 mmol), K₂CO₃ (2,8 g, 20 mmol) và H₂O (1 mL) dưới N₂. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C qua đêm, được cô đặc và tinh chế bởi CC (hexan) thu được hợp chất **P2a** (2,5 g, 100%; 80% bởi GC/MS) như là chất rắn.

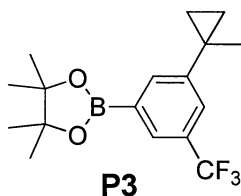
Bước 2: 1-Bromo-3-(*tert*-butyl)-5-(1-methylxyclopropyl)benzen (P2b**)**

Dung dịch của Et₂Zn (20 mL của 1M dung dịch trong hexan, 20 mmol) trong DCM khô (20 mL) ở 0°C được bổ sung TFA tinh khiết được cất (1,8 mL, 20 mmol) trong DCM (20 mL) với một khoảng thời gian xấp xỉ 30 phút. Hỗn hợp màu xám được khuấy trong ở 0°C trong 20 phút tại thời điểm CH₂I₂ (2,0 mL, 20 mmol) được hòa tan trong DCM (20 mL) được bổ sung vào bình phản ứng bằng ống dẫn. Bùn thu được được khuấy trong 20 phút trước khi bổ sung hợp chất **P2a** (2,5 g, 10 mmol) được hòa tan trong DCM (15 mL). Bùn được cho gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được tôi với NH₄Cl bão hòa (50 mL) và được chiết với các hexan. Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua MgSO₄. Bay hơi và tinh chế bởi CC (hexan) thu được hợp chất **P2b** (1,6 g, 60%) là dầu không màu.

Bước 3: 2-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-methylxyclopropyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (P2**)**

Huyền phù của hợp chất **P2b** (1,6 g, 70 mmol), B₂Pin₂ (3,0 g, 15 mmol), KOAc (2,32 g, 24 mmol) trong dioxan (40 mL) được bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (0,16 g) dưới N₂. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 100°C trong 16 giờ, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P2** (1,5 g, 68%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P3



Bước 1: 1-Bromo-3-(prop-1-en-2-yl)-5-(triflometyl)benzen (P3a**)**

Dung dịch của 1,3-dibromo-5-(triflometyl)benzen (3,03 g, 10 mmol) trong dioxan (20 mL) được bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (300 mg, 0,26 mmol), axit prop-1-en-2-ylboronic (1,0 g, 12 mmol), K_2CO_3 (2,8 g, 20 mmol) và nước (1 mL) dưới N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm, được cô đặc và tinh chế bởi CC (hexan) thu được hợp chất **P3a** (1,9 g, 71%) là dầu.

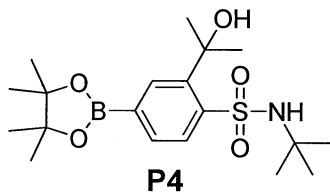
Bước 2: 1-Bromo-3-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)benzen (P3b**)**

Dung dịch của Et_2Zn (4 mL của 1,0 M dung dịch trong hexan, 4 mmol) trong DCM khô (4 mL) ở 0°C được bổ sung từ từ TFA tinh khiết được cất (0,36 mL, 4 mmol) trong DCM (4 mL) (ca. 30 phút). Hỗn hợp màu xám được khuấy trong ở 0°C trong 20 phút trong khi bổ sung CH_2I_2 (0,4 mL, 4 mmol) trong DCM (4 mL), được khuấy thêm 20 phút trước khi hợp chất **P3a** (0,53 g, 2 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL) được bổ sung. Bùn được cho gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được tôi với NH_4Cl (5 mL) bão hòa và được chiết với các hexan. Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy (MgSO_4), được bay hơi và được tinh chế bởi CC (hexan) thu được **P3b** (300 mg, 46%) là dầu không màu.

Bước 3: 4,4,5,5-Tetrametyl-2-(3-(1-metylxyclopropyl)-5-(triflometyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (P3**)**

Huyền phù của hợp chất **P3b** (300 mg, 1,0 mmol), B_2Pin_2 (380 mg, 1,5 mmol), KOAc (290 mg, 3 mmol) trong dioxan (5 mL) được bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (20 mg) dưới N_2 . Hỗn hợp được gia nhiệt tới 100°C trong 16 giờ, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P3** (200 mg, 68%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P4



Bước 1: 2-Amin-5-bromobenzonitril (**P4a**)

Dung dịch của 2-aminbenzonitril (14,9 g, 100 mmol) được bổ sung dung dịch của NBS (17,8 g, 100 mmol) trong DMF ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó, nước (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với Et₂O (3 × 250 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được cô đặc và tinh chế bởi CC thu được hợp chất **P4a** (19 g, 83%).

Bước 2: 4-Bromo-2-cyanobenzen-1-sulfonyl clorua (**P4b**)

Hợp chất **P4a** (10 g, 51 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của nồng độ HCl (28 mL) và AcOH (5,6 mL) ở -10°C. Sau đó, dung dịch của NaNO₂ (3,8 g, 55 mmol) với một lượng tối thiểu của nước được bổ sung từng giọt ở -10°C. Sau khi khuấy trong 45 phút ở -10°C dung dịch muối diazoni thu được. Khí SO₂ được tạo bong bóng trong AcOH (56 mL) cho đến khi bão hòa (60 phút). Sau đó, CuCl₂ (3 g) được bổ sung và tiếp tục khuấy cho đến khi hỗn hợp chuyển màu xanh lá cây. Bình được đặt trong bể nước đá và dung dịch muối diazoni được bổ sung từng giọt ở 5°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc thu được hợp chất thô **P4b** (9 g, 71%)

Bước 3: 4-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)-2-cyanobenzensulfonamit (**P4c**)

Dung dịch của hợp chất **P4b** (5,0 g, 18 mmol) trong pyridin (20 mL) được bổ sung 2-metylpropan-2-amin (3,3 g, 45 mmol) và phản ứng được thổi với N₂, được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ, được làm mát và được cô đặc. Cặn được tinh chế bởi CC (DCM/MeOH = 100/1) thu được hợp chất **P4c** (3,0 g, 53%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4: 2-Axetyl-4-bromo-*N*-(*tert*-butyl)benzensulfonamit (**P4d**)

Huyền phù của hợp chất **P4c** (2 g, 6,3 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung từ từ vào MeMgBr (6,3 mL, 3M trong Et₂O, 19 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt tới dòng ngược trong 3 giờ, được đặt trong bể nước đá và 6N HCl (58 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp sau đó, được gia nhiệt tới dòng ngược, được làm mát, tạo kiềm bằng cách bổ sung chất rắn Na₂CO₃ và được chiết với EA. Các pha hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (*n*-heptan/EA = 100/0 đến 60/40) thu được hợp chất **P4d** (0,6 g, 34%).

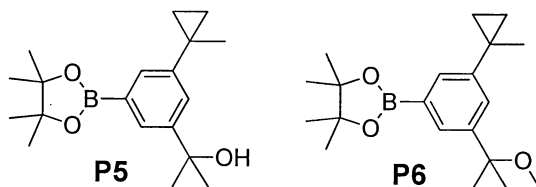
Bước 5: 4-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit (**P4e**)

Hợp chất **P4d** (200 mg, 0,60 mmol) được hòa tan trong THF (15 mL) ở 0°C. 3M dung dịch của MeMgBr trong Et₂O (1 mL, 3,0 mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó, một phần khác của MeMgBr trong Et₂O (1 mL, 3,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được bay hơi, được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với Et₂O. Lớp hữu cơ được sấy qua MgSO₄, được lọc, được bay hơi và được tinh chế bởi HPLC (DCM/MeOH = 100/0 đến 70/30) thu được hợp chất **P4e** (100 mg, 39%; 47% tinh khiết).

Bước 6: *N*-(*tert*-Butyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit (**P4**)

Dung dịch của hợp chất **P4e** (200 mg, 0,57 mmol), Pin₂B₂ (290 mg, 1,14 mmol) và KOAc (160 mg, 1,7 mmol) trong dioxan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂ được bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0,05 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó, được gia nhiệt tới 110°C trong 2 giờ, được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **P4** (100 mg, 43%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P5 và ví dụ điều chế P6



Bước 1: 3,5-Dibromo-*N*-metoxy-*N*-metylbenzamid (**P5a**)

Dung dịch của axit 3,5-dibromobenzoic (26 g, 93 mmol) trong SOCl_2 (100 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 2 giờ, được cô đặc, được pha loãng với DCM khô (300 mL) và từ từ được bổ sung vào dung dịch được khuấy của *N,O*-dimethylhydroxylamin hydroclorua (9,75 g, 100 mmol) và EtN_3 (28 g, 277 mmol) trong DCM khô (300 mL) ở 0°C . Dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc thu được hợp chất thô **P5a** (28 g, 93%) là dầu.

Bước 2: 1-(3,5-Dibromophenyl)etanon (**P5b**)

Dung dịch của hợp chất **P5a** (1,0 g, 3,1 mmol) trong THF khô (10 mL) được bổ sung từng giọt MeMgCl (3M trong Et_2O , 1 mL, 3,0 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó, được tôi với NHCl_4 chứa nước và được chiết với *tert*-butylmetylet. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc thu được hợp chất thô **P5b** (0,70 g, 66%) là dầu màu vàng.

Bước 3: 1,3-Dibromo-5-(prop-1-en-2-yl)benzen (**P5c**)

Dung dịch được khuấy của $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (5,10 g, 14,4 mmol) trong THF khô (50 mL) được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong *n*-hexan, 5,76 mL, 14,4 mmol) ở -40°C . Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ, dung dịch của hợp chất **P5b** (2,0 g, 7,2 mmol) trong THF khô (10 mL) được bổ sung từng giọt. Dung dịch thu được được cho gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ, được tôi với NHCl_4 chứa nước và được chiết với Et_2O . Lớp hữu cơ

được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P5c** (1,6 g, 80%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: 1,3-Dibromo-5-(1-methylxyclopropyl)benzen (P5d**)**

Dung dịch của hợp chất **P5c** (1,6 g, 5,8 mmol) và Pd(OAc)₂ (350 mg) trong THF (20 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C dung dịch của CH₂N₂ (487 mg, 11,6 mmol) trong Et₂O (20 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được lọc và phần lọc được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P5d** (1,4 g, 82%) là dầu không màu.

Bước 5: 2-(3-Bromo-5-(1-methylxyclopropyl)phenyl)propan-2-ol (P5e**)**

Dung dịch được khuấy của hợp chất **P5d** (0,5 g, 1,7 mmol) trong THF khô (5 mL) được bổ sung từng giọt *n*-BuLi (0,74 mL, 1,87 mmol) ở -78°C. Sau 1 giờ ở nhiệt độ này, axeton khô (118 mg, 2,04 mmol) được bổ sung từng giọt. Dung dịch được cho gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm, sau đó, được tôi với NHCl₄ chứa nước và được chiết với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **P5e** (250 mg, 52%) là dầu không màu.

Bước 6: 1-Bromo-3-(2-metoxipropan-2-yl)-5-(1-methylxyclopropyl)benzen (P5f**)**

Dung dịch của hợp chất **P5e** (1,5 g, 5,6 mmol) trong THF khô (10 mL) được bổ sung NaH (450 mg, 11,2 mmol) dưới N₂ và huyền phù được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, MeI (2,3 g, 16,8 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở 70°C trong ống bịt kín qua đêm, được rót vào nước và được chiết với Et₂O. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P5f** (1,6 g, 100%) là dầu không màu.

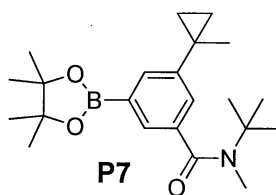
Bước 7: 2-(3-(1-Methylxyclopropyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-ol (P5**)**

Hợp chất **P5** được điều chế từ hợp chất **P5e** tương tự như được mô tả trong ví dụ điều chế 4, bước 6.

Bước 8: 2-(3-(2-Metoxypentan-2-yl)-5-(1-metylcyclopropyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (**P6**)

Hợp chất **P6** được điều chế từ hợp chất **P5f** tương tự như được mô tả trong ví dụ điều chế 4, bước 6.

Ví dụ điều chế P7



Bước 1: Metyl 3-bromo-5-(prop-1-en-2-yl)benzoat (**P7a**)

Dung dịch của metyl 3-bromo-5-iodobenzoat (3,40 g, 10 mmol) trong dioxan (20 mL) được bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 mg, 0,26 mmol), axit prop-1-en-2-yl boronic (1,0 g, 12 mmol), K_2CO_3 (2,8 g, 20 mmol) và H_2O (1 mL) dưới khí N_2 . Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 90°C . Sau đó, hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 6/1) thu được hợp chất **P7a** (1,9 g, 71%) như chất rắn.

Bước 2: Metyl 3-bromo-5-(1-metylcyclopropyl)benzoat (**P7b**)

Dung dịch của Et_2Zn (4 mL của 1,0M dung dịch trong hexan, 4,0 mmol) trong DCM khô (4 mL) ở 0°C được bổ sung từ từ TFA tinh khiết được cất (0,36 mL, 4,0 mmol) trong DCM (4 mL) (ca. 30 phút). Hỗn hợp màu xám được khuấy trong ở 0°C trong 20 phút tại thời điểm diiodometen (0,4 mL, 4,0 mmol) được hòa tan trong DCM (4 mL) được đưa vào bằng ống dẫn. Bùn thu được được khuấy trong 20 phút trước khi bổ sung hợp chất **P7a** (0,53 g, 2,0 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL). Bùn cho gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Quy trình phản ứng được kiểm tra bởi TLC. Khi hoàn thành, phản ứng được thôi bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa chứa nước (5 mL) và các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết với hexan (2 x) và được sấy qua MgSO_4 . Bay

hoi và tinh chế bởi CC (PE/EA = 7/1) thu được hợp chất **P7b** (300 mg, 46%) là dầu không màu trong suốt.

Bước 3: Axit 3-Bromo-5-(1-methylxyclopropyl)benzoic (P7c)

Hợp chất **P7b** (270 mg, 1,0 mmol) và LiOH (50 mg, 2,0 mmol) được trộn trong THF (3 mL) và H₂O (3 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 10 giờ, sau đó, pH được điều chỉnh tới pH 3 với HCl chứa nước và được chiết với EA (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ được sấy và được cô đặc thu được sản phẩm thô **P7c** (250 mg, 100%).

Bước 4: 3-Bromo-N-(tert-butyl)-N-methyl-5-(1-methylxyclopropyl)benzamid (P7d)

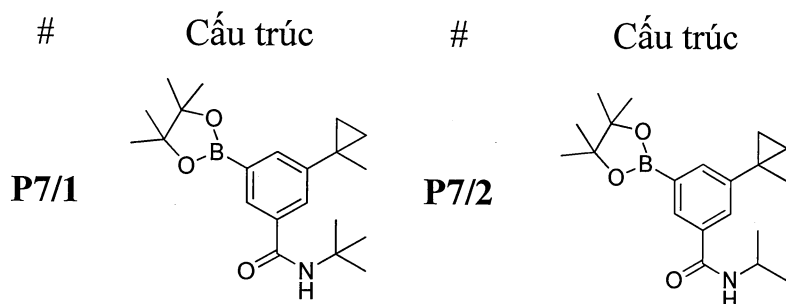
Dung dịch của hợp chất **P7c** (250 mg, 1,0 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung HATU (380 mg, 1,0 mmol) và Et₃N (202 mg, 2,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau khi loại bỏ các dung môi sản phẩm thô được tinh chế với HPLC điều chế thu được hợp chất **P7d** (300 mg, 95%).

Bước 5: N-(tert-Butyl)-N-methyl-3-(1-methylxyclopropyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (P7)

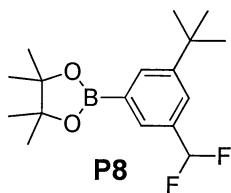
Huyền phù của hợp chất **P7d** (323 mg, 1,0 mmol), B₂Pin₂ (380 mg, 1,5 mmol), KOAc (290 mg, 3,0 mmol) trong dioxan (5 mL) được bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) dưới khí N₂. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P7** (200 mg, 68%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P7/1 đến P7/2

Sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ điều chế **P7**, các hợp chất sau đây được điều chế:



Ví dụ điều chế P8



Bước 1: 3-Bromo-5-(*tert*-butyl)benzaldehyt (P8a**)**

Dung dịch của 1,3-dibromo-5-(*tert*-butyl)benzen (55 g, 190 mmol) trong THF khô (500 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 88 mL, 220 mmol) ở -78°C dưới N₂ và dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, DMF (20,8 g, 285 mmol) được bổ sung từ từ và dung dịch được khuấy trong 3 giờ ở -78°C, được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng, được tôi với NH₄Cl bão hòa, được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P8a** (40 g, 82%) là dầu không màu.

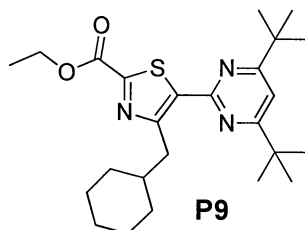
Bước 2: 1-Bromo-3-(*tert*-butyl)-5-(difluorometyl)benzen (P8b**)**

Dung dịch của hợp chất **P8a** (256 mg, 1,0 mmol) và DAST (158 mg, 2,0 mmol) trong DCM (5 mL) được phản ứng dưới điều kiện vi sóng (70°C) trong 15 phút, được rửa với NaHCO₃ bão hòa, liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được cặn. Phản ứng này được lặp lại mười lần và các cặn hóa hợp được tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P8b** (2,2 g, 82%) là dầu không màu.

Bước 3: 2-(3-(*tert*-Butyl)-5-(diflometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (**P8**)

Hợp chất **P8** được điều chế từ hợp chất **P8b** tương tự như được mô tả trong ví dụ điều chế 4, bước 6.

Ví dụ điều chế P9



Bước 1: 4,6-Di-*tert*-butyl-2-clopyrimidin (**P9a**)

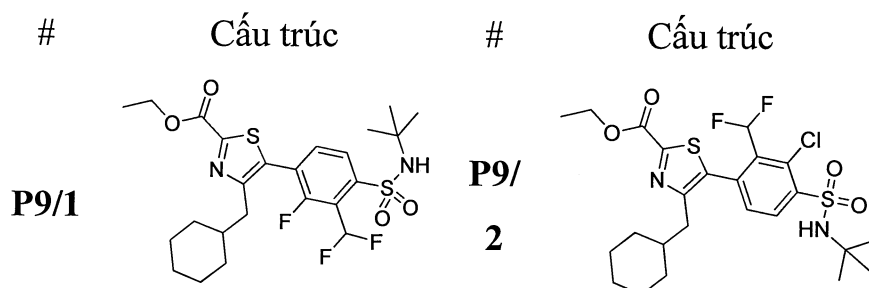
Hỗn hợp của 2,4,6-triclopyrimidin (46 mg, 250 μ mol) và CuI (3 mg, 12 μ mol) trong THF khô (10 mL) được làm mát tới -20°C và được thổi với N_2 trong 10 phút. Sau đó, dung dịch *tert*-BuMgCl (2M trong THF, 64 mg, 0,55 mmol) được bổ sung từng giọt với tốc độ mà phản ứng dung dịch không vượt quá 0°C . Sau khi bổ sung, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, được pha loãng với *tert*-BuOMe và được rửa với dung dịch NH_4Cl bão hòa và sau đó, nước muối, được sấy (Na_2SO_4), được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 100/1) thu được hợp chất **P9a** (45 mg, 80%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: Ethyl 4-(xyclohexylmetyl)-5-(4,6-di-*tert*-butylpyrimidin-2-yl)thiazol-2-carboxylat (**P9**)

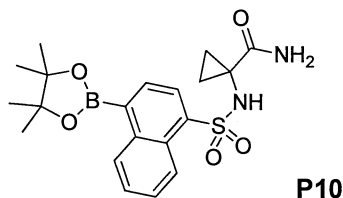
Dung dịch của **P9a** (45 mg, 0,2 mmol), metyl 4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (50 mg, 0,2 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 4 μ mol), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (4 mg, 8 μ mol) và PivOH (6 mg, 0,06 mmol) trong dung dịch của DMA (2 mL) được gia nhiệt dưới Ar ở 100°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được chia tách giữa EA và nước và được tách. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **P9** (57 mg, 65%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P9/1 đến P9/2

Sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ điều chế **P9**, các hợp chất sau đây được điều chế:



Ví dụ điều chế P10



Bước 1: 1-(4-Bromonaphtalen-1-sulfonamido)xyclopropanecarboxamit (**P10a**)

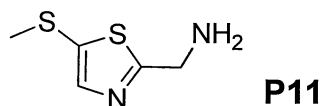
Dung dịch của 4-bromo-*N*-(1-cyanoxyclopropyl)naphtalen-1-sulfonamit (200 mg, 0,57 mmol), 2N NaOH (0,6 mL, 1,20 mmol) và 30% H₂O₂ chứa nước (0,5 mL) trong MeOH (3 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ, được làm mát và được chiết hai lần với Et₂O. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **P10a** (188 mg, 89%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-1-sulfonamido)xyclopropanecarboxamit (**P10**)

Dung dịch của hợp chất **P10a** (188 mg, 0,51 mmol), (Bpin)₂ (153 mg, 0,60 mmol), KOAc (196 mg, 2,0 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) trong dioxan (5 mL) được gia nhiệt trong 16 giờ ở 95°C dưới N₂, được làm mát, được lọc, được pha loãng với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh

chế by (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **P10** (60 mg, 28%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P11



Bước 1: 5-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)thiazol-2-carboxamid (**P11a**)

Dung dịch của axit 5-bromothiazol-2-carboxylic (2,70 g, 13,0 mmol), HATU (5,71 g, 15,0 mmol) và *tert*-butylamin (4,1 mL, 39,0 mmol) trong THF khô (30 mL) được khuấy qua đêm dưới Ar. Dung dịch thu được được chia tách giữa EA và Na₂CO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa với 1N HCl và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P11a** (3,42 g, 100%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: *N*-(*tert*-Butyl)-5-(methylthio)thiazol-2-carboxamid (**P11b**)

Dung dịch của hợp chất **P11a** (3,42 g, 13,0 mmol) trong THF khô (40 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 10,4 mL, 26,0 mmol) ở -78°C dưới Ar và dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở -78°C. Sau đó, Me₂S (2,4 g, 26,0 mmol) được bổ sung ở -78°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được tôi bằng nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **P11b** (2,50 g, 90%) là chất rắn màu nâu.

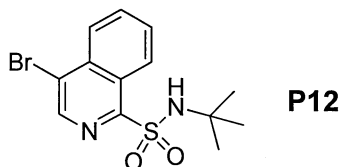
Bước 3: 5-(Methylthio)thiazol-2-carboxamid (**P11c**)

Dung dịch của hợp chất **P11b** (2,50 g, 10,9 mmol) trong DCM khô (15 mL) được bổ sung TFA (15 mL) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc và được pha loãng với DCM. Dung dịch được rửa hai lần với 1N NaOH và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **P11c** (1,77 g, 93%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4: (5-(Methylthio)thiazol-2-yl)metanamin (**P11**)

Dung dịch của hợp chất **P11c** (1,77 g, 10,2 mmol) trong THF khô (20 mL) được bổ sung dung dịch của LiAlH_4 trong THF (1M, 20,0 mL, 20,0 mmol) dưới việc khuấy và huyền phù còn được khuấy ở 8°C trong 3 giờ, được làm mát tới 0°C và được tôi từ từ bằng cách bổ sung H_2O , 15% NaOH chứa nước và H_2O . Huyền phù được khuấy trong cho đến khi tất cả LiAlH_4 được trung hòa và chất kết tủa màu trắng được hình thành, được lọc và chất kết tủa được rửa với Et_2O . Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **P11** (410 mg, 25%) là dầu màu nâu.

Ví dụ điều chế P12



Bước 1: 4-Bromoisoquinolin-1-ol (**P12a**)

Dung dịch của isoquinolin-1-ol (5,0 g, 34,5 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung dung dịch của Br_2 (6,0 g, 37,7 mmol) trong DCM (20 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Chất rắn hình thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa với DCM và được tái kết tinh từ Et_2O thu được hợp chất **P12a** (5,0 g, 62%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: 4-Bromoisoquinolin-1-thiol (**P12b**)

Hỗn hợp của hợp chất **P12a** (1,0 g, 4,40 mmol), pyridin (0,3 mL) và thuốc thử Lawesson (3,5 g, 8,00 mmol) trong toluen (20 mL) được khuấy dưới dòng ngược trong 2 giờ, được làm mát tới 40°C và các tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được sấy chân không thu được hợp chất **P12b** (600 mg, 56%) là tinh thể màu vàng nhạt.

Bước 3: 4-Bromoisoquinolin-1-sulfonyl clorua (**P12c**)

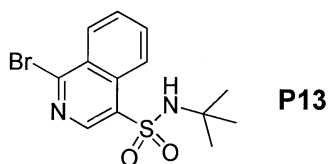
Dung dịch của hợp chất **P12b** (3,0 g, 12,4 mmol) trong hỗn hợp của MeCN (30 mL), AcOH (10 mL) và nước (5 mL) được bổ sung NCS (4,7 g, 36,0

mmol) và dung dịch được gia nhiệt tới 50°C và được khuấy qua đêm trước khi được chia tách giữa nước muối và EA. Lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **P12c** (1,1 g, 29%) là bột màu vàng.

Bước 4: 4-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)isoquinolin-1-sulfonamit (**P12**)

Dung dịch của *t*-BuNH₂ (731 mg, 10,0 mmol) trong DCM khô (10 mL) được bổ sung dung dịch của hợp chất **P12c** (1,1 g, 3,59 mmol) trong DCM khô (15 mL) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được tôi bằng nước. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 6/1) thu được hợp chất **P12** (800 mg, 65%) là chất rắn màu vàng.

Ví dụ điều chế P13



Bước 1: 4-Nitroisoquinolin-1-ol (**P13a**)

Dung dịch nóng của isoquinolin-1-ol (10,0 g, 69,0 mmol) trong hỗn hợp của AcOH (40 mL) và nước (10 mL) được bổ sung axit nitric (13 mL, 207 mmol) trong 1 giờ ở 65°C (nhiệt độ phản ứng được duy trì giữa 68-70°C) và dung dịch được khuấy ở 65°C trong 3 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước. Chất rắn hình thành được thu gom bằng cách lọc và được sấy chân không thu được hợp chất **P13a** (8,0 g, 61%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: 4-Aminisoquinolin-1-ol (**P13b**)

Dung dịch của hợp chất **P13a** (8,0 g, 42,1 mmol) và NH₄Cl (5,35 g, 100 mmol) trong EtOH (100 mL) được bổ sung bụi Fe (4,48 g, 80,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và huyền phù được khuấy ở 70°C trong 3 giờ và được lọc qua miếng xelit. Phần lọc được cô đặc, được pha loãng với EA, được rửa với nước

và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 và được cô đặc thu được hợp chất **P13b** (6,1 g, 90%) là chất rắn màu nâu.

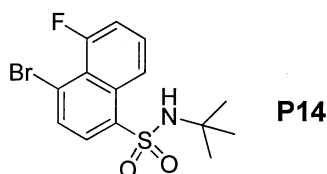
Bước 3: 1-Bromoisoquinolin-4-amin (**P13c**)

Dung dịch của hợp chất **P13b** (6,1 g, 38,1 mmol) và PBr_3 (28,7 g, 100 mmol) được khuấy ở 135°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước, điều chỉnh pH = 8 với Na_2CO_3 (rắn) và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với NaHCO_3 bão hòa và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 1/1) thu được hợp chất **P13c** (4,4 g, 52%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 4: 1-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)isoquinolin-4-sulfonamit (**P13**)

Dung dịch của hợp chất **P13c** (3,0 g, 13,5 mmol), HOAc (50 mL) và dung dịch của HBr trong AcOH (48%, 10 mL) trong MeCN (50 mL) được bổ sung dung dịch của NaNO_2 (1,12 g, 16,2 mmol) trong nước (20 mL) ở 0°C . Sau khi khuấy 20 phút, khí SO_2 được tạo bong bóng trong khoảng 20 phút, giữ nhiệt độ phản ứng $<0^\circ\text{C}$. Dung dịch của $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,67 g, 8,1 mmol) trong nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và được hòa tan trong DCM (15 mL). Dung dịch này được bổ sung *tert*- BuNH_2 (1,9 g, 26 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù thu được được lọc và phần lọc được pha loãng với nước. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 8/1) thu được hợp chất thô **P13** (300 mg, 6,5%) với 10% của clorua được xác định bởi LCMS là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P14



Bước 1: 5-Nitronaphtalen-1-amin (**P14a**)

Dung dịch của natri sulfua (31,7 g, 330 mmol) và natri bicacbonat trong nước (70 mL) được gia nhiệt tới 70°C và huyền phù của 1,5-dinitronaphtalen (20 g, 91,6 mmol) trong metanol (300 mL) được bổ sung từng giọt ở dòng ngược. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 5 phút, được làm mát tới 0°C, được tôi với đá và khuấy thêm 10 phút sau đó axit hóa với HCl cô đặc. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút, sau đó, được rửa hai lần với EA. Lớp chứa nước được bazơ hóa với amoniac chứa nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp hai lần với nước và hai lần với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **P14a** (12,0 g, 71%) là chất rắn màu nâu.

Bước 2: 1-Flo-5-nitronaphtalen (**P14b**)

Huyền phù của hợp chất **P14a** (12 g, 63,8 mmol) trong hỗn hợp của nước/HCl cô đặc (1/1, 100 mL) được bổ sung từng phần NaNO₂ (6,60 g, 95,7 mmol) ở -5°C và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở -5°C. Sau đó, 60% trọng lượng/trọng lượng dung dịch axit hexaflophosphoric (60 mL) được bổ sung. Chất kết tủa màu nâu được lọc và được rửa với nước lạnh và Et₂O và sau đó, được sấy chân không. Chất rắn thu được được huyền phù trong toluen và được gia nhiệt tới 110°C trong 2 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P14b** (4,50 g, 37%) là chất rắn màu vàng.

Bước 3: 5-Flonaphtalen-1-amin (**P14c**)

Dung dịch của hợp chất **P14b** (19,1 g, 100 mmol) trong EtOH (500 mL, chứa 50 mL 12N HCl) được gia nhiệt tới dòng ngược và bột Fe (16,8 g, 300 mmol) được bổ sung với một lượng nhỏ và gia nhiệt liên tục trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được trung hòa với 1N NaOH. Lớp chứa nước được chiết với DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua MgSO₄, được lọc, được cô đặc

và tinh chế bởi CC (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất **P14c** (11,6 g, 72%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4: 4-Bromo-5-flonaphtalen-1-amin (P14d)

Dung dịch của hợp chất **P14c** (7,0 g, 43,4 mmol) trong THF (100 mL) ở -78°C được bổ sung NBS (7,73 g, 43,4 mmol) và dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở -78°C, được pha loãng với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P14d** (6,5 g, 62%) là chất rắn màu trắng ngà.

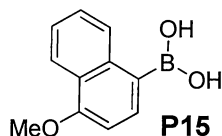
Bước 5: 4-Bromo-5-flonaphtalen-1-sulfonyl clorua (P14e)

Dung dịch của hợp chất **P14d** (7,1 g, 29,6 mmol), HOAc (50 mL) và dung dịch của HBr trong AcOH (48%, 100 mL) trong MeCN (230 mL) được bổ sung dung dịch của NaNO₂ (2,45 g, 35,5 mmol) trong nước (50 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy 20 phút, khí SO₂ được tạo bong bóng trong 1 giờ, giữ nhiệt độ phản ứng <0°C. Dung dịch của CuCl₂·2H₂O (3,02 g, 17,8 mmol) trong nước (10 mL) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 30/1) thu được hợp chất **P14e** (5,4 g, 56%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 6: 4-Bromo-N-(tert-butyl)-5-flonaphtalen-1-sulfonamit (P14)

Dung dịch của hợp chất **P14e** (3,0 g, 9,27 mmol) trong pyridin (15 mL) được bổ sung *tert*-BuNH₂ (2,0 g, 27,3 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 30/1) thu được hợp chất **P14** (1,71 g, 51%) là chất rắn màu trắng.

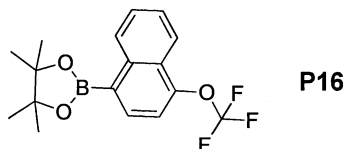
Ví dụ điều chế P15



Axit (4-Metoxynaphtalen-1-yl)boronic (**P15**)

Hỗn hợp của 1-bromo-4-metoxynaphtalen (2,0 g, 8,44 mmol) trong Et₂O (10 mL) được làm mát xuống tới -70°C dưới N₂ và sau đó, *n*-BuLi trong hexan (3,37 mL, 8,44 mmol) được bổ sung từng giọt. Dung dịch được khuấy dưới N₂ trong 2 giờ, sau đó, được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng và triisopropyl borat (1,74 g, 9,28 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ dưới N₂. Sau đó, 2M HCl (10 mL) và Et₂O (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp mà được rửa bằng nước muối cho đến khi nó trung hòa. Lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và cặn được rửa với EA thu được hợp chất **P15** (500 mg, 29%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P16



Bước 1: 4-Bromonaphtalen-1-ol (**P16a**)

Dung dịch của naphtalen-1-ol (35,0 g, 243 mmol) trong ACN (300 mL) được làm mát tới 0°C. Sau đó, NBS (42,7 g, 243 mmol) trong ACN (500 mL) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, được cô đặc và được hòa tan trong DCM. Dung dịch được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và được rửa với PE thu được hợp chất **P16a** (30,0 g, 55%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 2: 1-Bromo-4-(bromodiflometoxy)naphtalen (**P16b**)

NaH (60%, 1,26 g, 31,5 mmol) được bổ sung từ từ dung dịch của hợp chất **P16a** (2,0 g, 10,5 mmol) trong DMF (20 mL) trong 75 mL bình bịt kín dưới sự làm mát của bể nước đá. Sau khi khuấy trong 10 phút, *t*-BuOK (1,3 g, 11,6 mmol) và CF₂Br₂ (8,8 g, 42,0 mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp. Bình bịt kín nhanh chóng được đóng lại và được gia nhiệt tới 70°C qua đêm. Hỗn hợp thu được được rót vào nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước (3 lần) và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄,

được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P16b** (1,6 g, 43%) là dầu không màu.

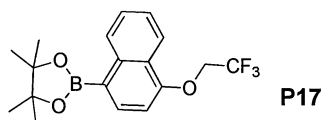
Bước 3: 1-Bromo-4-(triflometoxy)naphtalen (P16c)

Dung dịch của hợp chất **P16b** (3,5 g, 10,0 mmol) trong DCM (70 mL) được làm mát tới -78°C dưới N_2 , sau đó, AgBF_4 (4,3 g, 22,0 mmol) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt từ từ ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Dung dịch NaHCO_3 được bổ sung vào hỗn hợp cho đến khi $\text{pH} > 8$. Sau đó, huyền phù thu được được lọc và phần lọc được chiết hai lần với DCM. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **P16c** (3,0 g, lượng) là dầu màu nâu.

Bước 4: 4,4,5,5-Tetrametyl-2-(4-(triflometoxy)naphtalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (P16)

Hỗn hợp của hợp chất **P16c** (1,0 g, 3,45 mmol), Pin_2B_2 (1,75 g, 6,9 mmol), AcOK (1,0 g, 10,4 mmol) và $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (282 mg, 0,35 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được tạo bong bóng với N_2 trong 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với EA và được lọc. Phần lọc được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P16** (0,90 g, 77%) là chất rắn màu trắng ngà.

Ví dụ điều chế P17



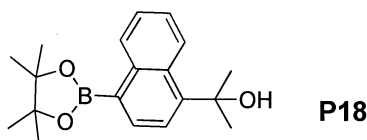
Bước 1: 1-Bromo-4-(2,2,2-trifloethoxy)naphtalen (P17a)

Hỗn hợp của 4-bromonaphtalen-1-ol (5,00 g, 22,4 mmol), 1,1,1-Triflo-2-iodoetan (5,65 g, 26,9 mmol) và Cs_2CO_3 (15 g, 46,1 mmol) trong DMF (150 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với EA và sau đó, được lọc. Phần lọc được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **P17a** (2,8 g, 41%) là chất rắn không màu.

Bước 2: 4,4,5,5-Tetrametyl-2-(4-(2,2,2-trifloethoxy)naphtalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (**P17**)

Hỗn hợp của hợp chất **P17a** (500 mg, 1,64 mmol), B_2Pin_2 (835 mg, 3,29 mmol) và KOAc (483 mg, 4,93 mmol) trong dioxan (30 mL) được tạo bong bóng với N_2 trong 10 phút, sau đó, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (134 mg, 0,164 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở $80^\circ C$ trong 16 giờ dưới N_2 , được pha loãng với EA, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/20) thu được hợp chất **P17** (180 mg, 31%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P18



Bước 1: 2-(4-Bromonaphtalen-1-yl)propan-2-ol (**P18a**)

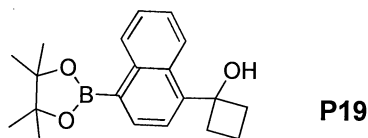
Dung dịch của 1,4-dibromonaphtalen (2,0 g, 7,0 mmol) trong Et_2O khô (50 mL) được bổ sung $n-BuLi$ (2,5M trong hexan, 3,1 mL, 7,7 mmol) ở $0^\circ C$ và dung dịch được khuấy trong 20 phút. Sau đó, axeton (488 mg, 8,4 mmol) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, được tôi với nước và được chiết với Et_2O (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **P18a** (1,2 g, 65%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 2: 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-1-yl)propan-2-ol (**P18**)

Dung dịch của hợp chất **P18a** (600 mg, 2,3 mmol), B_2Pin_2 (690 mg, 2,7 mmol), KOAc (450 mg, 4,6 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0,2 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt qua đêm ở $85^\circ C$ dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc và phần lọc được pha loãng với nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước

muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **P18** (600 mg, 83%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P19



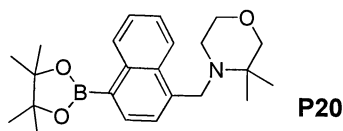
Bước 1: 3-(4-Bromonaphtalen-1-yl)oxetan-3-ol (P19a)

Dung dịch của 1,4-dibromonaphtalen (2,0 g, 7,0 mmol) trong Et_2O khô (50 mL) được bổ sung $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong hexan, 3,1 mL, 7,7 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy trong 20 phút. Sau đó, oxetan-3-on (604 mg, 8,4 mmol) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, được tôi với nước và được chiết với Et_2O (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **P19a** (1,20 g, 61%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 2: 3-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-1-yl)oxetan-3-ol (P19)

Dung dịch của hợp chất **P19a** (500 mg, 1,8 mmol), B_2Pin_2 (559 mg, 2,2 mmol), KOAc (353 mg, 3,6 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (145 mg, 0,2 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt qua đêm ở 85°C dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc và phần lọc được pha loãng với nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **P19** (110 mg, 15%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P20



Bước 1: 4-Bromo-1-naphthaldehyt (**P20a**)

Dung dịch của 1,4-dibromonaphtalen (2,0 g, 7,0 mmol) trong Et₂O khô (50 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,5M trong hexan, 3,1 mL, 7,7 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy trong 20 phút. Sau đó, DMF (1,62 mL, 21 mmol) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, được tôi với nước và được chiết với Et₂O (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 50/1) thu được hợp chất **P20a** (1,02 g, 62%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 2: (4-Bromonaphtalen-1-yl)metyl metansulfonat (**P20b**)

Dung dịch của hợp chất **P20a** (1,02 g, 4,3 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung từ từ NaBH₄ (378 mg, 10 mmol) và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được tôi với NH₄Cl bão hòa, được cô đặc và được pha loãng với EA và nước. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được cặn. Cặn này được bổ sung DCM (10 mL), NEt₃ (1,01 g, 10 mmol) và MsCl (1,15 g, 10 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, được tôi với nước và lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất thô **P20b** (700 mg, 52%) là dầu không màu.

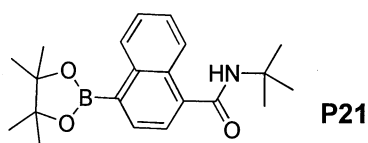
Bước 3: 4-((4-Bromonaphtalen-1-yl)metyl)-3,3-dimetylmorpholin (**P20c**)

Huyền phù của hợp chất **P20b** (700 mg, 2,2 mmol), 3,3-dimetylmorpholin (512 mg, 4,4 mmol) và K₂CO₃ (828 mg, 6,0 mmol) trong ACN (10 mL) được cho ngược dòng qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **P20c** (460 mg, 54% qua hai bước) là chất rắn không màu.

Bước 4: 3,3-Dimetyl-4-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-1-yl)metyl)morpholin (**P20**)

Dung dịch của hợp chất **P20c** (460 mg, 1,38 mmol), B_2Pin_2 (953 mg, 3,75 mmol), KOAc (368 mg, 3,75 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg, 0,06 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt qua đêm ở $90^\circ C$ dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc và phần lọc được pha loãng với nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **P20** (110 mg, 21%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P21



Bước 1: 4-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)-1-naphthamit (**P21a**)

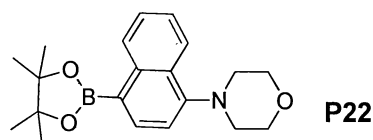
Hỗn hợp của axit 4-bromo-1-naphthoic (4,0 g, 16 mmol) trong thionyl clorua (20 mL) được gia nhiệt dưới dòng ngược trong 2 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được cô đặc thu được axit clorua. Trung gian thô được hòa tan trong DCM khô (40 mL) và được xử lý với *t*-BuNH₂ (2,92 g, 40 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và được tôi với 1M HCl. Lớp hữu cơ được rửa với 1M HCl và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 8/1) thu được hợp chất **P21a** (3,8 g, 78%) là chất rắn không màu.

Bước 2: *N*-(*tert*-Butyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthamit (**P21**)

Dung dịch của hợp chất **P21a** (1,5 g, 5,0 mmol), B_2Pin_2 (1,5 g, 6,0 mmol), KOAc (980 mg, 10,0 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (366 mg, 0,5 mmol) trong dioxan (15 mL) được gia nhiệt qua đêm ở $90^\circ C$ dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc và phần lọc được pha loãng với nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối,

được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **P21** (1,7 g, 96%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P22



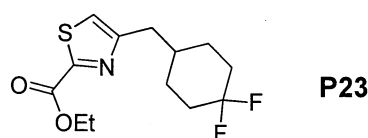
Bước 1: 4-(4-Bromonaphtalen-1-yl)morpholin (**P22a**)

Dung dịch của 4-bromonaphtalen-1-amin (2,0 g, 9,0 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)etan (1,43 mL, 9,0 mmol) và kali cacbonat (2,76 g, 20 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 48 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P22a** (900 mg, 34%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-1-yl)morpholin (**P22**)

Dung dịch của hợp chất **P22a** (900 mg, 3,1 mmol), B_2Pin_2 (945 mg, 3,7 mmol), KOAc (608 mg, 6,2 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (220 mg, 0,3 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt qua đêm ở 90°C dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc và phần lọc được pha loãng với nước. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **P22** (770 mg, 73%) là chất rắn không màu.

Ví dụ điều chế P23



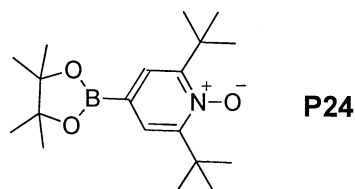
Bước 1: 1-Bromo-3-(4,4-difloxylohexyl)propan-2-on (**P23a**)

2-(4,4-Difloxylohexyl)axit axetic (4,0 g, 22,5 mmol) trong SOCl_2 (50 mL) được cho ngược dòng trong 2 giờ và được cô đặc. Dầu màu nâu được hòa tan trong ACN (50 mL) và được làm mát tới 0°C . TMSCHN_2 (1N, 34 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nó lại được làm mát tới 0°C , và HBr trong HOAc (3 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. H_2O (100 mL) và EA (100 mL) được bổ sung. Pha chứa nước được chiết với EA (80 mL x 2), các pha hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối và được cô đặc. Cặn được tinh chế bởi CC (PE/EA = 25/1) thu được hợp chất **P23a** (2,51 g, 44%) là dầu không màu.

Bước 2: Ethyl 4-((4,4-difloxylohexyl)metyl)thiazol-2-carboxylat (**P23**)

Hỗn hợp của hợp chất **P23a** (2,51 g, 9,9 mmol) và ethyl 2-amin-2-thioxoaxetat (1,45 g, 10,9 mmol) trong Etanol (50 mL) được khuấy ở 90°C qua đêm. Sau khi cô đặc tới khô cặn được tinh chế bởi CC (PE/EA = 15:1) thu được hợp chất **P23** (1,6 g, 65%) là chất rắn màu nâu.

Ví dụ điều chế P24



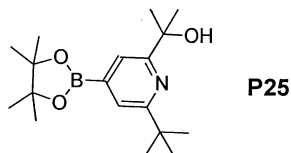
Bước 1: 2,6-Di-*tert*-butylpyridin 1-oxit (**P24a**)

Dung dịch của 2,6-di-*tert*-butylpyridin (6,00 g, 31,4 mmol) trong EA (100 mL) được bổ sung *m*-CPBA (16,5 g, 95,6 mmol) và dung dịch được cho ngược dòng qua đêm, được rửa liên tiếp với NaHCO_3 bão hòa và NaS_2O_3 bão hòa, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 30/1) thu được hợp chất **P24a** (186 mg, 3%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin 1-oxit (**P24**)

Dung dịch của hợp chất **P24a** (118 mg, 570 μ mol), $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ (13 mg, 20 μ mol), DTBPy (11 mg, 40 μ mol) và $(\text{BPin})_2$ (174 mg, 680 μ mol) trong THF khô (5 mL) được cho ngược dòng trong 16 giờ, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 30/1) thu được hợp chất **P24** (98 mg, 52%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế P25



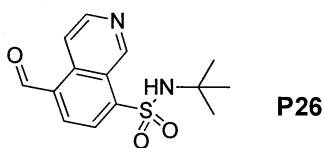
Bước 1: 2-(6-(*tert*-Butyl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (**P25a**)

Dung dịch của 1-(6-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)etanon (3,20 g, 18,1 mmol) trong THF (20 mL) được làm mát tới -78°C và CH_3MgBr trong THF (1M, 3,6 mL, 3,6 mol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C và cho gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được tôi với NH_4Cl bão hòa chứa nước, được chiết với EA (3 lần) và sau đó, các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na_2SO_4 . Dung môi được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **P25a** (3,1 g, 89%) là dầu.

Bước 2: 2-(6-(*tert*-Butyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (**P25**)

Dung dịch của hợp chất **P25a** (1,00 g, 5,18 mmol), $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{OMe})]_2$ (100 mg, 0,16 mmol), DTBPy (83 mg, 0,31 mmol) và $(\text{BPin})_2$ (1,58 g, 6,2 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 1/1)) thu được hợp chất **P25** (0,9 g, 54%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ điều chế P26



Bước 1: Axit 5-Bromoisquinolin-8-sulfonic (**P26a**)

Dung dịch của 5-bromoisoquinolin (50 g, 250 mmol) trong axit sulphuric dễ bốc khói (500 mL) được gia nhiệt tới 200°C và được khuấy trong 4 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được rót vào 2500 mL nước đá. Chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc, được rửa với nước và axeton và được sấy chân không thu được hợp chất **P26a** (59 g, 90%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 5-Bromo-*N*-(*tert*-butyl)isoquinolin-8-sulfonamit (P26b**)**

Dung dịch của **P26a** (28 g, 100 mmol) và DMF (4 mL) trong SOCl₂ (300 mL) được gia nhiệt tới dòng ngược trong 5 giờ. Sự dư thừa SOCl₂ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch của *tert*-butylamin (37 g, 500 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch của cặn thô trong 150 mL DCM ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được tôi với nước và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc tới khô thu được chất rắn màu vàng, mà được rửa với Et₂O và được sấy chân không thu được hợp chất **P26b** (22g, 63%) là chất rắn màu vàng.

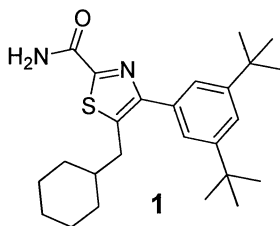
Bước 3: *N*-(*tert*-Butyl)-5-formylisoquinolin-8-sulfonamit (P26**)**

Dung dịch của *n*-butyllithium (46 mL, 114mmol) trong hexan được bổ sung từng giọt dung dịch của **P26b** (15 g, 52 mmol) trong THF/Et₂O (200 mL/200 mL) ở -78°C. Sau đó, phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ này. Dung dịch của DMF (4 mL) trong THF được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được tôi với dung dịch của NH₄Cl và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy với Na₂SO₄, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/E =6/1) thu được hợp chất **P26** (5,5 g, 36%) là chất rắn màu vàng.

Các ví dụ điều chế bổ sung

Sự tổng hợp của các ví dụ điều chế bổ sung (ví dụ, các este boronic) được mô tả Trong WO2012/139775 và trong PCT/EP2012/004977.

Ví dụ 1

Bước 1: 3-Xyclohexyl-1-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-1-on (**1a**)

Dung dịch của 1,3-di-*tert*-butylbenzen (4,36 g, 22,9 mmol) trong CH₂Cl₂ khô (20 mL) được xử lý liên tục ở 0°C với 3-xyclohexylpropanoyl clorua (4,00 g, 22,9 mmol) và AlCl₃ (3,35 g, 25,2 mmol) và dung dịch được khuấy trong ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch thu được được rót vào 0,1N HCl và lớp hữu cơ được tách. Pha chứa nước được chiết với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với NaHCO₃ bão hòa và nước muối liên tiếp, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/6) thu được hợp chất **1a** (2,3 g, 30%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: 2-Bromo-3-xyclohexyl-1-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-1-on (**1b**)

Dung dịch của hợp chất **1a** (2,0 g, 6,02 mmol) trong AcOH (20 mL) được bổ sung Br₂ (0,96 g, 6,02 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch thu được được rót vào Na₂SO₃ bão hòa và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/8) thu được hợp chất **1b** (2,2 g, 89%) là dầu không màu.

Bước 3: Etyl 5-(xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-carboxylat (**1c**)

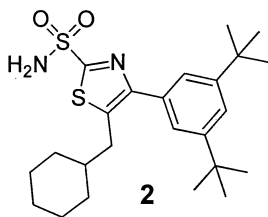
Dung dịch của hợp chất **1b** (0,47 g, 1,2 mmol) và etyl thiooxamat (0,24 g, 1,8 mmol) trong *n*-BuOH (10 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 16 giờ. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong hỗn hợp của nước và EA và lớp hữu cơ được tách. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua

Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/5) thu được hợp chất **1c** (0,2 g, 38%) là dầu màu vàng.

Bước 4: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-carboxamit
(1)

Dung dịch của hợp chất **1c** (0,15 g, 0,34 mmol) trong metanol (5 mL) được tạo bong bóng NH_3 và dung dịch được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 16 giờ. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, cặn được tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/6) thu được hợp chất **1** (100 mg, 71%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,92-0,97 (2H, m), 1,14-1,28 (4H, m), 1,37 (18H, s), 1,57-1,80 (5H, m), 2,80 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,53 (1H, br s), 7,17 (1H, br s), 7,37 (2H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 1,8$ Hz). MS 413,4 ($M+1$).

Ví dụ 2



Bước 1: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol (**2a**)

Dung dịch của hợp chất **1b** (1,70 g, 4,14 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung formamit (0,37 g, 8,3 mmol) và phospho pentasulfua (0,37 g, 1,67 mmol) và dung dịch được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 16 giờ. 2N HCl được bổ sung và dung dịch được cho ngược dòng trong 1 giờ. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong 2N NaOH loãng và dung dịch được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và Na_2CO_3 bão hòa, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/3) thu được hợp chất **2a** (0,9 g, 59%) là dầu nhớt không màu.

Bước 2: 2-Bromo-5-(xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol (**2b**)

Dung dịch của hợp chất **2a** (0,30 g, 0,90 mmol) trong THF khô (5 mL) được bổ sung dung dịch của *n*-BuLi (2,5M trong *n*-hexan, 0,4 mL, 1,0 mmol) ở -

78°C và dung dịch được khuấy trong 30 phút. CBr₄ (0,33 g, 1,0 mmol) trong THF khô (1 mL) được bổ sung ở -78°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch thu được được tôi với NH₄Cl bão hòa và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/4) thu được hợp chất **2b** (0,36 g, 86%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-thiol (2c**)**

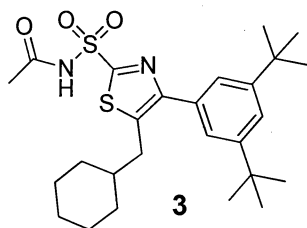
Dung dịch của hợp chất **2b** (0,35 g, 0,78 mmol) trong EtOH (5 mL) được bổ sung NaSH (87 mg, 1,6 mmol) và dung dịch được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 24 giờ. Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong hỗn hợp của nước và EA và lớp hữu cơ được tách. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/4) thu được hợp chất **2c** (80 mg, 26%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-sulfonamid (2**)**

Dung dịch của hợp chất **2c** (45 mg, 0,11 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 mL) được bổ sung NCS (58 mg, 0,44 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung và dung dịch được chiết hai lần với CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp của axeton (3 mL) và NH₄OH (5 mL) và dung dịch được khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/4) thu được hợp chất **2** (27 mg, 55%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,85-0,96 (2H, m), 1,16-1,25 (4H, m), 1,35 (18H,

s), 1,60-1,76 (5H, m), 2,80 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,29 (2H, br s), 7,34 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 2,1$ Hz). MS 449,4 ($M+1$).

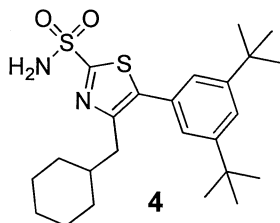
Ví dụ 3



N-((5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-yl)sulfonyl)axetamit (**3**)

Dung dịch của hợp chất **2** (20 mg, 45 μmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được bổ sung NEt_3 (50 μL) và Ac_2O (50 μL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung để tối phản ứng và lớp hữu cơ được tách. Pha chứa nước được chiết hai lần với DCM. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/3) thu được hợp chất **3** (18 mg, 81%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,94-0,97 (2H, m), 1,17-1,28 (4H, m), 1,36 (18H, s), 1,67-1,79 (5H, m), 1,86 (3H, s), 2,76 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,50 (1H, t, $J = 1,8$ Hz). MS 491,4 ($M+1$).

Ví dụ 4



Bước 1: 1-Allyl-3,5-di-*tert*-butylbenzen (**4a**)

Dung dịch của axit (3,5-di-*tert*-butylphenyl)boronic (12,0 g, 52,0 mmol) trong toluen khô (300 mL) được bổ sung K_2CO_3 (27,6 g, 200 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,0 g) và 3-bromoprop-1-en (6,2 g, 52 mmol) bằng cách tiêm dưới khí nitơ và huyền phù được khuấy trong ở sự chảy ngược qua đêm, sau đó, làm mát tới

nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được sản phẩm **4a** (7,3 g, 62%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: 2-(3,5-Di-*tert*-butylbenzyl)oxiran (4b**)**

Dung dịch của hợp chất **4a** (7,3 g, 32 mmol) trong CH₂Cl₂ (70 mL) được bổ sung *m*-CPBA (6,6 g, 38 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch được khuấy trong 2 giờ, được tôi với Na₂S₂O₃ chứa nước và lớp hữu cơ được tách, được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và CC (PE) thu được hợp chất **4b** (6,0 g, 76%) là dầu không màu.

Bước 3: 1-Xyclohexyl-3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-2-ol (4c**)**

Dung dịch của CuBr (150 mg) và xyclohexylmagie clorua (2M trong Et₂O, 15 mL, 30 mmol) được bổ sung từ từ dung dịch của hợp chất **4b** (6,0 g, 24,4 mmol) trong THF khô (10 mL) ở -30°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó, được tôi với NH₄Cl bão hòa và được chiết với MTBE (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được cô đặc thu được hợp chất thô **4c** (6,5 g, 82%) là dầu màu vàng.

Bước 4: 1-Xyclohexyl-3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-2-on (4d**)**

Dung dịch của H₅IO₆ (5,5 g 24 mmol) trong ACN (100 mL) được khuấy trong mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khi làm mát tới 0°C, hợp chất **4c** (6,5 g, 20 mmol) được bổ sung, tiếp sau là bổ sung PCC (10,3 g, 48 mmol) trong CAN (20 mL) và dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở 0°C, được pha loãng với MTBE và được đưa vào miếng silica gel. dung dịch thu gom được được cô đặc thu được hợp chất thô **4d** (6,0 g, 91%) là dầu màu nâu.

Bước 5: 1-Bromo-3-xyclohexyl-1-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-2-on (4e**)**

Dung dịch của hợp chất **4d** (6,0 g, 18,3 mmol) trong CCl₄ (100 mL) được bổ sung dung dịch của Br₂ (1M trong CH₂Cl₂, 2,93 g, 18,3 mmol) ở -15°C và dung dịch được khuấy trong ở 0°C trong 1 giờ, sau đó, được rót vào Na₂SO₃ bão hòa và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với

nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **4e** (6,5 g, 87%) là dầu không màu.

Bước 6: 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-amin (4f**)**

Dung dịch của hợp chất **4e** (6,5 g, 16 mmol) trong EtOH (150 mL) được bổ sung thiourea (4,9 g, 64 mmol) và dung dịch được gia nhiệt ở 80°C trong 4 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và dung dịch của NaHCO_3 bão hòa được bổ sung. Chất rắn hình thành được thu gom bằng cách lọc và được sấy chân không thu được hợp chất **4f** (6,0 g, 98%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 7: 2-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol (4g**)**

Dung dịch của CuBr_2 (4,05 g, 18 mmol) và *tert*-butyl nitrit (2,1g, 19 mmol) trong ACN (75 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược cho đến khi sự phát ra khí dừng lại. Hợp chất **4f** (5,7 g, 15 mmol) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt ở sự chảy ngược cho đến khi sự phát ra khí dừng lại, sau đó, được pha loãng với EA và được rửa liên tục với Na_2CO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy qua MgSO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 2/1) thu được hợp chất **4g** (4,4 g, 67%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 8: 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-thiol (4h**)**

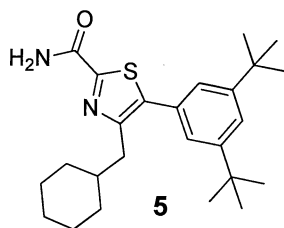
Dung dịch của hợp chất **4g** (4,2 g, 9,4 mmol) trong EtOH (150 mL) được bổ sung NaSH (2,1 g, 38 mmol) và thiourea (2,9 g, 38 mmol) và dung dịch được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 24 giờ. Sau khi cô đặc, cặn được pha loãng với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/9) thu được hợp chất **4h** (1,8 g, 48%) là chất rắn màu trắng.

Bước 9: 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-sulfonamit (4**)**

Dung dịch của hợp chất **4h** (150 mg, 0,38 mmol) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được bổ sung NCS (200 mg, 1,5 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung để tối phản ứng và dung dịch được chiết với CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được rửa với NaHCO_3 bão hòa và nước muối liên tiếp, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được đưa vào axeton (10 mL) và NH_4OH (10 mL) và dung dịch được khuấy trong 15 phút, được cô đặc và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/4) thu được hợp chất **4** (70 mg, 41%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,87-0,96 (2H, m), 1,12-1,25 (3H, m), 1,35 (18H, s), 1,63-1,74 (5H, m), 1,78-1,85 (1H, m), 2,67 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,39 (2H, s), 7,23 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 2,0$ Hz). MS 449,1 (M+1).

Ví dụ 5



Bước 1: 2-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)axetonitril (**5a**)

Dung dịch của 1,3-di-*tert*-butyl-5-metylbenzen (25 g, 12,3 mmol), NBS (24 g, 13,5 mmol), AIBN (50 mg, 0,31 mmol) trong CCl_4 (250 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 12 giờ. Dung dịch thu được được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được đặt trong tủ lạnh qua đêm. Chất rắn hình thành được lọc và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMF (200 mL) và NaCN (9,0 g, 18,4 mmol) được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở 50°C trong 16 giờ, được rót vào nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **5a** (16,9 g, 60%) là dầu không màu.

Bước 2: 2-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)axit axetic (**5b**)

Dung dịch của hợp chất **5a** (16,9 g, 73,8 mmol) trong hỗn hợp của THF (130 mL) và EtOH (80 mL) được bổ sung dung dịch KOH chứa nước (40 % trọng lượng, 80 mL) và dung dịch được khuấy mạnh ở 100°C trong 6 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được axit hóa với 2N HCl chứa nước tới pH=3. Huyền phù được chiết ba lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/6) thu được hợp chất **5b** (6,4 g, 35%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 2-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-*N*-metoxy-*N*-metylxetamit (5c**)**

Dung dịch của hợp chất **5b** (6,4 g, 25,7 mmol) trong SOCl₂ (5 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 1 giờ, được cô đặc dưới áp suất giảm và được pha loãng trong CH₂Cl₂ khô (40 mL). Dung dịch này từ từ được bổ sung dung dịch của *N,O*-dimethyhydroxylamin hydroclorua (2,52 g, 25,7 mmol) và DIEA (9,9 g, 77 mmol) trong CH₂Cl₂ khô (30 mL) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được tôi với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với 1N HCl chứa nước, Na₂CO₃ bão hòa và nước muối liên tiếp, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/6) thu được hợp chất **5c** (5,1 g, 68%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: 1-Xyclohexyl-3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-2-on (5d**)**

Dung dịch của hợp chất **5c** (2,5 g, 8,6 mmol) trong THF khô (20 mL) được bổ sung dung dịch của xyclohexanyl magie bromua (0,57 M trong Et₂O, 15 mL, 8,6 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được tôi với NH₄Cl bão hòa và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/6) thu được hợp chất **5d** (187 mg, 7%) là dầu nhớt không màu.

Bước 5: 1-Bromo-3-xyclohexyl-1-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)propan-2-on (5e**)**

Dung dịch của hợp chất **5d** (687 mg, 2,10 mmol) trong AcOH (5 mL) được bổ sung dung dịch từ từ Br₂ (335 mg, 2,1 mmol) trong AcOH (1 mL) ở

0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được rót vào Na₂SO₃ bão hòa và được chiết với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/8) thu được hợp chất **5e** (0,50 g, 59%) là dầu màu vàng.

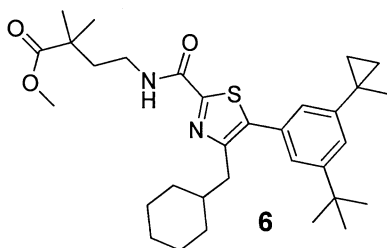
Bước 6: Ethyl 4-(xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-carboxylat (**5f**)

Dung dịch của hợp chất **5e** (84 mg, 0,2 mmol) và ethyl thiooxamat (55 mg, 0,41 mmol) trong *n*-BuOH (5 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược trong 2 giờ và sau đó, được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp của nước và EA và lớp hữu cơ được tách, được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/PE = 1/5) thu được hợp chất **5f** (60 mg, 67%) là dầu nhớt màu vàng nhạt.

Bước 7: 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)thiazol-2-carboxamit (**5**)

Dung dịch của hợp chất **5f** (60 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (10 mL) được tạo bong bóng NH₃ và dung dịch được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/6) thu được **5** (30 mg, 52%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,87-1,00 (2H, m), 1,15-1,25 (4H, m), 1,35 (18H, s), 1,61-1,72 (5H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 2,66 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,61 (1H, br s), 7,16 (1H, br s), 7,25 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 2,0 Hz). MS 413,2 (M+1).

Ví dụ 6



Bước 1: 1-Bromo-3-xyclohexylpropan-2-on (**6a**)

Dung dịch được làm mát trong nước đá của 1-xyclohexylpropan-2-on (19,6 g, 140 mmol) trong MeOH (150 mL) được bổ sung Br₂ (22,4 g, 140 mmol) trong một phần và nhiệt độ phản ứng được giữ dưới 15°C cho đến khi màu đỏ của dung dịch chuyển thành không màu. H₂O được bổ sung và dung dịch được chiết với Et₂O (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được hóa hợp, được rửa với 10% K₂CO₃ chứa nước (3 lần), được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất thô **6a** (22 g) chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Ethyl 4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (6b**)**

Dung dịch của hợp chất **6a** (20 g, 92 mmol) và etylthioxamat (14,6 g, 110 mmol) trong EtOH (300 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 6 giờ, sau đó, được làm mát tới 0°C, được pha loãng với nước và EA và sau đó, được trung hòa tới pH=7 sử dụng NH₄OH. Lớp chứa nước được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **6b** (14,5 g, 63% qua hai bước) là dầu màu vàng.

Bước 3: Ethyl 5-bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (6c**)**

Dung dịch của hợp chất **6b** (14,5 g, 57,3 mmol) trong CH₂Cl₂ (300 mL) được bổ sung TFA (3,26 g, 28,6 mmol) và DBH (8,17 g, 28,6 mmol) và dung dịch được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch bão hòa của natri hydrosulfit sau đó, được bổ sung. Pha hữu cơ được trung hòa (pH = 7) với 2M dung dịch Na₂CO₃ và sau đó, được rửa với nước, được sấy qua MgSO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **6c** (12,1 g, 64%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Ethyl 5-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (6d**)**

Dung dịch của hợp chất **6c** (2,0 g, 6,0 mmol), 2-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,3 g, 7,2 mmol), Na₂CO₃ (2,5 g, 24 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (438 mg, 0,6 mmol) trong

toluen (30 mL), EtOH (15 mL) và nước (15 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 15 giờ trước khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được chia tách giữa EA và nước và các lớp được tách. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **6d** (1,5 g, 57%) là chất rắn màu trắng.

Bước 5: 5-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-metylcyclopropyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylic axit (**6e**)

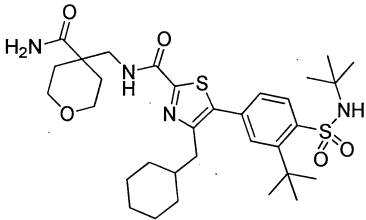
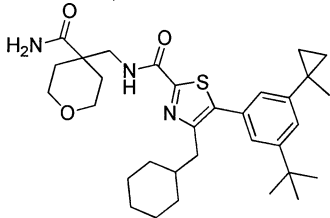
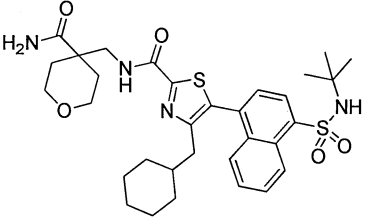
Dung dịch của hợp chất **6d** (1,5 g, 3,4 mmol) trong dung dịch của MeOH (50 mL) và H₂O (10 mL) được bổ sung KOH (765 mg, 13,6 mmol) và sau đó, dung dịch được khuấy trong 4 giờ ở 90°C, sau đó, được cô đặc và được pha loãng với H₂O. 1N dung dịch HCl được bổ sung để điều chỉnh pH đến 5, sau đó, được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **6e** (1,2 g, 86%) là chất rắn màu trắng.

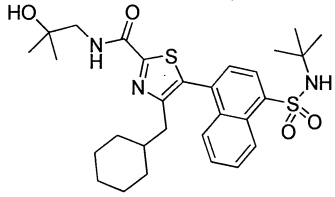
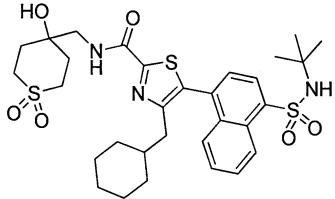
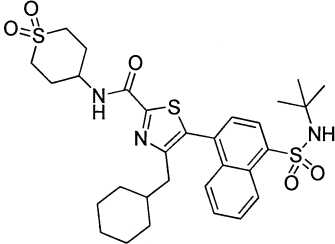
Bước 6: Metyl 4-(5-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylcyclopropyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxamido)-2,2-dimetylbutanoat (**6**)

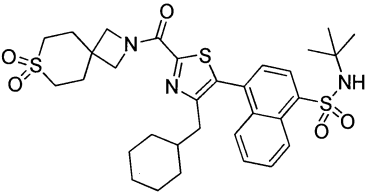
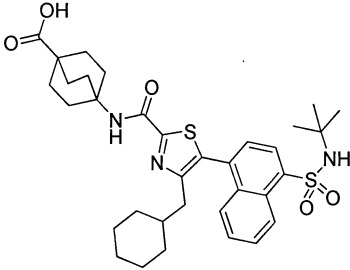
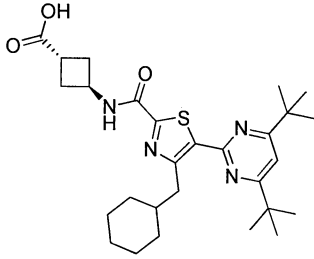
Dung dịch của hợp chất **6e** (300 mg, 0,73 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (416 mg, 1,09 mmol), DIEA (283 mg, 2,2 mmol) và metyl 4-amin-2,2-dimetylbutanoat hydroclorua (125 mg, 0,87 mmol) và dung dịch được khuấy trong 20 phút, sau đó, H₂O và EA được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **8** (300 mg, 76%) là bột màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,29 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 4,5 Hz, J = 11,4 Hz, 2H), 2,60-2,63 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 7H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,27 (s, 6H), 1,14-1,25 (m, 3H), 0,87-0,96 (m, 3H), 0,75-0,78 (m, 2H). MS 539,4 (M+1)⁺.

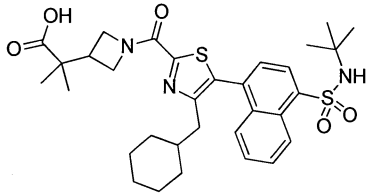
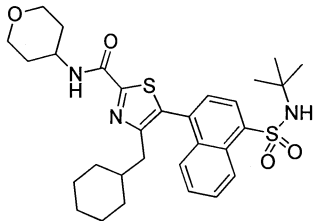
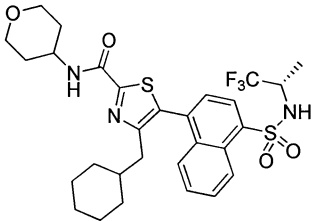
Ví dụ 6/1 đến 6/64

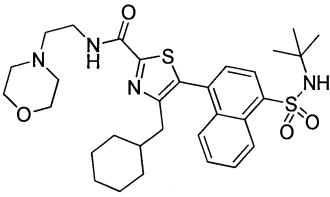
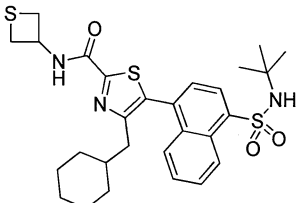
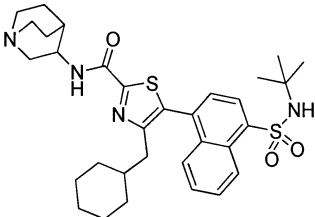
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ 6. Do một số mức độ của phản ứng khử carboxyl hóa khi lưu trữ được ưu tiên hơn là không trung hòa hỗn hợp phản ứng trong bước 6e trên đây nhưng sử dụng muối kali đối với sự nổi amit.

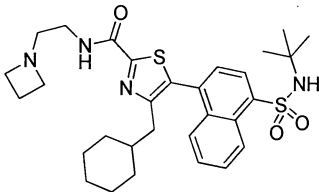
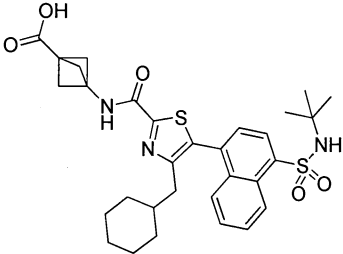
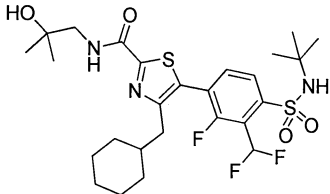
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,72-3,76 (m, 4H), 2,65 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 3H), 1,62 (s, 15H), 1,34 (s, 9H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,85-0,91 (m, 2H). MS 633,3 ($\text{M}+1$) ⁺
6/2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,58-7,61 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,53 (br s, 1H), 3,86-3,92 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 4H), 2,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,58-1,83 (m, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,10-1,27 (m, 3H), 0,87-0,93 (m, 3H), 0,75-0,77 (m, 2H). MS 552,3 ($\text{M}+1$) ⁺
6/3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,52-0,70 (m, 2H), 0,90-1,40 (m, 12H), 1,45-1,71 (m, 8H), 1,74-1,83 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 2H), 3,69-3,81 (m, 4H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,93 (br s, 1H), 7,49-

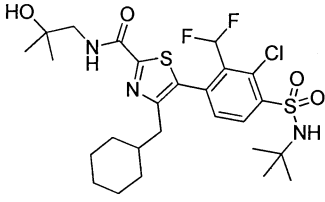
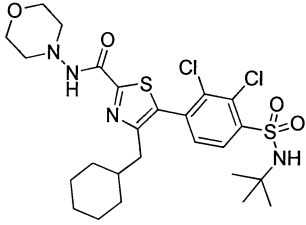
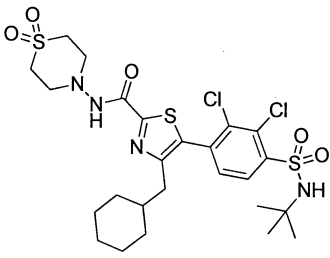
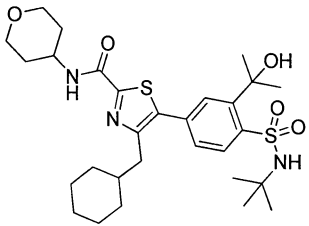
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		7,60 (m, 2H), 7,68-7,73 (s, 3H), 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 627,3 (M+1) ⁺
6/4		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 0,60-0,69 (m, 2H), 0,88-1,02 (m, 1H), 1,06-1,15 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 1,43-1,72 (m, 6H), 2,20 (br s, 1H), 2,35 (br s, 1H), 3,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 3H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H). MS 558,2 (M+1) ⁺
6/5		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,63-0,71 (m, 2H), 0,88-1,12 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,47-1,70 (m, 6H), 2,18-2,21 (m, 4H), 2,35-2,36 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 3H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 648,2 (M+1) ⁺
6/6		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 0,60-0,69 (m, 2H), 0,96-1,20 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,36 (s, 6H), 1,48-1,70 (m, 6H), 2,32-2,42 (m, 4H), 2,46-2,51 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 4H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H),

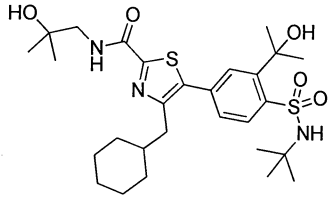
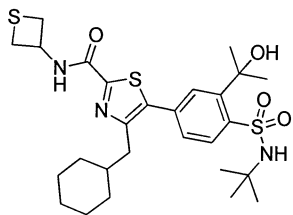
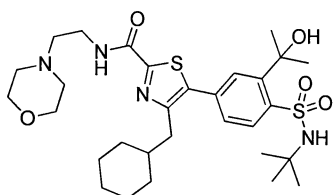
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/7		7,55-7,59 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 615,8 (M-1)⁻ ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,70-0,72 (m, 2H), 0,98-1,26 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,50-1,56 (m, 6H), 1,89 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 596,3 (M+1)⁺
6/8		¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,61-0,65 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,45-1,66 (m, 6H), 1,89-1,91 (m, 6H), 1,97-2,17 (m, 6H), 2,31 (br s, 2H), 4,65 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 638,3 (M+1)⁺
6/9		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,58 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,14 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,37 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 6H), 1,37 (s, 18H), 1,30-1,06 (m, 5H). MS 513,3 (M+1)⁺

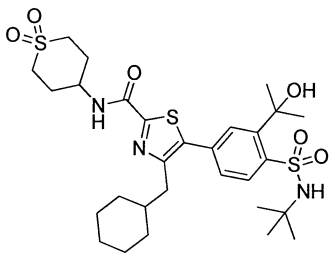
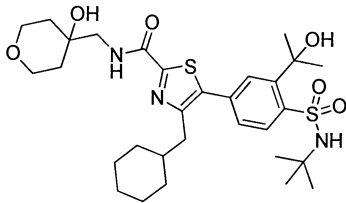
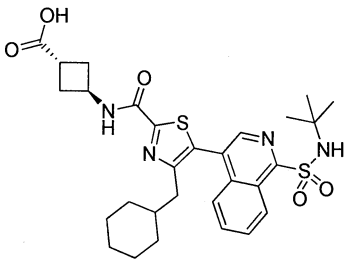
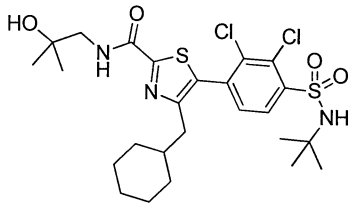
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,64-0,72 (m, 2H), 0,95-1,20 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,51-1,53 (m, 3H), 1,57-1,75 (m, 4H), 2,34 (br s, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,70-7,71 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H). MS 612,3 ($\text{M}+1$) $^+$
6/11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,60-0,69 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 1H), 1,06-1,15 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,49-1,59 (m, 5H), 1,63-1,77 (m, 3H), 2,06 (dd, $J = 12,8$ Hz, 2,4 Hz, 2H), 2,35 (br s, 2H), 3,57 (td, $J = 11,2$ Hz, 1,6 Hz, 2H), 4,03-4,06 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,68-4,69 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 570,2 [$\text{M}+1$] $^+$
6/12		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,48-1,04 (m, 2H), 0,95-1,12 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 4H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 2,02-2,10 (br s, 2H), 3,49-3,60 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 3H), 4,19-4,24 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H),

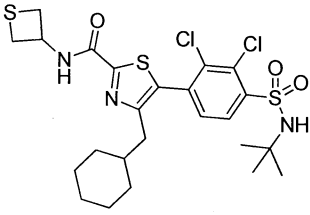
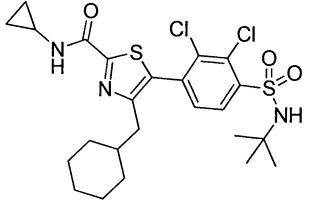
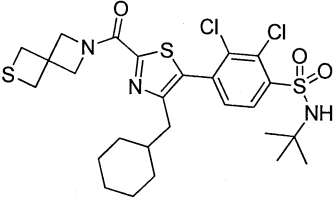
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/13		7,71-7,76 (m, 2H), 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 610,2 [M+1]⁺ ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,70-0,74 (m, 2H), 0,98-1,18 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,55-1,65 (m, 6H), 2,35 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,55-2,58 (m, 4H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 3H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 599,3 (M+1)⁺
6/14		¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,63-0,66 (m, 2H), 0,88-1,18 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 7H), 2,34-2,35 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 558,2 (M+1)⁺
6/15		¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,63-0,67 (m, 2H), 0,96-1,13 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,49-1,59 (m, 6H), 1,68-1,77 (m, 4H), 2,10-2,13 (m, 1H), 2,36 (br s, 2H), 2,71-3,02 (m, 6H), 3,46-3,51 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,59

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		(m, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 595,3 (M+1) ⁺
6/16		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,59-0,65 (m, 2H), 0,98-1,16 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,45-1,69 (m, 3H), 2,32-2,44 (m, 3H), 2,74-2,81 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 3H), 3,78-3,97 (m, 6H), 4,52 (br s, 2H), 4,79 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 8,21-8,23 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 569,3 (M+1) ⁺
6/17		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,62-0,66 (m, 2H), 0,95-1,12 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,47-1,56 (m, 4H), 2,33 (br s, 2H), 2,58 (s, 6H), 4,74 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 596,2 (M+1) ⁺
6/18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,98 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,71-7,55 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 3,51 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,53 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,77-1,56 (m, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,26-1,06 (m, 3H), 0,83-0,78 (m, 2H). MS 576,3 (M+1) ⁺

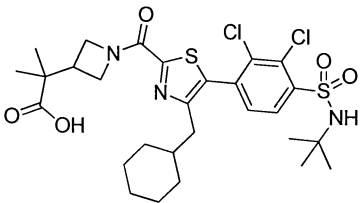
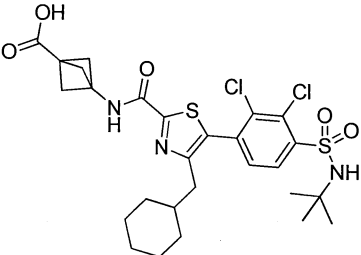
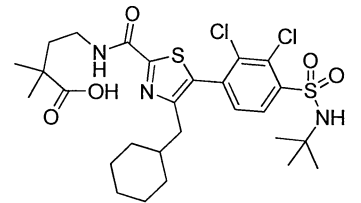
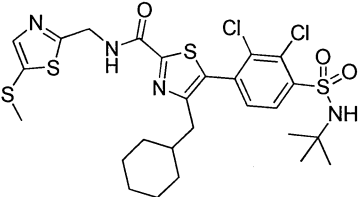
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,68 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,88 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 5,05 (s, 1H), 3,51 (br s, 2H), 2,48-2,24 (m, 2H), 1,76-1,44 (m, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,28-1,20 (m, 13H), 0,82-0,74 (m, 2H). MS 592,2 ($\text{M}+1$) $^+$
6/20		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,74-0,82 (m, 2H), 1,12-1,20 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,51-1,74 (m, 5H), 2,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,02-3,05 (m, 4H), 3,87-3,90 (m, 4H), 5,06 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 589,2 ($\text{M}+1$) $^+$
6/21		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,74-0,78 (m, 2H), 1,11-1,19 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,52-1,70 (m, 6H), 2,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,27-3,30 (m, 4H), 3,61-3,65 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H). MS 637,1 ($\text{M}+1$) $^+$
6/22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,80-0,89 (m, 2H), 1,05-1,19 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,61-1,66 (m, 6H), 1,69 (s, 7H), 1,73-1,78 (m, 1H), 2,02 (dd, $J = 12,3$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 2,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,54 (td, $J = 11,6$ Hz, 1,8 Hz, 2H), 4,00-4,04 (m, 2H),

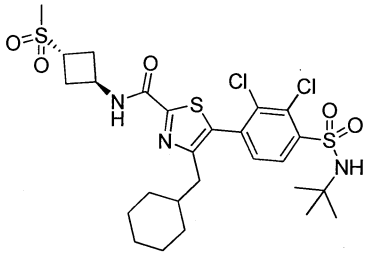
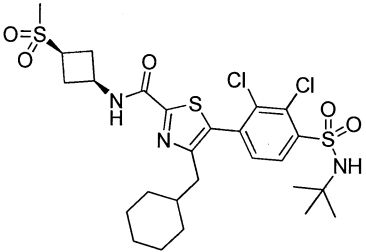
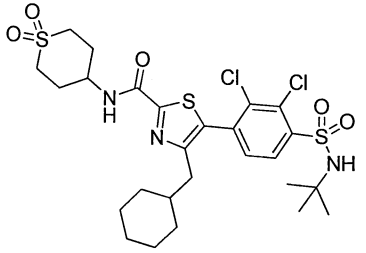
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/23		4,14-4,20 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 8,21-8,24 (m, 1H). MS 578,3 (M+1)⁺ ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,83-0,89 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 3H), 1,28 (s, 11H), 1,33 (s, 6H), 1,61-1,67 (m, 5H), 1,70 (s, 6H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 8,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS 566,3 (M+1)⁺
6/24		¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,83-0,89 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 3H), 1,27 (s, 11H), 1,54-1,67 (m, 4H), 1,70 (s, 6H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,58 (m, 4H), 4,38-4,39 (m, 1H), 5,39-5,47 (m, 1H), 6,23-6,24 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H). MS 566,2 (M+1)⁺
6/25		¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,83-0,89 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 3H), 1,28 (s, 11H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,70 (s, 7H), 1,73-1,79 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 4H), 2,62-2,66 (m, 4H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,73-3,76 (m, 4H), 4,40 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 607,3 (M+1)⁺

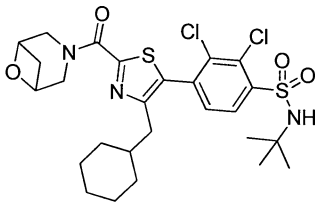
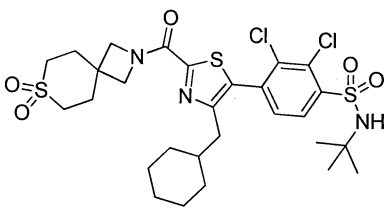
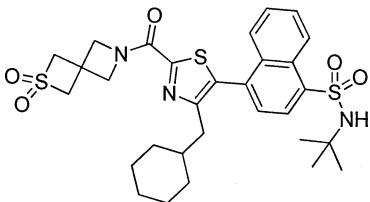
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,83-0,89 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 3H), 1,28 (s, 10H), 1,59-1,68 (m, 5H), 1,70 (s, 6H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,31-2,48 (m, 5H), 2,63-2,65 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 4H), 4,24-4,26 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 8,23-8,26 (m, 1H). MS 626,3 ($\text{M}+1$) $^+$
6/27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,82-0,90 (m, 2H), 1,06-1,23 (m, 3H), 1,27 (s, 12H), 1,60-1,64 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 11H), 2,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,53 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,78-3,81 (m, 5H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H). MS 608,3 ($\text{M}+1$) $^+$
6/28		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,63-0,74 (m, 2H), 0,97-1,26 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,51-1,59 (m, 5H), 1,70-1,87 (m, 1H), 2,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70-7,82 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 9,08-9,11 (m, 1H). MS 585,2 [$\text{M}+1$] $^+$
6/29		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,73-0,77 (m, 2H), 1,11-1,19 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,33 (s, 6H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 3H), 2,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,50 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,07 (s, 1H),

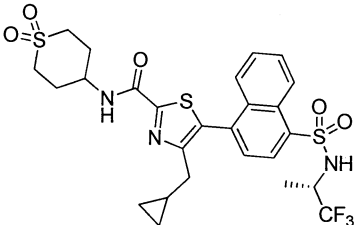
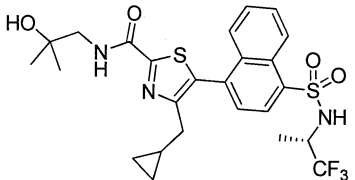
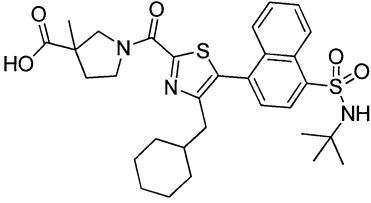
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/30		7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 576,2 [M+1] ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,74-0,82 (m, 2H), 1,04-1,23 (m, 5H), 1,25 (s, 9H), 1,53-1,73 (m, 4H), 2,40 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,56 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,42 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 576,1 (M+1) ⁺
6/31		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,68-0,80 (m, 4H), 0,87-0,94 (m, 2H), 1,03-1,18 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,51-1,74 (m, 5H), 2,38 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87-2,94 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 544,2 (M+1) ⁺
6/32		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,77-0,81 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,57-1,63 (m, 7H), 2,40 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44-3,49 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,42 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 602,1 (M+1) ⁺

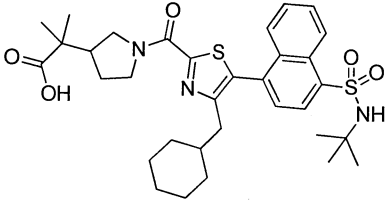
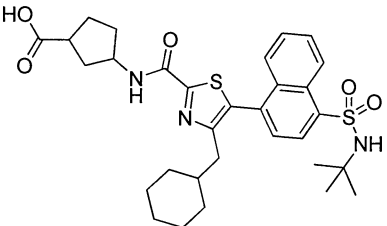
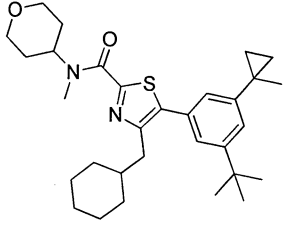
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/33		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,77-0,81 (m, 2H), 1,20-1,26 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,54-1,63 (m, 7H), 2,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,87-4,89 (m, 6H), 5,06 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 586,1 ($\text{M}+1$) $^+$
6/34		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,83 (m, 2H), 1,06-1,21 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,54-1,78 (m, 5H), 2,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,00-5,07 (m, 3H), 5,22-5,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 560,1 ($\text{M}+1$) $^+$
6/35		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : -0,02-0,04 (m, 2H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,93-1,02 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 2,27-2,48 (m, 6H), 3,15-3,18 (m, 4H), 4,21-4,27 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 594,1 [$\text{M}+1$] $^+$
6/36		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,72-0,80 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,51-1,75 (m, 9H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,1$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		Hz, 1H). MS 646,2 [M+1] ⁺
6/37		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,72-0,88 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,51-1,75 (m, 6H), 2,36-2,47 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 630,2 [M+1] ⁺
6/38		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,73-0,1 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,52-1,72 (m, 4H), 2,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 6H), 5,10 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 614,2 [M+1] ⁺
6/39		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,73-0,81 (m, 2H), 1,06-1,24 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,52-1,74 (m, 6H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,40 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 618,2 [M+1] ⁺
6/40		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,73-0,77 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 6H), 2,40 (d, J = 6,9 Hz,

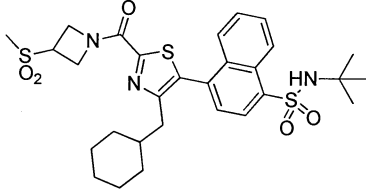
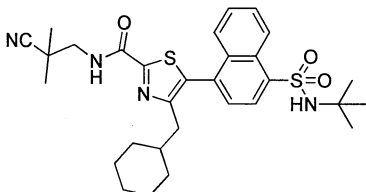
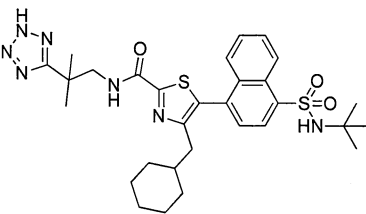
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/41		2H), 2,47 (s, 3H), 4,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 647,1 [M+1]⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,74-0,82 (m, 2H), 1,05-1,25 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,55-1,80 (m, 5H), 2,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,81-2,91 (m, 5H), 3,54-3,64 (m, 1H), 4,67-4,76 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 636,5 (M+1)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,75-0,82 (m, 2H), 1,09-1,19 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,53-1,72 (m, 5H), 2,40 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,76-2,84 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 636,5 (M+1)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,66-0,74 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,21 (s, 2H), 1,46-1,49 (m, 5H), 1,62-1,66 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,05-3,09 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (d, J =
6/42		
6/43		

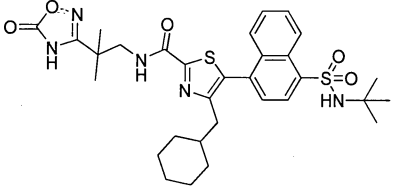
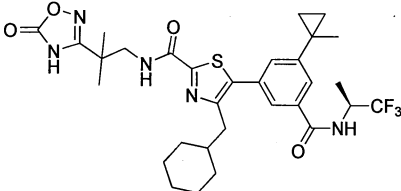
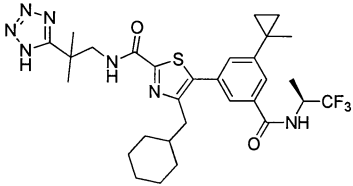
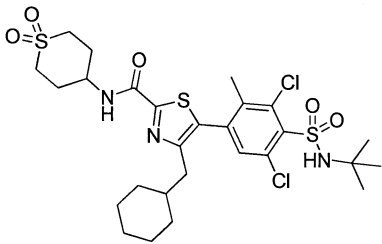
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		8,4 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 636,1 (M+1) ⁺
6/44		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,77-0,82 (m, 2H), 1,07-1,18 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,73-1,76 (m, 4H), 1,87 (br s, 1H), 1,97 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30-3,33 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,39 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H). MS 586,2 (M+1) ⁺
6/45		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,77-0,85 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,54-1,65 (m, 5H), 2,40-2,46 (m, 6H), 3,05-3,08 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 662,4 (M+1) ⁺
6/46		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,65-0,69 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,47-1,52 (m, 5H), 1,60-1,75 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 2H), 4,44 (s, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 616,2 [M+1] ⁺

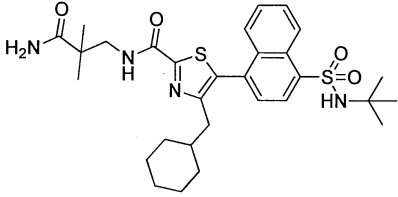
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/47		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : -0,17 tới -0,12 (m, 2H), 0,29-0,35 (m, 2H), 0,90-0,95 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,35-2,51 (m, 6H), 3,17-3,20 (m, 4H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 1H), 5,03 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 616,2 $[\text{M}+1]^+$
6/48		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : -0,17 tới -0,12 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,90-0,96 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,35 (s, 6H), 2,18 (s, 1H), 2,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,53 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,97-4,05 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 8,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS 556,2 $[\text{M}+1]^+$
6/49		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,57-0,65 (m, 2H), 1,04 (m, 12H), 1,36-1,45 (m, 8H), 1,58-1,60 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,26-2,43 (m, 2H), 3,37-4,67 (m, 4H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H). MS 598,3 $[\text{M}+1]^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/50		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,65-0,81 (m, 2H), 0,96-1,12 (m, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,28 (s, 6H), 1,52-1,56 (m, 5H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,39 (br s, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 3,47-3,61 (m, 1H), 3,84-4,03 (m, 2H), 4,46-4,59 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 626,3 $[\text{M}+1]^+$
6/51		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,53-0,58 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 12H), 1,48-1,85 (m, 7H), 1,96-2,08 (m, 4H), 2,33-2,41 (m, 3H), 2,92-2,96 (m, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 7,62-7,75 (m, 4H), 8,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 598,3 $(\text{M}+1)^+$
6/52		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,67-0,76 (m, 4H), 0,78-0,82 (m, 2H), 1,09-1,11 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,50-1,56 (m, 6H), 1,68-1,70 (m, 2H), 1,92-1,95 (m, 2H), 2,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 3,48-3,80 (m, 3H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,52-4,62 (br s, 0,3 H), 5,26-5,28 (br s, 0,7 H), 7,04 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H). MS 509,4 $(\text{M}+1)$

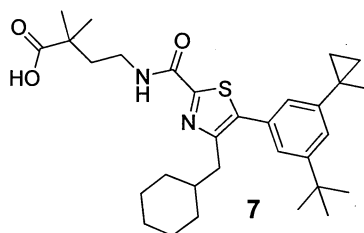
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/53		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8,80(d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,60 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,45-1,43 (m, 5H), 1,10-0,91 (m, 12H), 0,67-0,62 (m, 2H). MS 569,2 ($M+1$) $^+$
6/54		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9,42 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,45-1,43 (m, 5H), 1,28 (s, 6H), 1,08-0,93 (m, 12H), 0,67-0,58 (m, 2H). MS 637,3 ($M+1$) $^+$
6/55		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,65-0,74 (m, 2H), 0,98-1,14 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,48-1,65 (m, 5H), 1,81 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). MS 604,3 ($M+1$) $^+$
6/56		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,52-0,60 (m, 2H), 0,85-1,03 (m, 12H), 1,37-1,39 (m, 5H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,71-1,83 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 4H), 2,87-2,94 (m, 4H),

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/57		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,70-0,75 (m, 2H), 1,00-1,16 (m, 12H), 1,52-1,54 (m, 5H), 1,67-1,71 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 4,41-4,60 (m, 3H), 5,03-5,15 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,72-7,88 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). MS 632,3 ($\text{M}+1$)⁺
6/58		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ: 8,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 11H), 1,24-0,96 (m, 12H), 0,69-0,60 (m, 2 H). MS 567,2 ($\text{M}+1$)⁺
6/59		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,86 (m, 1H), 8,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,60-1,31 (m, 12H), 1,07-0,95 (m, 12H), 0,58-0,55 (m, 2H). MS 610,2 ($\text{M}+1$)⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/60		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,94 (m, 1H), 8,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 5H), 1,25 (s, 6H), 1,07-0,88 (m, 12 H), 0,60-0,51 (m, 2H). MS 626,2 ($M+1$) $^+$
6/61		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,25 (br s, 1H), 8,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,16-1,09 (m, 3H), 0,97-0,84 (m, 6H). MS 634,2 ($M+1$) $^+$
6/62		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,78-1,59 (m, 12H), 1,46-1,45 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 3H), 0,94-0,83 (m, 6H). MS 618,2 ($M+1$) $^+$
6/63		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 0,70-0,77 (m, 2H), 1,04-1,08 (m, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,46-1,56 (m, 5H), 1,66-1,72 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,39-3,40 (m, 2H), 4,19-4,22

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
6/64		(m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H). MS 650,2 (M+1) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79-7,65 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,07-0,88 (m, 12H), 0,62-0,54 (m, 2H). MS 585,2 (M+1) ⁺ .

Ví dụ 7



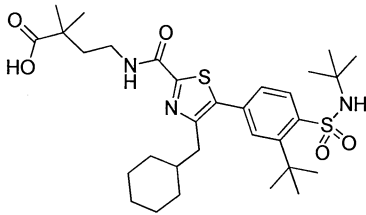
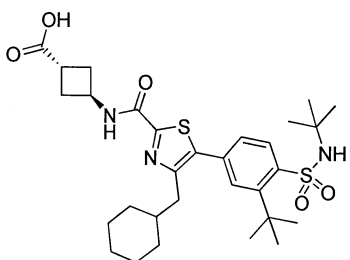
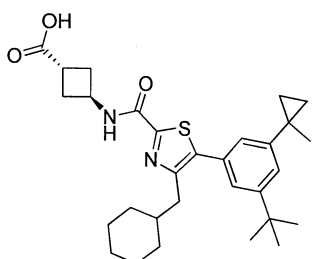
4-(5-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-methylcyclopropyl)phenyl)-4-(cyclohexylmethyl)thiazol-2-carboxamido)-2,2-dimethylbutanoic axit (**7**)

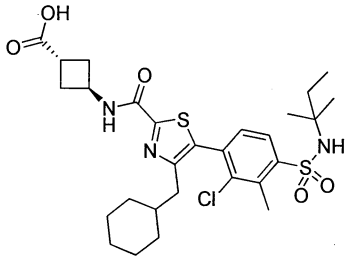
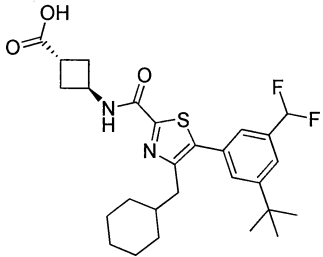
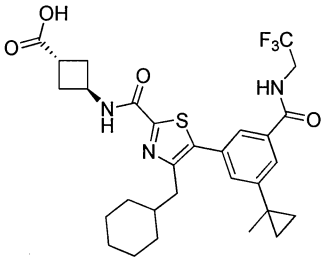
Dung dịch của hợp chất **6** (300 mg, 0,55 mmol) trong dung dịch của MeOH (10 mL) và H₂O (2 mL) được bổ sung KOH (125 mg, 2,23 mmol) và dung dịch được khuấy trong 4 giờ ở 50°C, được cô đặc dưới áp suất giảm, được pha loãng với H₂O và điều chỉnh pH = 5 với 1N HCl. Dung dịch được chiết với DCM và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **7** (40 mg, 14%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,44 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 2,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,31 (s,

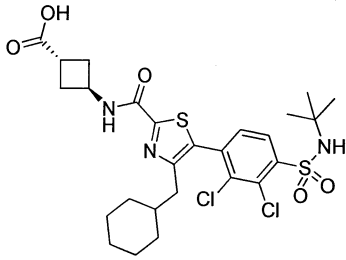
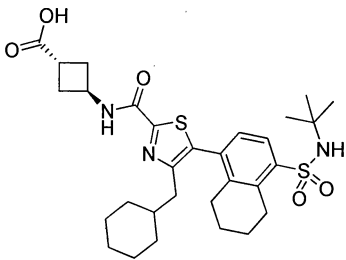
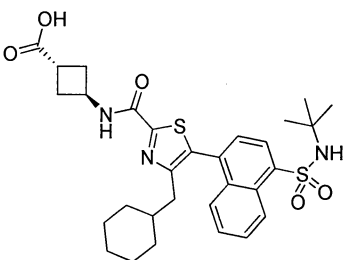
6H), 1,13-1,29 (m, 3H), 0,87-0,93 (m, 3H), 0,75-0,78 (m, 2H). MS 525,3 (M+1)⁺.

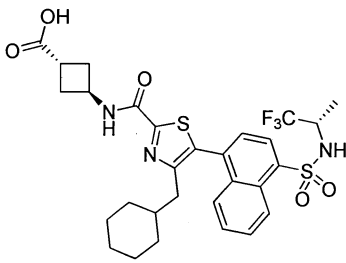
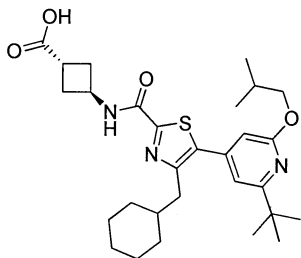
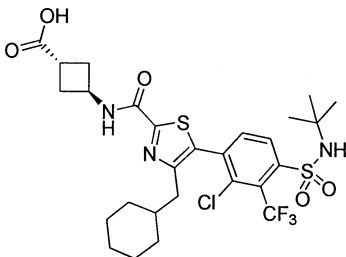
Ví dụ 7/1 đến 7/27

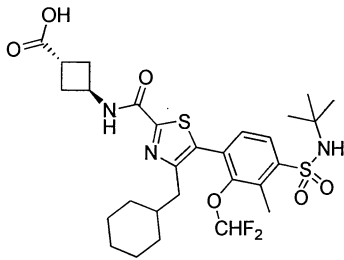
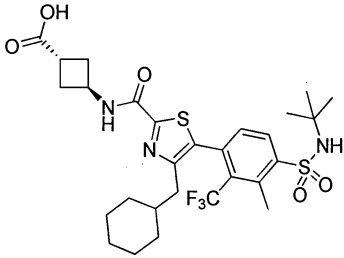
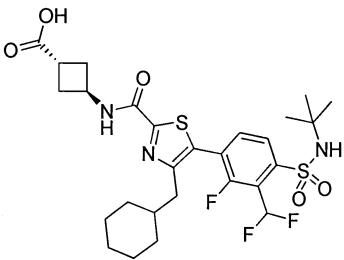
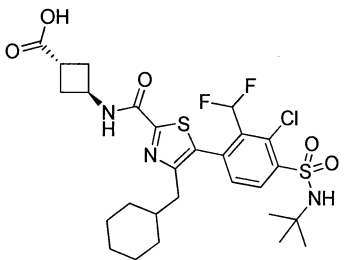
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ 7:

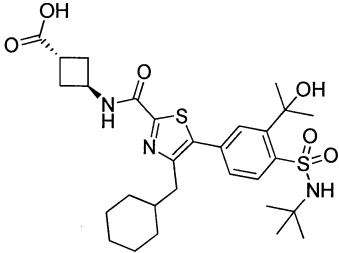
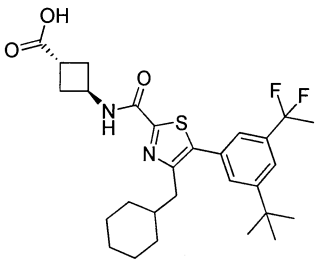
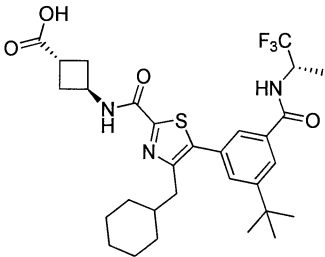
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
7/1		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52-7,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,6, 1,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 2,63 (2H, d, J = 6,9 Hz), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 5H), 1,62 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,08-1,25 (m, 3H), 0,83-0,94 (m, 2H). MS 606,3 (M+1) ⁺
7/2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,79-4,88 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,57 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 5H), 1,64 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,85-0,92 (m, 2H). MS 590,3 (M+1) ⁺
7/3		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,80-4,86 (m, 1H), 3,18-3,21 (br s, 1H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,51-2,53 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s,

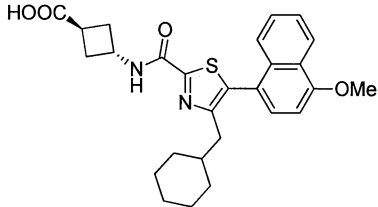
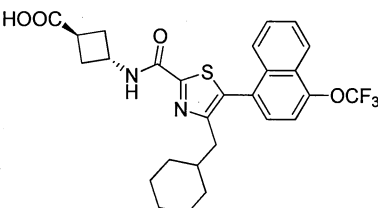
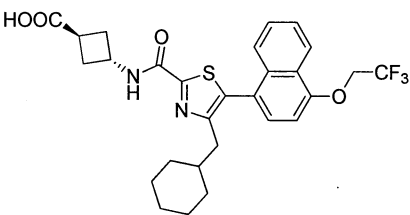
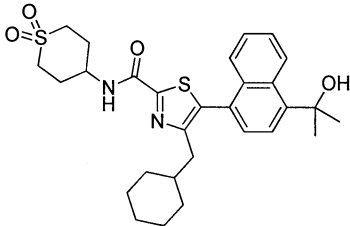
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		9H), 1,07-1,29 (m, 3H), 0,87-0,93 (m, 4H), 0,75-0,77 (m, 2H). MS 509,3 (M+1) ⁺
7/4		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,74-0,81 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 3H), 1,12-1,21 (m, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,54-1,63 (m, 8H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,80-4,83 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 596,2 [M+1] ⁺
7/5		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 0,81-0,89 (m, 2H), 1,09-1,17 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,52-1,60 (m, 5H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 3H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20-3,33 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 7,09 (t, J = 25,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 505,3 (M+1) ⁺
7/6		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,77-0,78 (m, 2H), 0,80-0,82 (m, 2H), 0,86-0,87 (m, 2H), 1,11-1,23 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,54-1,56 (m, 5H), 1,75-1,77 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,98-2,99 (m, 1H), 4,00 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 7,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H). MS

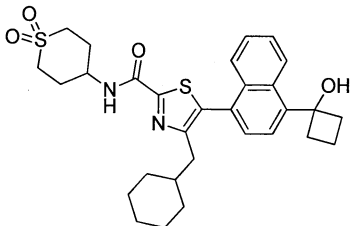
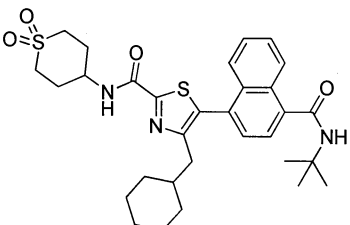
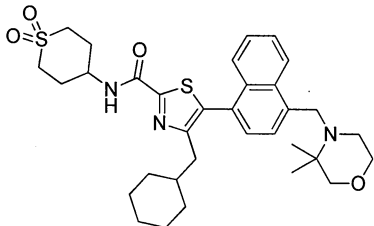
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		578,3 [M+1] ⁺
7/7		¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,78-0,84 (m, 2H), 1,06-1,15 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,54-1,57 (m, 6H), 1,72-1,77 (m, 1H), 2,48-2,67 (m, 6H), 3,05-3,10 (m, 1H), 4,70-4,83 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 602,1 [M+1] ⁺
7/8		¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,73-0,84 (m, 2H), 1,13-1,26 (m, 10H), 1,49-1,61 (m, 6H), 1,67-1,84 (m, 5H), 2,37-2,64 (m, 9H), 3,09 (br s, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 4,71-4,76 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92-7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H). MS 588,2 [M+1] ⁺
7/9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,60-0,69 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 1H), 1,06-1,15 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,49-1,59 (m, 5H), 1,63-1,77 (m, 3H), 2,06 (dd, J = 9,6 Hz, 2,8 Hz, 2H), 2,35 (br s, 2H), 3,57 (td, J = 11,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,03-4,06 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,65-4,72 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 584,2 [M+1] ⁺

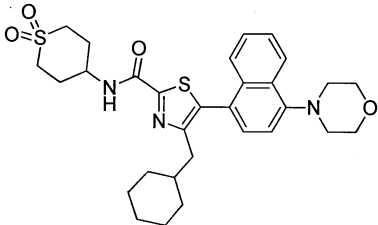
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
7/10		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,52-1,04 (m, 2H), 0,75-1,17 (m, 3H), 1,25-1,31 (m, 4H), 1,47-1,70 (m, 6H), 2,32-2,34 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,81-2,89 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 4,98 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 3H), 7,72-7,76 (m, 2H), 8,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 624,2 $[\text{M}+1]^+$
7/11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,82-0,91 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,06-1,23 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,52-1,59 (m, 5H), 1,78-1,86 (m, 1H), 2,05-2,08 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,92-2,96 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 9,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 12,24 (s, 1H). MS 528,3 $(\text{M}+1)^+$
7/12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,36 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,86-4,80 (m, 2H), 3,19 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,38 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,75-1,54 (m, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,27-1,05 (m, 3H), 0,81-0,72 (m, 2H). MS 636,2 $(\text{M}+1)^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
7/13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,06 (t, 1H, $J = 74$ Hz), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,67-2,49 (m, 7H), 1,79-1,53 (m, 6H), 1,27-1,05 (m, 12H), 0,83-0,73 (m, 2H). MS 614,2 ($\text{M}+1$) ⁺
7/14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 5H), 2,56-2,47 (m, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 5H), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,29-1,12 (m, 12H), 0,88-0,60 (m, 2H). MS 616,2 ($\text{M}+1$) ⁺
7/15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,71-7,50 (m, 3H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 4H), 1,77-1,55 (m, 6H), 1,26 (s, 9H), 1,24-0,74 (m, 5H). MS 602,2 ($\text{M}+1$) ⁺
7/16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,87 (t, 1H, $J = 53$ Hz), 5,08 (s, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,54-2,21 (m, 4H), 1,74-1,49 (m, 6H), 1,26-0,65 (m, 14H).

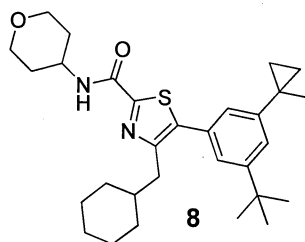
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		MS 618,2 (M+1) ⁺
7/17		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,84-0,88 (m, 2H), 1,13-1,26 (m, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,60-1,64 (m, 5H), 1,70 (s, 6H), 1,74-1,77 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78-2,87 (m, 2H), 3,18-3,20 (m, 1H), 4,80-4,83 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 592,3 (M+1) ⁺
7/18		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 0,88-0,95 (m, 2H), 1,18-1,35 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,55-1,67 (m, 5H), 1,95 (t, J = 18,3 Hz, 3H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 4H), 3,00-3,02 (m, 1H), 4,66-4,71 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (s, 1H). MS 519,3 [M+1] ⁺
7/19		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,87-0,94 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,64-1,67 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 4,95-4,98 (m, 1H), 6,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 3H), 7,89 (s, 1H). MS 594,3 [M+1] ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
7/20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,62-0,65 (m, 2H), 0,96 (m, 1H), 1,03-1,11 (m, 2H), 1,47-1,50 (m, 5H), 1,74-1,76 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 4H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,60-4,62 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 4H), 8,24-8,27 (m, 1H), 9,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 12,27 (s, 1H). MS 479 $[\text{M}+1]^+$
7/21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,63-0,73 (m, 2H), 0,99-1,17 (m, 3H), 1,53-1,55 (m, 5H), 1,75-1,79 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 3H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 533 $[\text{M}+1]^+$
7/22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,69-0,75 (m, 2H), 1,06-1,17 (m, 3H), 1,56-1,62 (m, 5H), 1,79 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 3,14-3,15 (m, 1H), 4,76-4,90 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47-7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 3H), 8,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H). MS 547,2 $[\text{M}+1]^+$
7/23		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,62-0,77 (m, 2H), 0,96-1,26 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 1H), 1,92 (s, 6H), 2,03 (s, 1H), 2,32-2,51 (m, 6H),

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
7/24		3,15-3,21 (m, 4H), 4,23-4,33 (m, 1H), 7,27-7,65 (m, 6H), 8,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 541,3 [M+1]⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,64-0,76 (m, 2H), 0,98-1,18 (m, 3H), 1,52-1,54 (m, 3H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,33-2,52 (m, 6H), 2,77 (s, 1H), 3,17-3,20 (m, 4H), 4,24-4,33 (m, 1H), 5,20 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,62 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 555,2 [M+1]⁺
7/25		¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,65-0,70 (m, 2H), 1,11-1,17 (m, 3H), 1,50-1,61 (m, 14H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,33-2,48 (m, 6H), 3,16-3,20 (m, 4H), 4,26-4,30 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,562 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 8,30-8,34 (m, 1H). MS 582,2 [M+1]⁺
7/26		¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,65-0,74 (m, 2H), 1,00-1,16 (m, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,52-1,58 (m, 5H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,33-2,51 (m, 8H), 3,16-3,19 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,27-4,29 (m, 1H), 7,29-7,68 (m, 6H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 610,3 [M+1]⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
7/27		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,65-0,74 (m, 2H), 1,00-1,16 (m, 3H), 1,50-1,51 (m, 3H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 1H), 2,37-2,51 (m, 6H), 3,16-3,20 (m, 8H), 4,00-4,03 (m, 4H), 4,27-4,29 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 568,2 $[\text{M}+1]^+$

Ví dụ 8



Bước 1: 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)thiazol-2-carboxamit (**8a**)

Dung dịch của **6c** (0,20 g, 0,60 mmol) trong toluen (0,6 mL) được bổ sung tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin (182 mg, 1,8 mmol) và dung dịch thu được được gia nhiệt ở 130°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **8a** (0,21 g, 91%) là chất rắn màu trắng.

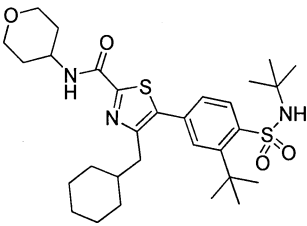
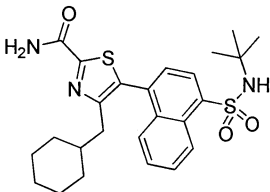
Bước 2: 5-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)thiazol-2-carboxamit (**8**)

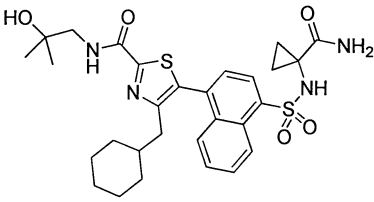
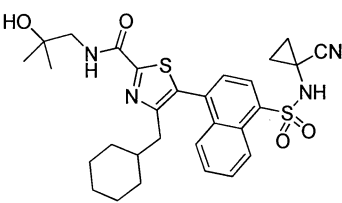
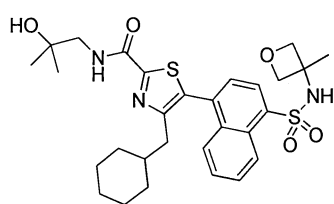
Hợp chất **8a** (210 mg, 540 μmol), 2-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (180 mg, 560 μmol), Na_2CO_3 (180 mg, 1,69 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (44 mg, 54 μmol) trong toluen (3 mL), EtOH (1,5 mL) và nước (1,5 mL) được gia nhiệt ở 70°C

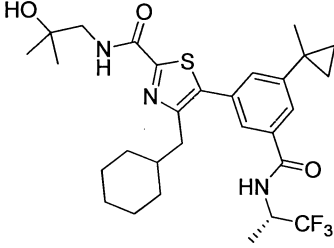
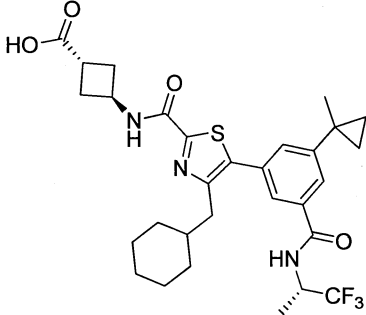
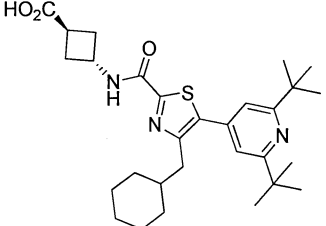
trong 15 giờ trước khi làm mát tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được chia tách giữa EA (10 mL) và nước (10 mL) và các lớp được tách. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **8** (189 mg, 75%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 7H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,01-1,25 (m, 3H), 0,87-0,95 (m, 4H), 0,76-0,79 (m, 2H). MS 495,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

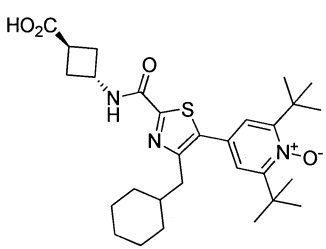
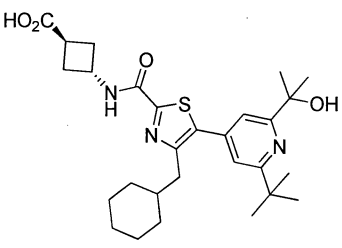
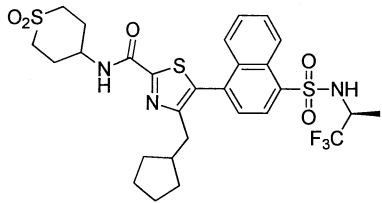
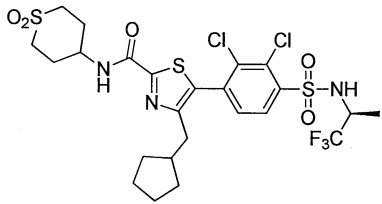
Ví dụ 8/1 đến 8/12

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ **8**:

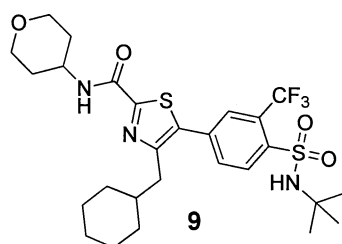
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
8/1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 4,02-4,04 (m, 2H), 3,53-3,57 (m, 2H), 2,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 7H), 1,62 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,07-1,25 (m, 3H), 0,85-0,92 (m, 2H). MS 606,3 ($\text{M}+1$) $^+$
8/2		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,59-0,71 (m, 2H), 0,94-1,19 (m, 3H), 1,22 (s, 11H), 1,48-1,58 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,34-2,35 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS 486,2 [$\text{M}+1$] $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
8/3		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,63-0,80 (m, 4H), 0,88-1,30 (m, 5H), 1,35 (s, 6H), 1,37-1,56 (m, 6H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,60-5,63 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 3H), 8,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 585,2 $[\text{M}+1]^+$.
8/4		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,63-0,68 (m, 2H), 0,86-0,90 (m, 2H), 1,09-1,13 (m, 3H), 1,13-1,14 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,29-1,52 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,34-2,36 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 5,58-5,63 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,64-7,80 (m, 3H), 8,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS 567,2 $[\text{M}+1]^+$.
8/5		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,64-0,72 (m, 2H), 0,98-1,15 (m, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,49-1,61 (m, 8H), 1,68-1,75 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,35-2,37 (m, 2H), 3,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58-7,78 (m, 4H), 8,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS 572,2 $[\text{M}+1]^+$.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
8/6		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,88 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 2H), 1,05-1,30 (m, 5H), 1,32 (s, 6H), 1,42-1,46 (m, 6H), 1,59-1,83 (m, 6H), 2,19 (s, 1H), 2,60 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,91-4,99 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,25-7,26 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H). MS 566,3 $[\text{M}+1]^+$
8/7		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,88 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 2H), 1,05-1,30 (m, 5H), 1,46 (s, 6H), 1,59-1,83 (m, 6H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H). MS 592,3 $[\text{M}+1]^+$
8/8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,89-0,94 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 3H), 1,34 (s, 18H), 1,58-1,67 (m, 5H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,92-2,97 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 9,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 12,25 (s, 1H). MS 512,4 $(\text{M}+1)^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
8/9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,94-0,97 (m, 2H), 1,14-1,19 (m, 3H), 1,47 (s, 18H), 1,50-1,55 (m, 5H), 1,61-1,65 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,92-2,96 (m, 1H), 4,57-4,59 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 9,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 12,21 (br s, 1H). MS 528,3 ($M+1$) $^+$
8/10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,95-1,01 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,68-1,70 (m, 5H), 1,91-1,92 (m, 1H), 2,52-2,69 (m, 4H), 2,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,09-3,12 (m, 1H), 4,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). MS 514,3 ($M+1$) $^+$
8/11		MS 644,1,3 ($M+1$) $^+$
8/12		MS 662,0 ($M+1$) $^+$

Ví dụ 9



Bước 1: axit 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylic (**9a**)

Dung dịch của hợp chất **6c** (72 mg, 0,23 mmol) trong EtOH (2 mL) được bổ sung 4N NaOH (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được bay hơi và cặn được điều chỉnh pH < 2 với 4N HCl, được chiết với EA (3 lần) và lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối và được sấy qua Na₂SO₄. Sau khi lọc, phần lọc được bay hơi thu được hợp chất **9a** (60 mg, 87%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-cacbonyl clorua (9b)

Oxalyl diclorua (48 mg, 0,38 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất **9a** (57 mg, 0,19 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy trong 80 phút ở nhiệt độ trong phòng hỗn hợp được bay hơi thu được hợp chất **9b** (55 mg, 91%) là dầu màu vàng.

Bước 3: 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-2-carboxamit (9c)

Dung dịch của hợp chất **9b** (50 mg, 0,16 mmol) trong DCM (2,5 mL) được bổ sung TEA (33 mg, 0,32 mmol) và tetrahydro-2H-pyran-4-amin (20 mg, 0,19 mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm, được tôi với nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được tách và được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được bay hơi thu được hợp chất **9c** (51 mg, 85%) là chất rắn màu vàng.

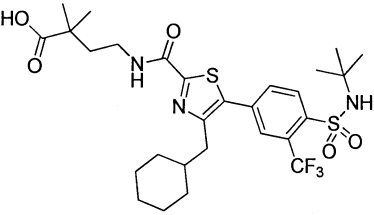
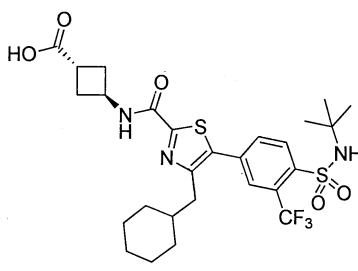
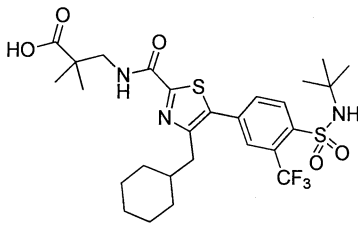
Bước 4: 5-(4-(N-(tert-Butyl)sulfamoyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-2-carboxamit (9)

Huyền phù của hợp chất **9c** (46 mg, 0,12 mmol), Na₂CO₃ (32 mg, 0,32 mmol), N-(tert-butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)benzensulfonamit (59 mg, 0,14 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg) trong DMF/H₂O (10:1, 10 mL) được gia nhiệt qua đêm dưới N₂ ở 90°C, được làm mát, được cô đặc và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua MgSO₄, được lọc, được bay hơi và được tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **9** (41 mg, 59%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ : 8,78 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,30 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,20 (dd, 1H, $J = 8,4$, $J = 1,6$ Hz), 7,95-7,98 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 2,68 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,71-1,80 (m, 5H), 1,52-1,55 (m, 5H), 1,19 (s, 9H), 1,03-1,16 (m, 3H), 0,76-0,84 (m, 2H). MS 488,2 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 9/1 đến 9/11

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ 9:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
9/1		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8,36 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,4$, $J = 1,8$ Hz), 7,39 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,75 (s, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 2,63 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,95-2,01 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 5H), 1,32 (s, 5H), 1,29 (s, 9H), 1,10-1,26 (m, 3H), 0,83-0,92 (m, 2H). MS 618,2 ($M+1$) ⁺
9/2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8,37 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J = 8,0$, $J = 1,6$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,78-4,84 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,21-3,24 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,11-1,26 (m, 3H), 0,84-0,93 (m, 2H). MS 602,2 ($M+1$) ⁺
9/3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,63 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,64 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,44-1,64 (m, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,09-1,25 (m, 3H),

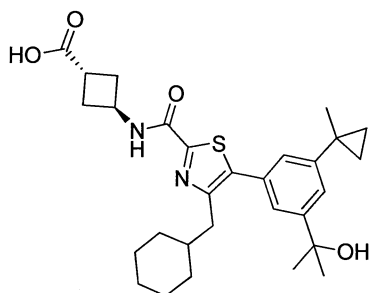
#

Cấu trúc

Dữ liệu phân tích

0,83-0,92 (m, 2H). MS 604,2 (M+1)⁺

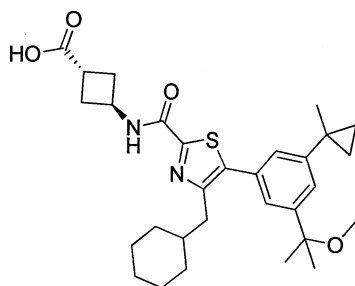
9/4



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 0,77-0,80 (m, 2H), 0,88-0,95 (m, 4H), 1,12-1,23 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,64-1,67 (m, 5H), 1,79-1,89 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 4H), 3,05-3,13 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 7,18 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

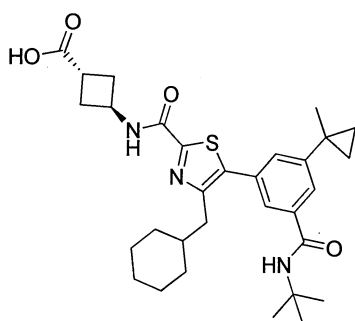
MS 511,3 (M+1)⁺

9/5

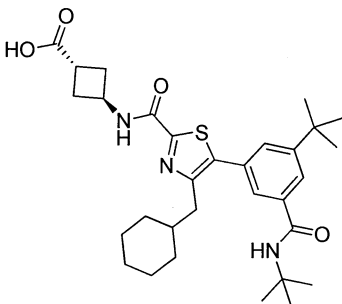
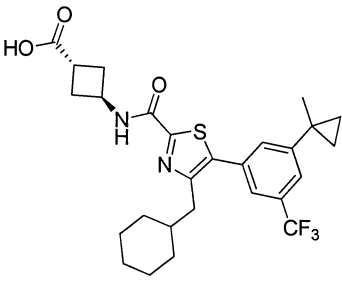
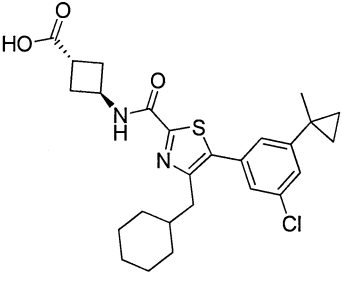


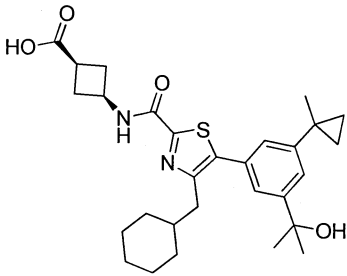
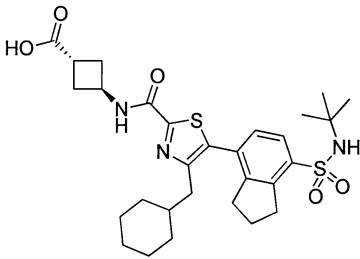
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,78-0,80 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 4H), 1,10-1,23 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,64-1,68 (m, 5H), 1,74-1,85 (m, 1H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,65 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80-2,84 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 4,77-4,87 (m, 1H), 7,16 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS 525,3 (M+1)⁺.

9/6

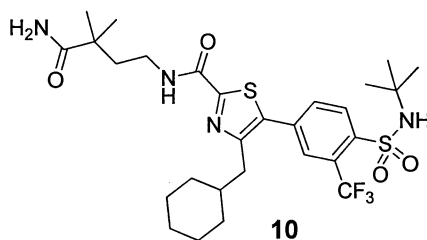


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,58 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,82-1,52 (m, 6H), 1,49 (m, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,27-1,12 (m, 3H), 0,93-0,88 (m, 6H). MS

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		552,3 (M+1) ⁺
9/7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,85 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,55-2,48 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,34-1,09 (m, 3H), 0,94-0,86 (m, 2H). MS 554,3 (M+1) ⁺
9/8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,50 (s, 1H), 7,43-7,44 (m, 3H), 4,78-4,84 (m, 1H), 3,19-3,23 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,50-2,56 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 5H), 1,46 (s, 3H), 1,11-1,28 (m, 3H), 0,85-0,94 (m, 6H). MS 521,2 (M+1) ⁺ .
9/9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,42 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 1,31-1,17 (m, 3H), 0,90-0,78 (m, 6H). MS 487,2 (M+1) ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
9/10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,77-0,80 (m, 2H), 0,83-0,93 (m, 4H), 1,12-1,25 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,64-1,66 (m, 5H), 1,69-1,83 (m, 1H), 2,46-2,53 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,95-3,02 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). MS 511,3 ($\text{M}+1$) $^+$
9/11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,76-0,84 (m, 2H), 1,06-1,20 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 1,55-1,62 (m, 5H), 1,76-1,80 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,51-2,58 (m, 4H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 574,3 [$\text{M}+1$] $^+$

Ví dụ 10



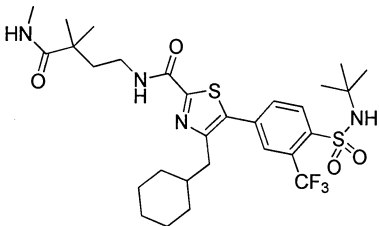
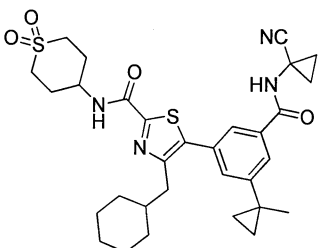
N-(4-Amin-3,3-dimethyl-4-oxobutyl)-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(cyclohexylmethyl)thiazol-2-carboxamit (**10**)

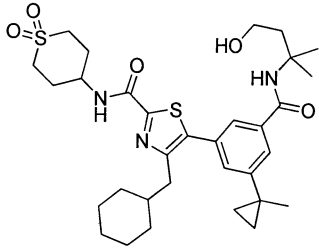
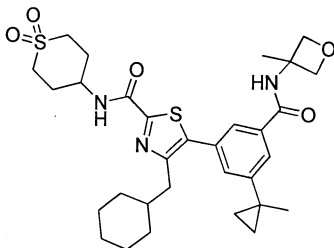
Dung dịch của hợp chất **9/1** (90 mg, 0,15 mmol) trong DMF khô (2 mL) được bổ sung HATU (86 mg, 0,23 mmol) và DIPEA (48 mg, 0,38 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 60 phút và sau đó, NH_4Cl (10 mg, 0,18 mmol) được bổ

sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, được tôi với nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được bay hơi và được tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **10** (17 mg, 19%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,71 (dd, 2H, $J = 8,0$, $J = 1,6$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,10 (br s, 1H), 5,28 (br s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,49-3,55 (m, 2H), 2,63 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,93-2,00 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,29 (m, 15H), 1,10-1,25 (m, 3H), 0,88-0,93 (m, 2 H). MS 617,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

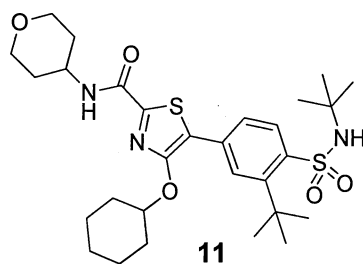
Ví dụ 10/1 đến 10/4

Các ví dụ sau đây được điều chế từ các axit tương ứng qua sự nối amit tương tự như được mô tả trong ví dụ **10**:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
10/1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,4$, $J = 1,6$ Hz), 7,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 2,78 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,63 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,92-1,96 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 1H), 1,50-1,67 (m, 5H), 1,28-1,10 (m, 18H), 0,86-0,93 (m, 2H). MS 631,3 ($\text{M}+1$) $^+$
10/2		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,83-0,92 (m, 6H), 1,09-1,27 (m, 3H), 1,36-1,41 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,62-1,79 (m, 8H), 2,32-2,47 (m, 4H), 2,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,14-3,18 (m, 4H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H). MS Found: 595,7 ($\text{M}+1$) $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
10/3		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,83-0,92 (m, 6H), 1,12-1,27 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,61-1,80 (m, 6H), 1,89-1,93 (m, 3H), 2,30-2,48 (m, 4H), 2,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,14-3,19 (m, 4H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,23-4,27 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H). MS 616,3 ($\text{M}+1$) $^+$
10/4		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,84-0,91 (m, 6H), 1,09-1,32 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,77 (s, 5H), 2,29-2,49 (m, 4H), 2,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,14-3,15 (m, 4H), 4,23-4,25 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,86 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (s, 1H). MS 600,3 ($\text{M}+1$) $^+$

Ví dụ 11

Bước 1: Xyclohexyl 2-bromoaxetat (**11a**)

Nếu xyclohexyl axetat xử lý với Br_2 trong MeOH, hợp chất **11a** có thể thu được.

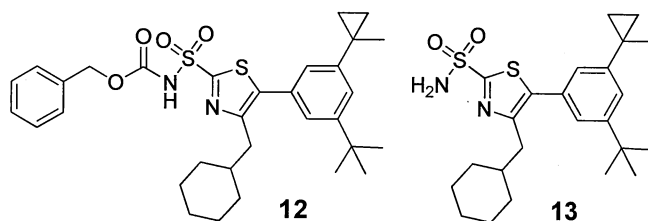
Bước 2: Etyl 4-(xyclohexyloxy)thiazol-2-carboxylat (**11b**)

Nếu Hợp chất **11a** xử lý với etyl 2-amin-2-thioxoaxetat trong etanol tương tự như được mô tả trong ví dụ 6, bước 2, hợp chất **11b** có thể thu được.

Bước 3: 5-(3-(*tert*-Butyl)-4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(xyclohexyloxy)-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)thiazol-2-carboxamit (**11**)

Nếu được xử lý với hợp chất **11b** tương tự như được mô tả trong ví dụ 6, bước 3 đến 6, hợp chất **11** có thể thu được.

Ví dụ 12



Bước 1: 4-(Xyclohexylmetyl)thiazol-2-amin (**12a**)

Dung dịch của 1-bromo-3-xyclohexylpropan-2-on (2,8 g, 12,8 mmol) và thiourea (1,07 g, 14,1 mmol) trong EtOH (20 mL) được cho ngược dòng trong 4 giờ, được cô đặc và được chia tách giữa DCM và NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất **12a** (1,1 g, 44%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-amin (**12b**)

Dung dịch của hợp chất **12a** (1,0 g, 5,1 mmol) trong MeCN (10 mL) được bổ sung NBS (1,1 g, 6,1 mmol) và dung dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với NaHCO₃ bão hòa và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất thô **12b** (1,14 g, 81%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: 2,5-Dibromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol (**12c**)

Dung dịch của hợp chất **12b** (1,14 g, 4,1 mmol) trong MeCN (15 mL) được bổ sung CuBr₂ (1,37 g, 6,1 mmol) và isoamyl nitrit (900 mg, 7,65 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, được cô đặc và được pha loãng với nước. Pha chứa nước được chiết với EA và lớp hữu cơ được rửa

liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **12c** (800 mg, 57%) là dầu màu đỏ nâu.

Bước 4: 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-sulfonamit (12d)

Dung dịch của hợp chất **12c** (3,1 g, 9,14 mmol), BnSH (1,7 g, 13,7 mmol) và K_2CO_3 (2,52 g, 18,3 mmol) trong DMF (30 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước (3 lần) và nước muối hai lần, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc thu được cặn. Cặn này được bổ sung CCl_4 (15 mL) và nước (1,5 mL) và dung dịch được khuấy trong 1 phút. Cl_2 được tạo bong bóng qua hệ thống trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách, được rửa với nước, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc thu được cặn. Cặn này được hòa tan trong THF (10 mL) và sau đó, 20% NH_4OH chứa nước (5 mL) được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được tách, được rửa với nước, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 2/1) thu được hợp chất **12d** (1,3 g, 42%) là chất rắn màu nâu.

Bước 5: Benzyl (5-bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-yl)sulfonylcarbamat (12e)

Dung dịch của hợp chất **12d** (550 mg, 2,0 mmol) và NEt_3 (404 mg, 7,0 mmol) và DIPEA (3,09 g, 4,0 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung Cbz-Cl (525 mg, 3,0 mmol) ở 0°C dưới nitơ và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được rót vào nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất **12e** (230 mg, 28%) là chất rắn màu vàng.

Bước 6: Benzyl (5-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxyclopropyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-yl)sulfonylcarbamat (12)

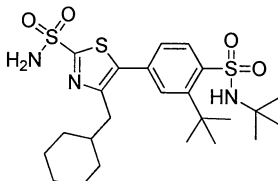
Dung dịch của hợp chất **12e** (400 mg, 0,98 mmol), hợp chất **P2** (458 mg, 1,46 mmol), K_2CO_3 (552 mg, 4,0 mmol) và $Pd(PPh_3)Cl_2$ (40 mg) trong hỗn hợp của EtOH (3 mL), toluen (6 mL) và nước (3 mL) được khuấy ở 90°C qua đêm dưới nitơ, được cô đặc, được rót vào nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 1/1) thu được hợp chất **12** (200 mg, 35%) là chất rắn màu trắng. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0,78-0,80 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 4H), 1,11-1,15 (m, 3H), 1,24-1,27 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,58-1,61 (m, 5H), 1,66-1,73 (m, 1H), 2,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 6H). MS 581,3 ($M+1$)⁺.

Bước 6: 5-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-metylxyclopropyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-sulfonamit (**13**)

Dung dịch của hợp chất **12** (130 mg, 0,22 mmol) và 10% Pd/C (50% ướt, 15 mg) trong MeOH (5 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới H_2 khí, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **13** (25 mg, 25%) là chất rắn màu trắng. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,33 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,21 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz), 5,56 (s, 2H), 2,66 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,13-1,22 (m, 3H), 0,76-0,96 (m, 6H). MS 447,1 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 13/1 đến 13/3

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ **12**:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
13/1		1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,40 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,68 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 14H), 1,34 (s, 9H), 1,13-1,26 (m, 3H), 0,81-0,92 (m, 2 H). MS 528,2

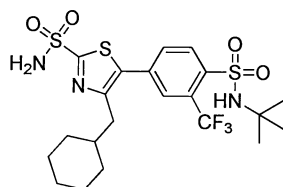
#

Cấu trúc

Dữ liệu phân tích

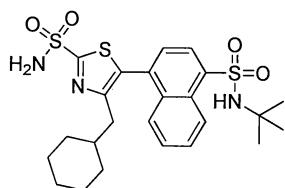
 $(M+1)^+$

13/2



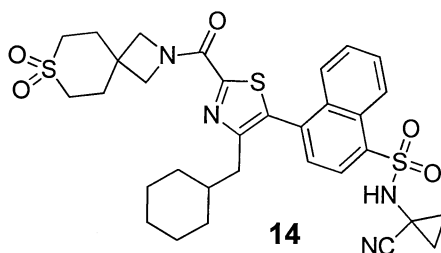
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,86-0,92 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 3H), 1,18-1,29 (m, 10H), 1,64-1,67 (m, 5H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 540,2 ($M+1$) $^+$

13/3



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,62-0,66 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,44-1,55 (m, 6H), 2,38 (br s, 2H), 4,68 (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS 522,2 [$M+1$] $^+$

Ví dụ 14



Bước 1: Benzyl(naphtalen-1-yl)sulfan (**14a**)

Huyền phù của naphtalen-1-thiol (40 g, 0,25 mol) và K_2CO_3 (138 g, 1,00 mol) trong DMF (150 mL) được bổ sung BnBr (85,5 g, 0,50 mol) và huyền phù được khuấy ở 45°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được lọc và phân lọc được rửa với EA. Pha hữu cơ hóa hợp được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất **14a** (59 g, 94%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: Benzyl(4-bromonaphtalen-1-yl)sulfan (**14b**)

Dung dịch của hợp chất **14a** (59 g, 236 mmol) trong CCl₄ (500 mL) được bổ sung NBS (160 g, 1,00 mol) ở -78°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, được tôi với nước và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE) thu được hợp chất thô **14b** (18 g, 23%) là chất rắn màu đỏ nhạt.

Bước 3: Ethyl 5-(4-(benzylthio)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (**14c**)

Dung dịch của hợp chất **14b** (2,34 g, 7,10 mmol), ethyl 4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (1,80 g, 7,10 mmol), KOAc (1,39 g, 14,2 mmol), PPh₃ (2,05 g, 7,80 mmol) và Pd(OAc)₂ (160 mg, 0,71 mmol) trong dung dịch của DMF (30 mL) được gia nhiệt ở 110°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với EA và nước. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **14c** (1,40 g, 39%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Ethyl 5-(4-(closulfonyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (**14d**)

Dung dịch đá lạnh của hợp chất **14c** (1,40 g, 2,79 mmol) trong AcOH (15 mL) được bổ sung dung dịch của Cl₂ trong AcOH (~1M, 10 mL, 10 mmol) và dung dịch được cho gia nhiệt ở nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm, được tôi với nước và được chiết hai lần với Et₂O. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **14d** (550 mg, 41%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 5: Ethyl 5-(4-(N-(1-cyanoxyclopropyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (**14e**)

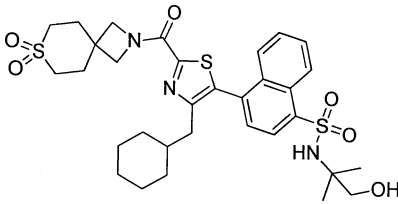
Dung dịch của hợp chất **14d** (150 mg, 0,314 mmol) và DIEA (129 mg, 1,00 mmol) trong DCM khô (2 mL) được bổ sung 1-aminxyclopropanacarbonitril (33 mg, 0,40 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này qua đêm, được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 6/1) thu được hợp chất **14e** (101 mg, 61%) là chất rắn màu trắng.

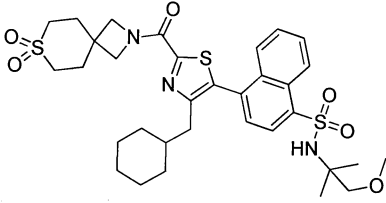
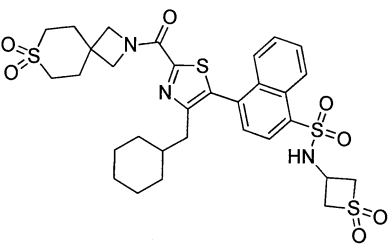
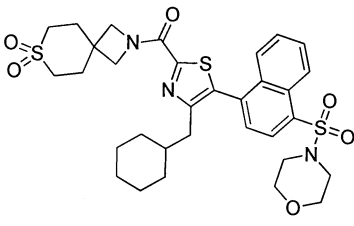
Bước 6: *N*-(1-Cyanoxyclopropyl)-4-(4-(xyclohexylmetyl)-2-(7,7-dioxido-7-thia-2-azaspiro[3,5]nonan-2-cacbonyl)thiazol-5-yl)naphtalen-1-sulfonamit (**14**)

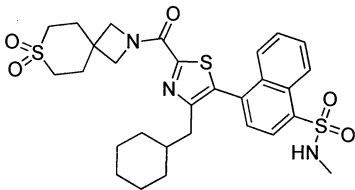
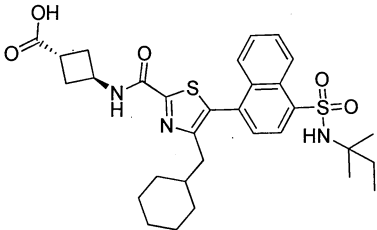
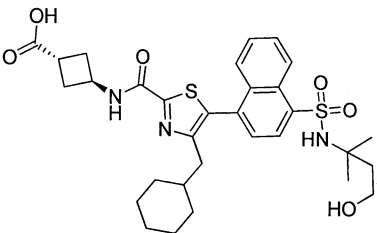
Hợp chất **14e** được xá phòng hóa và sau đó, được nối với amin 7-thia-2-aza-spiro[3,5] nonan 7,7-dioxit thích hợp, thu được hợp chất **14** (27%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,68-0,74 (m, 2H), 0,98-1,21 (m, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,48-1,56 (m, 6H), 2,34-2,36 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 3,08 (br s, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 653,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 14/1 đến 14/7

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ **14**:

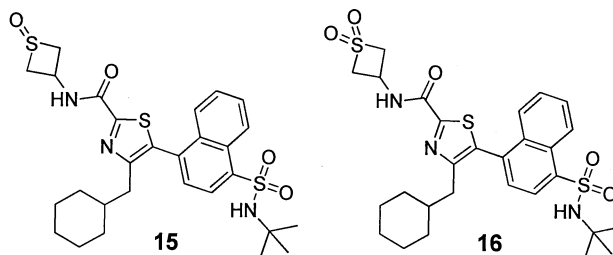
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
14/1		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,59-0,74 (m, 2H), 0,97-1,07 (m, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,38 (s, 2H), 1,53-1,68 (m, 6H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 4H), 3,07-3,09 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,7 Hz, 1H). MS 660,2 (M+1) ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
14/2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,68-0,71 (m, 2H), 1,03-1,10 (m, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,26 (s, 2H), 1,51-1,52 (m, 3H), 1,55-1,58 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,06-3,10 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H). MS 674,2 ($\text{M}+1$) ⁺
14/3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,68-0,71 (m, 2H), 1,03-1,10 (m, 3H), 1,13 (s, 2H), 1,51-1,52 (m, 3H), 1,58-1,71 (m, 1H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,22-4,36 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,68-5,72 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 2H), 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 692,2 ($\text{M}+1$) ⁺
14/4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,67-0,72 (m, 2H), 1,05-1,08 (m, 3H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 4H), 2,35-2,37 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 4H), 3,23-3,26 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		MS 658,2 (M+1) ⁺
14/5		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,67-0,72 (m, 2H), 1,05-1,08 (m, 3H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 4H), 2,35-2,37 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 4H), 2,68-2,70 (m, 3H), 3,06-3,09 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 2H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 602,2 (M+1) ⁺
14/6		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,57-0,69 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95-1,09 (m, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,47-1,73 (m, 8H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS 598,3 (M+1) ⁺
14/7		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,59-0,70 (m, 2H), 1,00-1,13 (m, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,48-1,57 (m, 5H), 1,71-1,75 (m, 3H), 2,35 (br s, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,82-4,89 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 7,68-7,73 (m, 2H), 8,35 (d, J =

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		7,5 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 614,3 (M+1) ⁺

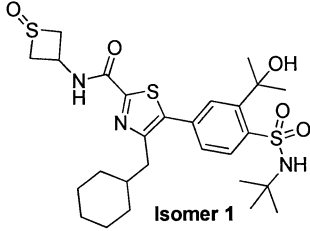
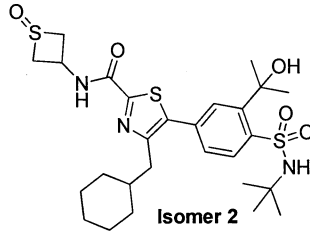
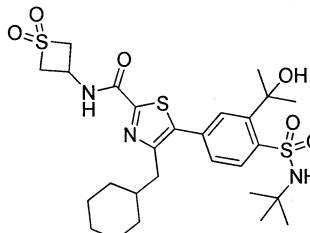
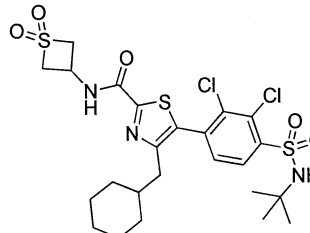
Ví dụ 15 và Ví dụ 16

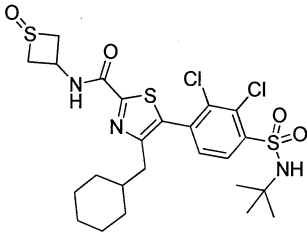
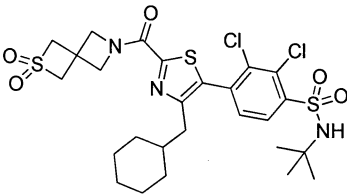
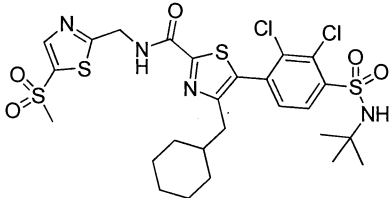


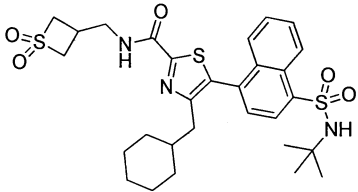
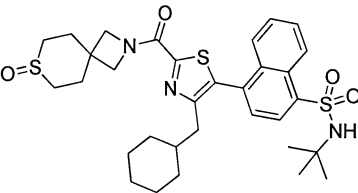
Dung dịch của hợp chất **6/14** (250 mg, 0,45 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung *m*-CPBA (102 mg, 0,50 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được tôi với Na₂SO₃ chứa nước và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **15** (35 mg, 14%) là chất rắn màu trắng và hợp chất **16** (33 mg, 12%) là chất rắn màu trắng. Đối với hợp chất **15**: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,64-0,68 (m, 2H), 0,92-1,18 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 7H), 2,36 (br s, 2H), 3,40 (td, J = 3,0 Hz, 9,6 Hz, 2H), 4,23 (td, J = 3,0 Hz, 7,8 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,65-7,74 (m, 3H), 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 574,2 [M+1]⁺. Đối với hợp chất **16**: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,62-0,66 (m, 2H), 0,88-1,14 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,46-1,52 (m, 7H), 2,34 (br s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,61-4,70 (m, 4H), 4,91-4,93 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 590,2 [M+1]⁺.

Ví dụ 15/1 đến 15/9

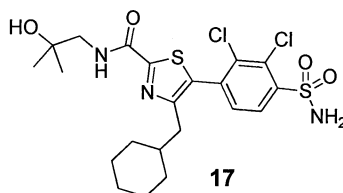
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ **15**:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
15/1	 Isomer 1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,82-0,86 (m, 2H), 1,12-1,20 (m, 3H), 1,27 (s, 10H), 1,58-1,67 (m, 5H), 1,70 (s, 6H), 1,73-1,77 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,54-3,62 (m, 2H), 4,38-4,39 (m, 1H), 5,33-5,35 (m, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). MS 582,2 ($\text{M}+1$) ⁺
15/2	 Isomer 2	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,85-0,89 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,58-1,64 (m, 5H), 1,70 (s, 6H), 1,75-1,81 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 6,25-6,26 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,23-8,26 (m, 1H). MS 582,2 ($\text{M}+1$) ⁺
15/3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,84-0,87 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 3H), 1,27 (s, 12H), 1,59-1,64 (m, 5H), 1,70 (s, 6H), 1,74-1,80 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,88-4,90 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). MS 598,2 ($\text{M}+1$) ⁺
15/4		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,65-0,83 (m, 2H), 1,04-1,25 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,53-1,55 (m, 4H), 1,71-1,77 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,59-4,69

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		(m, 2H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 608,1 (M+1) ⁺
15/5		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,76-0,83 (m, 2H), 1,06-1,26 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,54- 1,63 (m, 4H), 1,71-1,76 (m, 1H), 2,23-2,27 (m, 2H), 2,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 592,1 (M+1) ⁺
15/6		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,77-0,83 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,53- 1,77 (m, 5H), 2,40 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,43 (s, 4H), 4,48 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H). MS 634,1 (M+1) ⁺
15/7		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,75-0,79 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,52- 1,63 (m, 6H), 2,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 5,00 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H). MS 679,1 [M+1] ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
15/8		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,63-0,71 (m, 2H), 1,00-1,13 (m, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,48-1,58 (m, 5H), 2,34 (br s, 1H), 3,02-3,07 (m, 1H), 3,80 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 4,24-4,32 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 604,2 $[\text{M}+1]^+$
15/9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,68 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02-4,01 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 6H), 1,22 (s, 9H), 1,19-1,03 (m, 3H), 0,74-0,65 (m, 2H). MS 628,2 $(\text{M}+1)^+$

Ví dụ 17



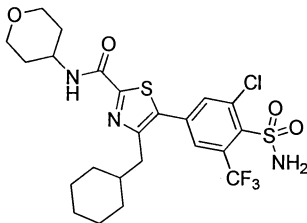
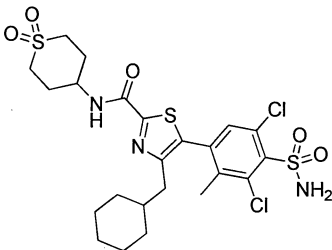
4-(Xyclohexylmetyl)-5-(2,3-diclo-4-sulfamoylphenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)thiazol-2-carboxamit (**17**)

Dung dịch của hợp chất **6/29** (260 mg, 0,45 mmol) trong TFA (2 mL) được khuấy trong 2 giờ ở 55°C, được cô đặc, được pha loãng với EA, được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **17** (90 mg, 39%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-}$

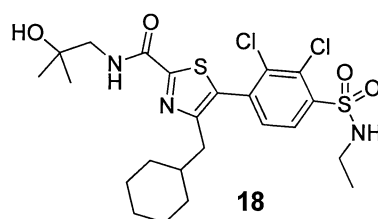
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,71-0,83 (m, 2H), 1,04-1,30 (m, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,55-1,80 (m, 8H), 2,00 (s, 1H), 2,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 520,1 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 17/1 đến 17/2

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ 17:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
17/1		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86-0,97 (m, 2H), 1,13-1,30 (m, 3H), 1,57-1,82 (m, 7H), 1,84-1,87 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 4,01-4,06 (m, 2H), 4,13-4,22 (m, 1H), 5,51-5,53 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H). MS 566,1 ($M+1$) ⁺
17/2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,74-0,86 (m, 2H), 1,13-1,25 (m, 3H), 1,53-1,74 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,35-2,47 (m, 6H), 3,15-3,17 (m, 4H), 4,24-4,28 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 7,22 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H). MS 594,1 ($M+1$) ⁺

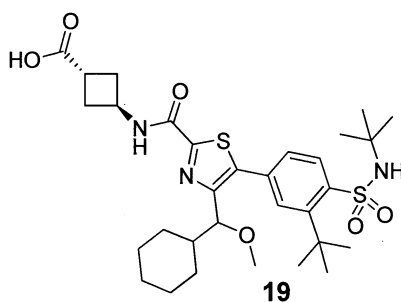
Ví dụ 18



4-(Xyclohexylmetyl)-5-(2,3-diclo-4-(*N*-etyl sulfamoyl)phenyl)-*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)thiazol-2-carboxamit (**18**)

Dung dịch của hợp chất **17** (40 mg, 0,07 mmol) và CH₃CHO chứa nước (0,5 mL) trong MeOH (5 mL) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, NaBH₃CN (50 mg, 0,7 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với DCM, được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **18** (26 mg, 62%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,74-0,84 (m, 2H), 1,06-1,20 (m, 5H), 1,26 (s, 6H), 1,56-1,60 (m, 4H), 1,77 (br s, 1H), 2,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H). MS 548,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 19



Bước 1: 2-Xyclohexyl-2-metoxixit axetic (**19a**)

Dung dịch của NaH (21,4 g, 357 mmol) trong THF khô (360 mL) được bổ sung xyclohexancarbaldehyt (20 g, 179 mmol) và CHCl₃ (42,6 g, 536 mmol) ở 0°C dưới N₂ và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch của NaOH (50 g, 1,25 mol) trong MeOH (214 mL) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở 65°C trong 3 giờ, được tôi với nước và được chiết với Et₂O. Lớp chứa nước được điều chỉnh pH đến 1 với HCl cô đặc và được chiết hai lần với Et₂O. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất thô **19a** (12,9 g, 42%) là dầu màu nâu.

Bước 2: 2-Xyclohexyl-*N*,2-dimetoxi-*N*-metylaxetamit (**19b**)

Dung dịch của hợp chất thô **19a** (12,9 g, 75,0 mmol) trong DMF khô (300 mL) được làm mát với bể nước đá và HATU (28,5 g, 75,0 mmol) được bổ sung. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, DIEA (29,0 g, 225 mmol) và *N,O*-dimethylhydroxylamin hydroclorua (8,80 g, 90 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được tôi với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước (3 lần) và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CCl (PE/EA = 9/1) thu được hợp chất **19b** (8,4 g, 52%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: 1-Xyclohexyl-1-metoxypentan-2-on (**19c**)

Dung dịch của hợp chất **19b** (8,40 g, 39,1 mmol) trong THF khô (100 mL) được bổ sung MeMgBr (3M trong Et₂O, 30 mL, 90 mol) dưới nước đá lạnh và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được tôi cẩn thận với NH₄Cl bão hòa chứa nước. Pha hữu cơ được tách và được cô đặc, được pha loãng với EA, được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 40/1) thu được hợp chất **19c** (6,1 g, 92%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: 3-Bromo-1-xyclohexyl-1-metoxypentan-2-on (**19d**)

Dung dịch làm mát bằng nước đá của hợp chất **19c** (6,1 g, 35,9 mmol) trong MeOH (60 mL) được bổ sung Br₂ (5,74 g, 35,9 mmol) trong một phần và nhiệt độ phản ứng được giữ dưới 15°C cho đến khi màu đỏ của dung dịch chuyển thành không màu. H₂O được bổ sung và dung dịch được chiết với trong Et₂O (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với 10% K₂CO₃ chứa nước (3 lần), được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **19d** (8,5 g, 95%) chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5: Etyl 4-(xyclohexyl(metoxymetyl)thiazol-2-carboxylat (**19e**)

Dung dịch của hợp chất **19d** (8,5 g, 34,1 mmol) và etylthioxamat (5,05 g, 38,0 mmol) trong EtOH (100 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 6 giờ và sau đó,

được làm mát tới 0°C. Dung dịch thu được được pha loãng với nước và EA và sau đó, được trung hòa tới pH = 7 sử dụng NH₄OH. Lớp chứa nước được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 40/1) thu được hợp chất **19e** (5,4 g, 56%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 6: Ethyl 5-(3-(*tert*-butyl)-4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(xyclohexyl(metoxymethyl)thiazol-2-carboxylat (**19f**)

Dung dịch của hợp chất **19e** (2,2 g, 7,78 mmol), 4-bromo-*N*,2-di-*tert*-butylbenzensulfonamit (3,24 g, 9,32 mmol), Pd(OAc)₂ (200 mg) và PPh₃ (2,24 g, 8,54 mmol) trong DMF (80 mL) được tạo bong bóng với N₂ trong 5 phút và sau đó, được khuấy ở 170°C trong 3 giờ và sau đó, 130°C qua đêm, được làm mát, được pha loãng với nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) và sau đó, HPLC điều chế thu được hợp chất **19f** (280 mg, 6,5%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 7: Kali 5-(3-(*tert*-butyl)-4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(xyclohexyl(metoxymethyl)thiazol-2-carboxylat (**19g**)

Dung dịch của hợp chất **19f** (280 mg, 0,51 mmol) và KOH (84 mg, 1,50 mmol) trong MeOH (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được cô đặc thu được hợp chất thô **19g** (350 mg) là chất rắn màu trắng.

Bước 8: *trans*-Metyl 3-(5-(3-(*tert*-butyl)-4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(xyclohexyl(metoxymethyl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutanecarboxylat (**19h**)

Dung dịch của hợp chất **19g** (250 mg, 0,364 mmol), *trans* metyl 3-aminxyclobutanecarboxylat hydroclorua (93 mg, 0,56 mmol), DIEA (867 mg, 6,72 mmol) và HATU (213 mg, 0,56 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước (3 lần) và nước muối liên tiếp,

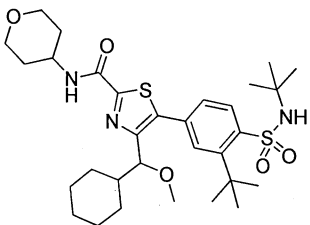
được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 6/1) thu được hợp chất **19h** (91 mg, 39%) là chất rắn màu vàng.

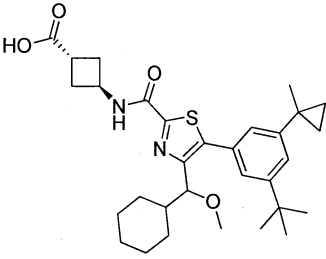
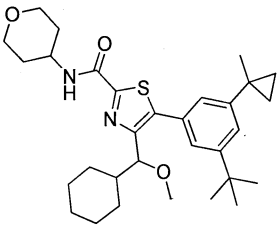
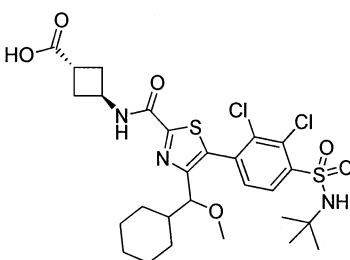
Bước 9: Axit *trans*-3-(5-(3-(*tert*-Butyl)-4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(xyclohexyl(metoxymetyl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (**19**)

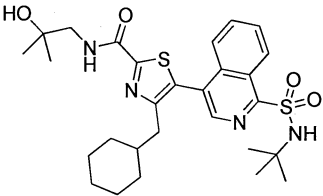
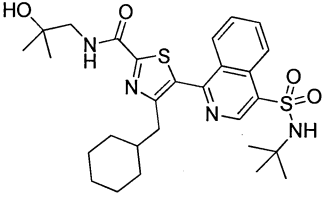
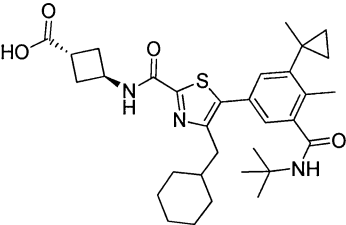
Dung dịch của hợp chất **19h** (91 mg, 0,14 mmol) trong hỗn hợp của THF/MeOH/nước (2 mL/2 mL/1 mL) được bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11 mg, 0,26 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được pha loãng với nước và được chiết với EA. Lớp chứa nước được điều chỉnh với 1N HCl đến pH = 2 và sau đó, được chiết với DCM. Pha hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **19** (45 mg, 52%) là chất rắn màu trắng. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-1,02 (m, 2H), 1,10-1,31 (m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 11H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,47-2,55 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,78-4,84 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). MS 620,2 $[\text{M}+1]^+$.

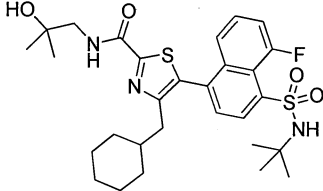
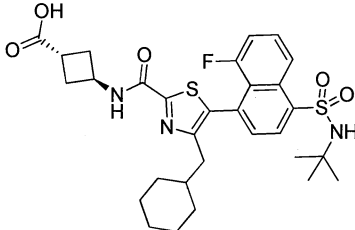
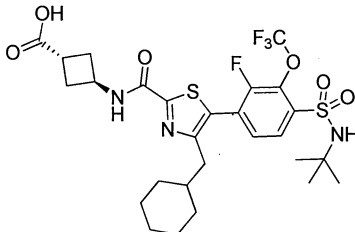
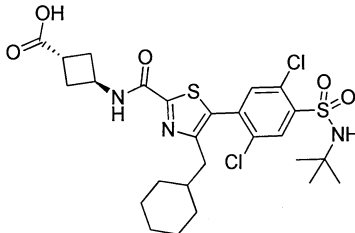
Ví dụ 19/1 đến 19/14

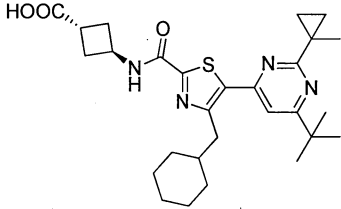
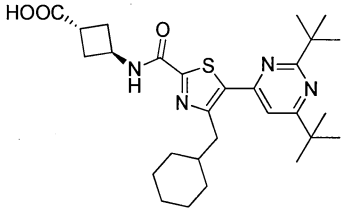
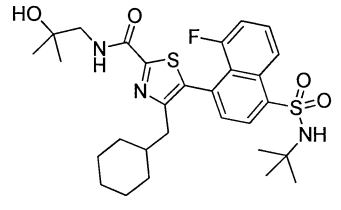
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ **19**:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
19/1		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-1,01 (m, 2H), 1,10-1,31 (m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,62 (s, 9H), 1,65-1,78 (m, 5H), 1,92-2,02 (m, 3H), 2,18 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,53 (td, $J = 11,6$ Hz, 2,0 Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 4,08-4,20 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,69

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		(d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 606,3 [M+1] ⁺
19/2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,75-0,79 (m, 2H), 0,80-0,85 (m, 2H), 1,00-1,29 (m, 6H), 1,34 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,54-1,78 (m, 3H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 2H), 2,76-2,84 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 7,05-7,06 (m, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 539,3 [M+1] ⁺
19/3		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,75-0,79 (m, 2H), 0,80-0,85 (m, 2H), 1,00-1,29 (m, 5H), 1,33 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,60-1,76 (m, 5H), 1,93-2,03 (m, 3H), 2,15-2,21 (m, 3H), 2,21 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,01-4,04 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H). MS 525,3 [M+1] ⁺
19/4		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,75-0,78 (m, 2H), 0,91-0,96 (m, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,62-1,91 (m, 5H), 2,13 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,79-4,82

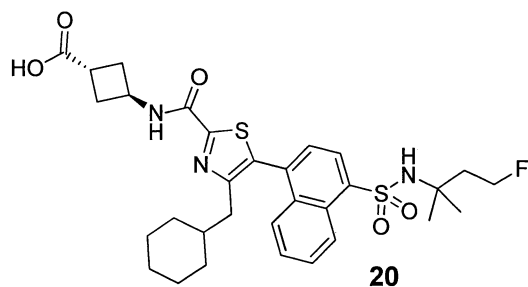
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
19/5		(m, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 632,1 [M+1] ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,65-0,73 (m, 2H), 1,00-1,14 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,48-1,63 (m, 3H), 1,70-1,75 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 7,68-7,81 (m, 4H), 8,46 (s, 1H), 9,06-9,10 (m, 1H). MS 559,2 [M+1] ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,60-0,65 (m, 2H), 1,00-1,14 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,35 (s, 6H), 1,49-1,59 (m, 3H), 2,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H). MS 559,3 [M+1] ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 5,58 (s, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,47-2,53 (m, 5H), 1,66-1,82 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,86-0,90 (m, 2H), 0,78 (s, 4H). MS 566,3 (M+1) ⁺
19/6		
19/7		

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
19/8		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,46-0,53 (m, 2H), 0,85-0,96 (m, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,27-1,33 (m, 9H), 1,47-1,74 (m, 6H), 2,26-2,36 (m, 3H), 3,52 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39-7,59 (m, 4H), 7,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H). MS 576,2 $[\text{M}+1]^+$
19/9		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,62-0,71 (m, 2H), 0,90-1,19 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 1,53-1,54 (m, 4H), 1,61-1,70 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 8,34-8,38 (m, 1H), 8,75-8,79 (m, 1H). MS 602,2 $[\text{M}+1]^+$
19/10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,74-0,82 (m, 2H), 1,07-1,19 (m, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,53-1,60 (m, 5H), 1,73-1,78 (m, 1H), 2,47-2,66 (m, 6H), 3,04-3,10 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0$ Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). MS 634,2 $[\text{M}-1]^-$
19/11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,78-0,87 (m, 2H), 1,10-1,26 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,59-1,62 (m, 5H), 1,77-1,81 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 4H), 2,2,63-2,69 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,24 (s, 1H). MS 600,2 $[\text{M}-1]^-$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
19/12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,48 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,24 (s, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 3,19-3,18 (m, 1H), 3,07 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,29-1,05 (m, 5H), 0,90-0,88 (m, 2H). MS 511,3 ($\text{M}+1$) $^+$
19/13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,51 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (s, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,11 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,06 (m, 5H). MS 513,3 ($\text{M}+1$) $^+$
19/14		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,62-0,71 (m, 2H), 0,90-1,19 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 1,47-1,57 (m, 4H), 1,61-1,70 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,42-2,60 (m, 3H), 2,80-2,89 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,34-8,38 (m, 1H), 8,76-8,80 (m, 1H). MS 576,3 [$\text{M}+1$] $^+$

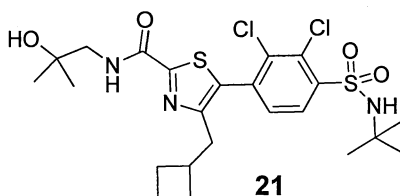
Ví dụ 20

axit *trans*-3-(4-(Xyclohexylmetyl)-5-(4-(*N*-(4-flo-2-metylbutan-2-yl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (**20**)



Dung dịch của hợp chất **14/7** (200 mg, 0,33 mmol) trong DCM (6 mL) được bổ sung DAST (161 mg, 1,00 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rửa với nước và được chiết với CH₂Cl₂. Lóp hữu cơ được sấy với MgSO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/MeOH = 10/1) thu được hợp chất **20** (170 mg, 84%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,58-0,69 (m, 2H), 0,95-1,13 (m, 3H), 1,23-1,25 (m, 6H), 1,48-1,72 (m, 6H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,34 (br s, 2H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 1H), 4,45-6,64 (m, 2H), 4,82-4,90 (m, 1H), 5,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 9,3 Hz, 1H). MS 616,3 (M+1)⁺.

Ví dụ 21



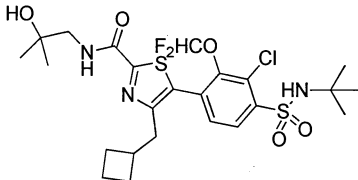
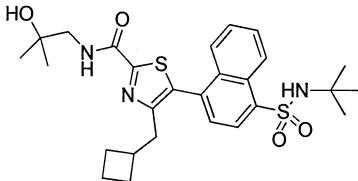
5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-2,3-diclophenyl)-4-(xyclobutylmetyl)-*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)thiazol-2-carboxamit (**21**)

Dung dịch của 4-(xyclobutylmetyl)-*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)thiazol-2-carboxamit (27 mg, 0,1 mmol, được điều chế sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trên đây), 4-bromo-*N*-(*tert*-butyl)-2,3-diclobenzensulfonamit (36 mg, 0,1 mmol), K₂CO₃ (21 mg, 0,15 mmol), Pd(OAc)₂ (1 mg, 2 μmol), PCy₃·HBF₄ (2 mg, 4 μmol) và PivOH (4 mg, 0,03 mmol) trong dung dịch của DMA (2 mL) được gia nhiệt dưới argon ở 100°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được chia tách giữa EA và nước, và các lớp được tách. Pha hữu cơ

được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **21** là chất rắn màu trắng (33 mg, 64%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,06 (s, 1H), 3,50 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,63 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,30 (s, 9H). MS 548,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

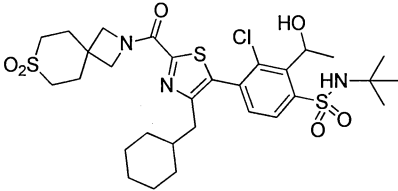
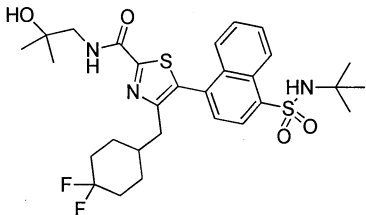
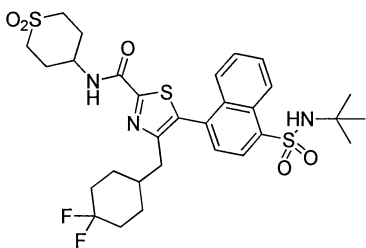
Ví dụ 21/1 đến 21/25

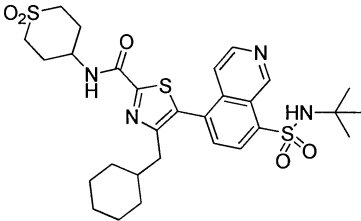
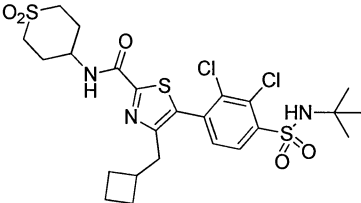
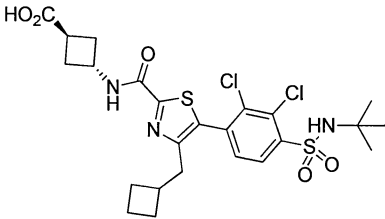
Các ví dụ sau đây được điều chế theo ví dụ **21**.

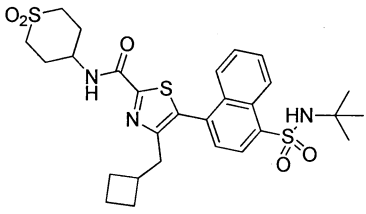
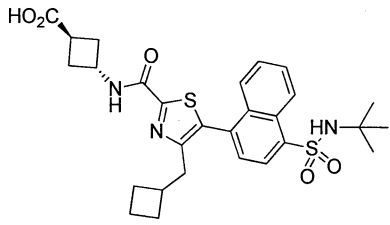
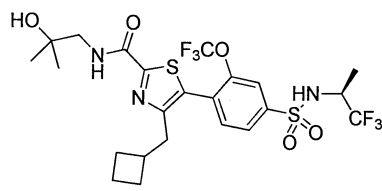
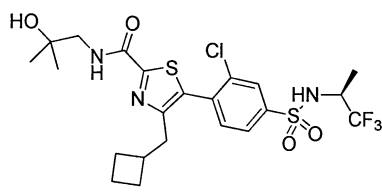
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
21/1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,50-6,13 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,49 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,73-2,65 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,85-1,52 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,27 (s, 9H). MS 579,6 ($\text{M}+1$) $^+$
21/2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,69 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,72 (t, 3H, $J = 8,0$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,66 (s, 1H), 3,53 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,61-2,56 (m, 3H), 1,90-1,42 (m, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,23 (s, 9H). MS 529,7 ($\text{M}+1$) $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
21/3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,48-6,11 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,84 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 4H), 1,78-1,53 (m, 6H), 1,27-0,76 (m, 14H). MS 634,2 ($\text{M}+1$) $^+$
21/4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,50-6,13 (m, 1H), 3,51 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,51-2,49 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,29 (s, 9H), 1,27-1,06 (m, 3H), 0,83-0,77 (m, 2H). MS 608,2 ($\text{M}+1$) $^+$
21/5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,85 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,62-1,41 (m, 5H), 1,31-1,15 (m, 12H), 0,75 (m, 2H). MS 602,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
21/6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,44 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,31-1,04 (m, 12H), 0,71 (m, 2H). MS 568,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
21/7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,25 (s, 1H), 9,19 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,95 (m, 3H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,58 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 5H), 1,12-1,00 (m, 12H), 0,70 (m, 2H). MS 618,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
21/8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,23 (m, 1H), 7,98-7,82 (m, 4H), 4,72 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 5H), 1,20-1,01 (m, 18H), 0,73 (m, 2H). MS 592,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
21/9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,70 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,73 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,56 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,43 (m, 1H),

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
21/10		3,32 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,48 (m, 7H), 1,07 (m, 3H), 0,69 (m, 2H). MS 672,2 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,69 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,43 (m, 6H), 1,72 (m, 3H), 1,46 (m, 6H), 1,31(s, 9H), 1,11 (m, 3H), 1,82 (m, 2H). MS 672,2 (M+H)⁺
21/11		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,66 (m, 4H), 4,74 (s, 1H), 3,32 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 1,81-1,54 (m, 7H), 1,15 (s, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,91-0,82 (m, 2H). MS 594,3 (M+1)⁺
21/12		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (d, J = 8Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,66 (m, 4H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,13 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,40-2,23 (m, 4H), 2,12 (d, J = 11,6 Hz,

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
21/13		2H), 1,80-1,53 (m, 7H), 1,07 (s, 9H), 0,85-0,82 (m, 2H). MS 654,3 (M+1)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,19 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 6H), 1,73 (m, 1H), 1,54 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 1,06 (m, 3H), 0,68 (m, 2H). MS 619,3 (M+1)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,97 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,21 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,16 (s, 9H). MS 608,2 (M+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,25 (s, 1H), 9,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,57 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,44 (m, 2H),
21/14		
21/15		

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		1,16 (s, 9H). MS 574,1 (M+H) ⁺
21/16		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,74 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,09 (s, 9H). MS 590,2 (M+H) ⁺
21/17		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,45 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,09 (s, 9H). MS 556,2 (M+H) ⁺
21/18		MS 604,1 (M+H) ⁺
21/19		MS 554,1 (M+H) ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
21/20		MS 588,1 (M+H) ⁺
21/21		MS 586,1 (M+H) ⁺
21/22		MS 570,1 (M+H) ⁺
21/23		MS 634,1 (M+H) ⁺
21/24		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,24 (m, 1H), 7,99-7,82 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,18-1,09 (m, 16H). MS 564,1 (M+H) ⁺
21/25		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,23 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,13 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,74 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS 578,1

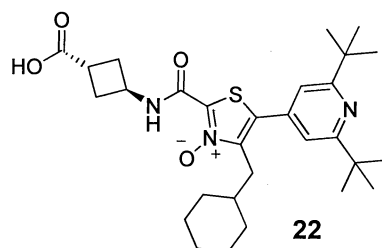
#

Cấu trúc

Dữ liệu phân tích

 $(M+H)^+$

Ví dụ 22



Bước 1: 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(2,6-di-*tert*-butylpyridin-4-yl)-2-(((*trans*)-3-(metoxycacbonyl)-xyclobutyl)carbamoyl)thiazol 3-oxit (**22a**)

Dung dịch của (*trans*)-metyl 3-(4-(xyclohexylmetyl)-5-(2,6-di-*tert*-butylpyridin-4-yl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylat (60 mg, 0,11 mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung *m*-CPBA (35 mg, 0,17 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rửa liên tiếp với NaHCO₃ bão hòa và NaS₂O₃ bão hòa chứa nước, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất **22a** (38 mg, 62%) là chất rắn màu vàng nhạt.

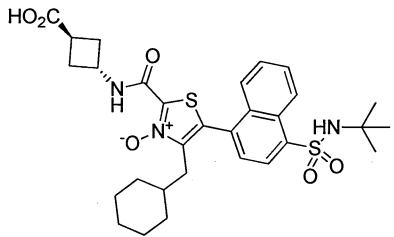
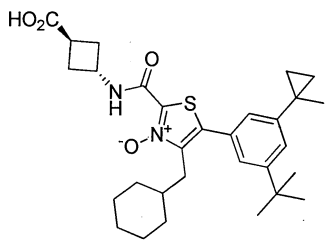
Bước 2: 2-(((*trans*)-3-Carboxyxyclobutyl)carbamoyl)-4-(xyclohexylmetyl)-5-(2,6-di-*tert*-butyl-pyridin-4-yl)thiazol 3-oxit (**22**)

Dung dịch của hợp chất **22a** (36 mg, 0,066 mmol) và LiOH·H₂O (6 mg, 0,1 mmol) trong hỗn hợp của MeOH (2 mL) và H₂O (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được pha loãng với HCl chứa nước để điều chỉnh pH đến 5 và được chiết với EA. Lốp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/MeOH = 10/1) thu được hợp chất **22** (22 mg, 63%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,83-0,89 (m, 2H), 1,04-1,06 (m, 3H), 1,35 (s, 18H), 1,52-1,55 (m, 5H), 1,75-1,78 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 2,50-2,53 (m, 2H), 2,76 (d,

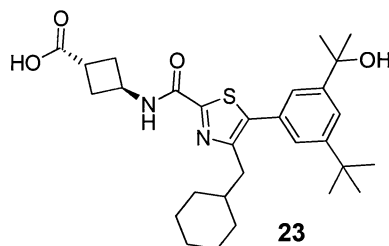
$J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 2,98-3,01 (m, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 10,56 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 12,32 (s, 1H). MS 528,3 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 22/1 đến 22/2

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự theo ví dụ 22.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
22/1		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 0,44-0,51 (m, 2H), 0,81-0,92 (m, 6H), 1,06 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,22-1,28 (m, 1H), 1,38-1,40 (m, 5H), 1,55-1,60 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 7,69 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H), 10,68 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 12,34 (m, 1H). MS 600,3 ($M+1$) ⁺
22/2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ : 0,79-0,95 (m, 6H), 1,11-1,26 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,89-1,91 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 4H), 3,17-3,23 (m, 1H), 4,80-4,88 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 10,76 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 1H). MS 525,3 ($M+1$) ⁺

Ví dụ 23



Bước 1: (*trans*)-Metyl 3-(5-(3-axetyl-5-(*tert*-butyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylat (**23a**)

Hỗn hợp của (*trans*)-metyl 3-(5-bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylat (415 mg, 1,00 mmol), 1-(3-(*tert*-butyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etanon (362 mg, 1,20 mmol) và K_2CO_3 (500 mg, 3,62 mmol) trong DMF khô (10 mL) được thổi với N_2 trong 10 phút. $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) được bổ sung và khử khí với N_2 trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 14 giờ dưới N_2 , làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **23a** (465 mg, 91%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: (*trans*)-Metyl 3-(5-(3-(*tert*-butyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-4-(xyclohexyl-metyl)-thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylat (**23b**)

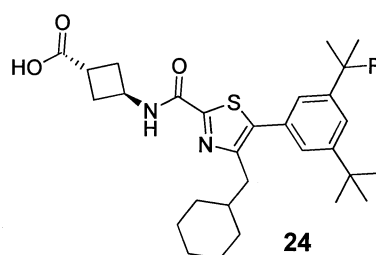
Dung dịch của hợp chất **23a** (465 mg, 0,91 mmol) trong THF khô (10 mL) được bổ sung $MeMgBr$ (3M trong Et_2O , 0,30 mL, 0,90 mmol) ở 0°C dưới N_2 và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, được tôi với NH_4Cl bão hòa và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **23b** (240 mg, 50%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: axit (*trans*)-3-(5-(3-(*tert*-Butyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)-thia-zole-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (**23**)

Dung dịch của hợp chất **23b** (50 mg, 0,095 mmol) trong hỗn hợp của THF (4 mL) và nước (1 mL) được bổ sung $LiOH \cdot H_2O$ (40 mg, 0,95 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pH-điều chỉnh pH =

5~6 với 1N HCl và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **23** (20 mg, 41%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,89-0,96 (m, 2H), 1,12-1,32 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 1,56-1,66 (m, 5H), 1,82-1,88 (m, 1H), 2,51-2,71 (m, 6H), 3,05-3,11 (m, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 513,3 (M+1)⁺.

Ví dụ 24



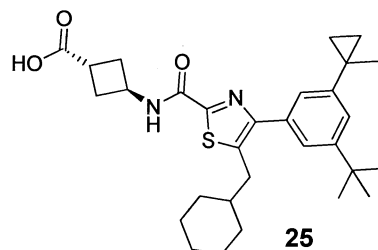
Bước 1: (*trans*)-Metyl 3-(5-(3-(*tert*-butyl)-5-(2-flopropan-2-yl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)-thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylat (**24a**)

Dung dịch của hợp chất **23b** (180 mg, 0,34 mmol) trong DCM khô (5 mL) được bổ sung DAST (165 mg, 1,03 mmol) ở 0°C dưới N₂ và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 15 giờ, được tôi với nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **24a** (90 mg, 50%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: axit (*trans*)-3-(5-(3-(*tert*-Butyl)-5-(2-flopropan-2-yl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol -2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (**24**)

Quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ **23** được thực hiện thu được hợp chất **24** (50 mg, 52%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,89-0,96 (m, 2H), 1,12-1,32 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,58-1,70 (m, 8H), 1,72 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 1H), 2,47-2,70 (m, 6H), 3,04-3,12 (m, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 7,27 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 515,3 (M+1)⁺.

Ví dụ 25

Bước 1: 2,4-Dibromothiazol-5-carbaldehyt (**25a**)

Dung dịch của LDA (1M trong THF, 183 mL, 183 mmol) được bổ sung dung dịch của 2,4-dibromothiazol (37 g, 154 mmol) trong THF khô (500 mL) ở -78°C dưới N_2 và dung dịch được khuấy dưới điều kiện này trong 40 phút. Sau đó, DMF (13 g, 178 mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ này và dung dịch được khuấy trong thêm trong 1 giờ, được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng, được tôi với NH_4Cl bão hòa và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **25a** (14,5 g, 35%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: Xyclohexyl(2,4-dibromothiazol-5-yl)metanol (**25b**)

Dung dịch của hợp chất **25a** (11,2 g, 41,7 mmol) trong THF khô (150 mL) được bổ sung dung dịch của xyclohexylmagie clorua (1M trong THF, 45 mL, 45,0 mol) ở -78°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng, được tôi với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **25b** (5,4 g, 37%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: 2,4-Dibromo-5-(xyclohexylmetyl)thiazol (**25c**)

Dung dịch của hợp chất **25b** (5,4 g, 15,3 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung Et_3SiH (17,7 g, 153 mmol) và TFA (684 mg, 30,6 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được tôi với nước. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc

và tinh chế bởi CC (PE/EA = 30/1) thu được hợp chất **25c** (2,91 g, 56%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Ethyl 4-bromo-5-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (25d**)**

Dung dịch của hợp chất **25c** (6,50 g, 19,1 mmol) trong THF khô (60 mL) được bổ sung dung dịch của *n*-BuLi (2,5M trong THF, 8,0 mL, 20,0 mmol) ở -78°C dưới N₂ và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Sau đó, ethylcloformat (2,36 g, 25,0 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở -78°C thêm trong 1 giờ, được tôi với nước và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 30/1) thu được hợp chất **25d** (2,54 g, 40%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 5: Ethyl 4-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-5-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (25e**)**

Huyền phù của hợp chất **25d** (500 mg, 1,50 mmol), K₂CO₃ (690 mg, 5,00 mmol), 2-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (471 mg, 1,50 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (150 mg) trong DMF (10 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **25e** (299 mg, 45%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6: Kali 4-(3-(*tert*-butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-5-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxylat (25f**)**

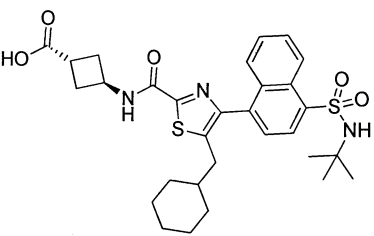
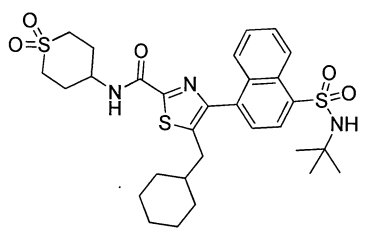
Dung dịch của hợp chất **25e** (299 mg, 0,68 mmol) trong MeOH (3,0 mL) được bổ sung KOH (50,4 mg, 0,90 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được cô đặc thu được hợp chất thô **25f** (305 mg) là chất rắn màu vàng.

Bước 7: axit *trans*-3-(4-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-metylxcyclopropyl)phenyl)-5-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (25**)**

Dung dịch của hợp chất **25f** (305 mg, 0,68 mmol), axit hydroclorua *trans*-3-amin-xyclobutan carboxylic (106 mg, 0,70 mmol), HATU (285 mg, 0,75 mmol) và DIEA (257 mg, 2,00 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được pha loãng với nước và được chiết bởi EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối liên tiếp, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế và sau đó, TLC điều chế thu được hợp chất **25** (37 mg, 11%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,75-0,78 (m, 2H), 0,85-0,87 (m, 2H), 0,97-1,16 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,71-1,87 (m, 6H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 4H), 4,48-4,49 (m, 1H), 5,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (s, 1H). MS 509,3 (M+1)⁺.

Ví dụ 25/1 đến 25/2

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự theo ví dụ **25**.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
25/1		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,63-0,66 (m, 2H), 0,98-1,20 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,48-1,67 (m, 6H), 2,37 (br s, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,84-2,86 (m, 2H), 3,20-3,21 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,81-4,83 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 3H), 7,70-7,75 (m, 1H), 8,36 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 584,2 (M+1) ⁺
25/2		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 1,00-1,05 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 6H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,81-3,82 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H),

#

Cấu trúc

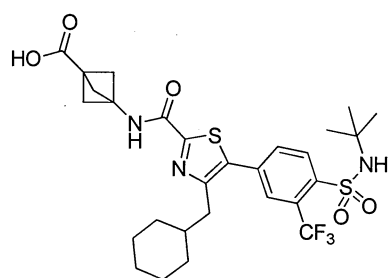
Dữ liệu phân tích

7,61-7,83 (m, 4H), 8,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),8,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 618,2 (M+1)⁺

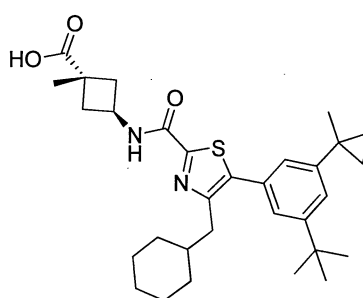
Các ví dụ bổ sung

Các hợp chất sau đây có thể được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng các quy trình như được mô tả trên đây:

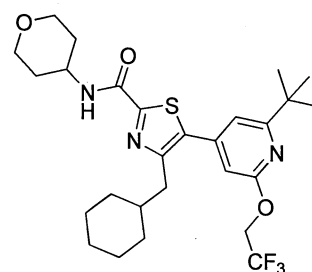
Cấu trúc



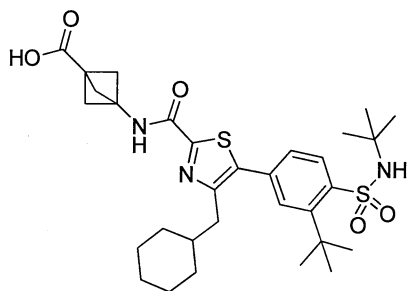
Cấu trúc



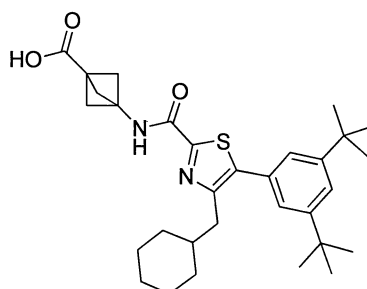
Cấu trúc



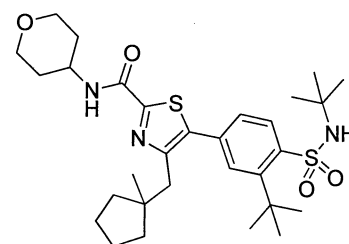
Cấu trúc



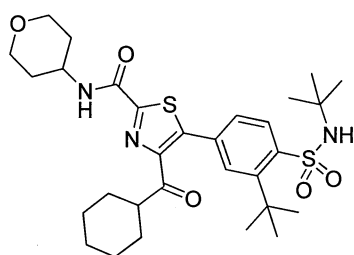
Cấu trúc



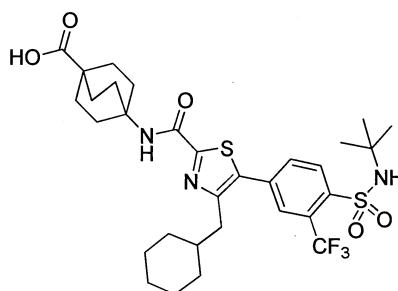
Cấu trúc



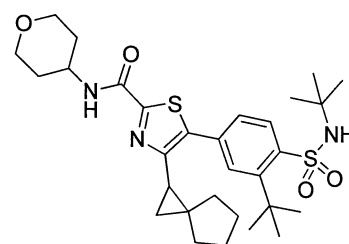
Cấu trúc



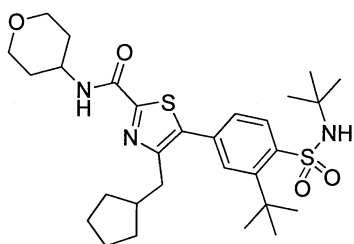
Cấu trúc



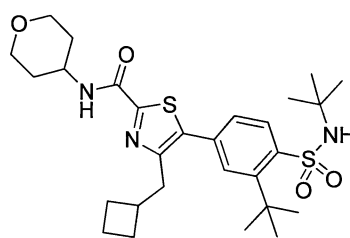
Cấu trúc



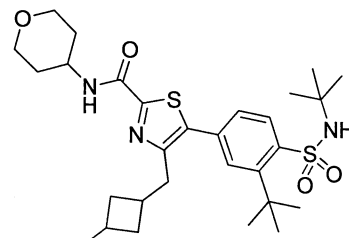
Cấu trúc



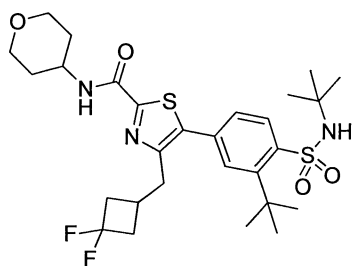
Cấu trúc



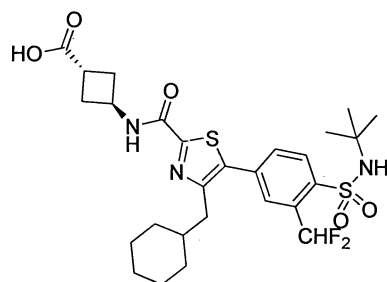
Cấu trúc



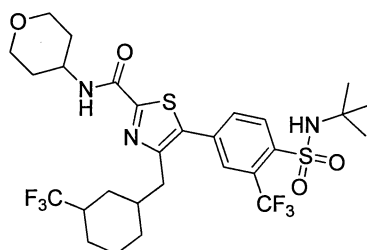
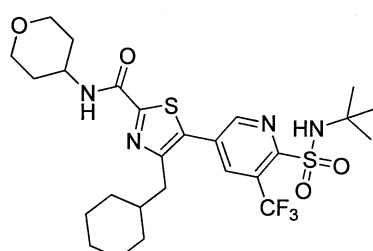
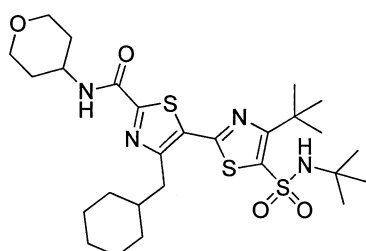
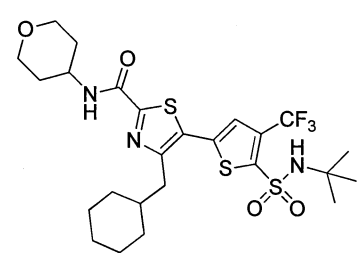
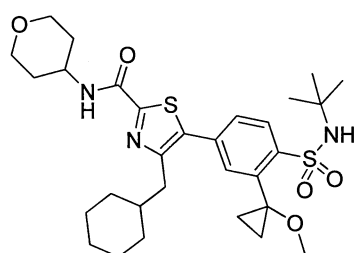
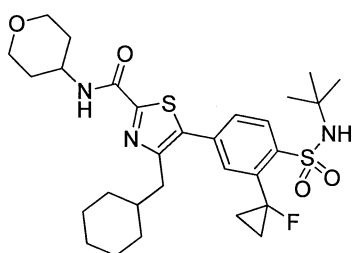
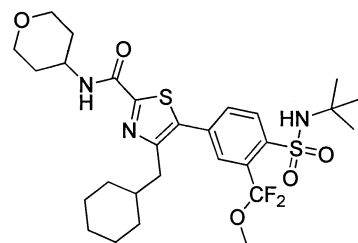
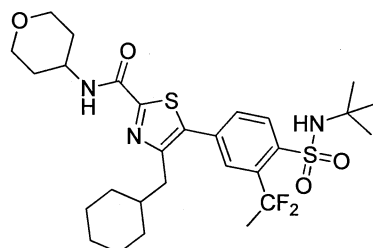
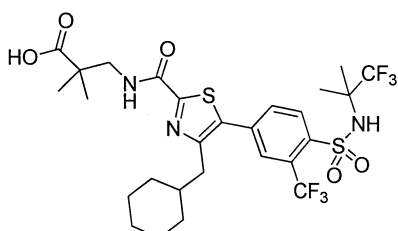
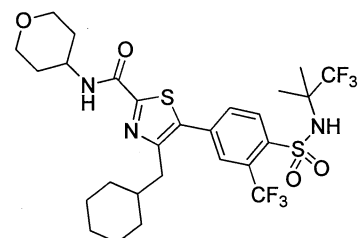
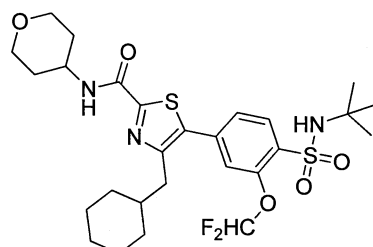
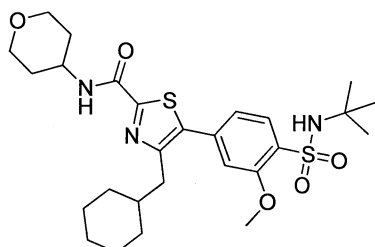
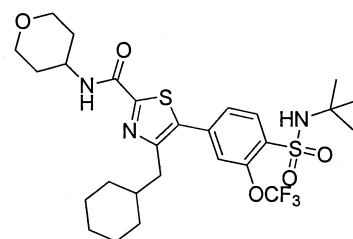
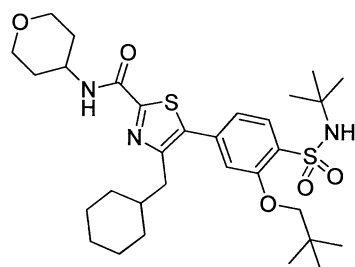
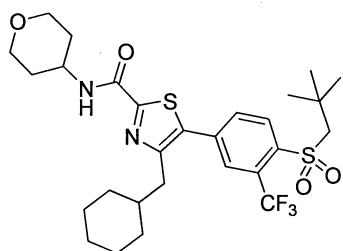
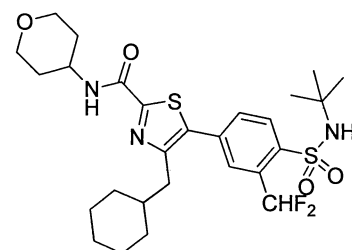
Cấu trúc



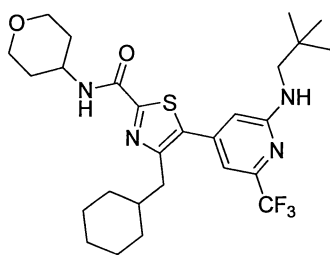
Cấu trúc



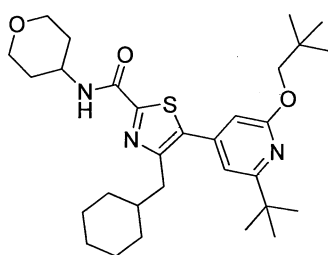
Cấu trúc



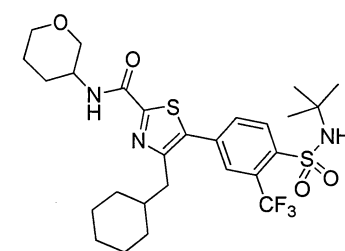
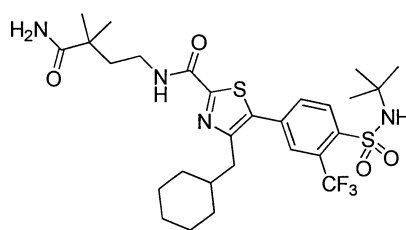
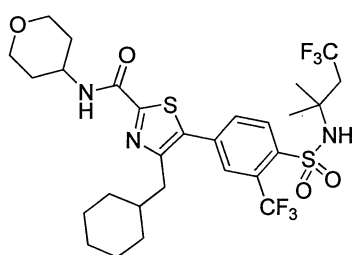
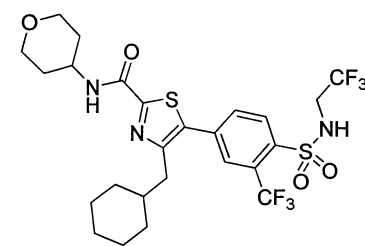
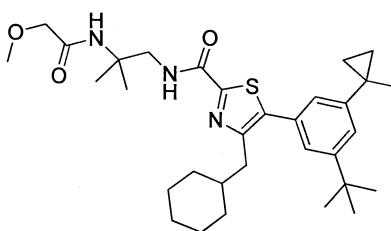
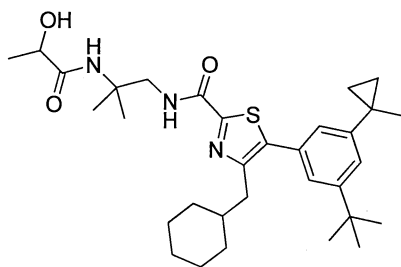
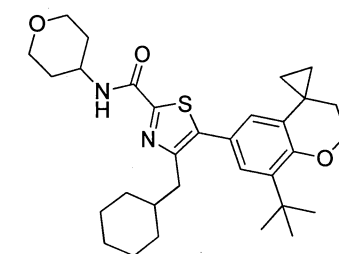
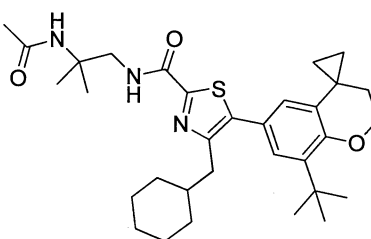
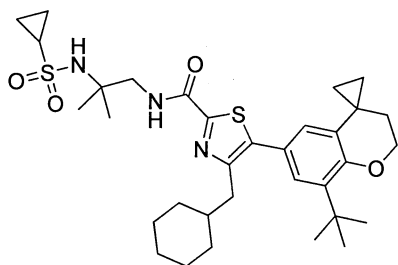
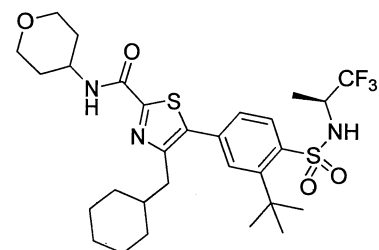
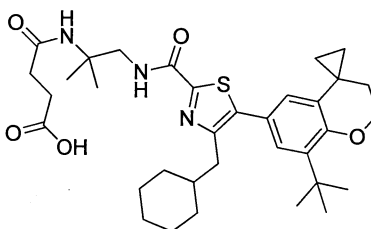
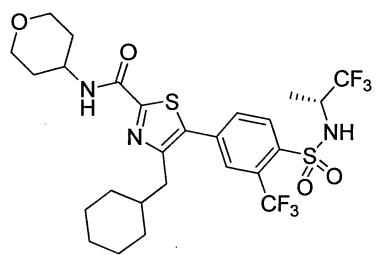
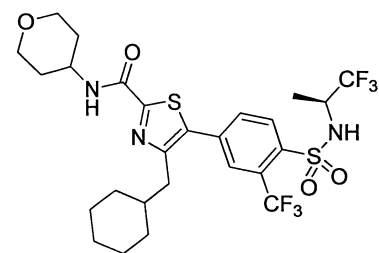
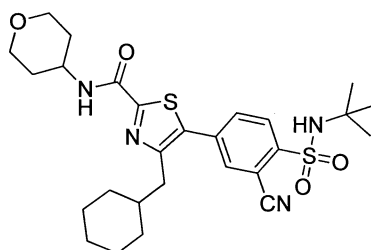
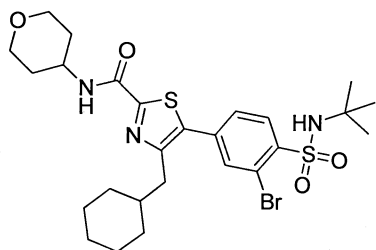
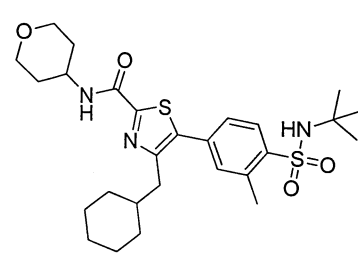
Cấu trúc



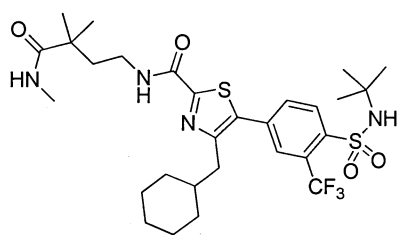
Cấu trúc



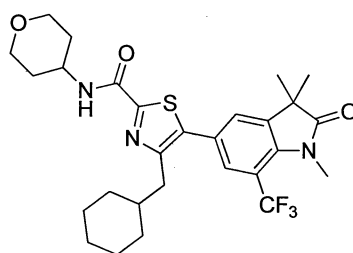
Cấu trúc



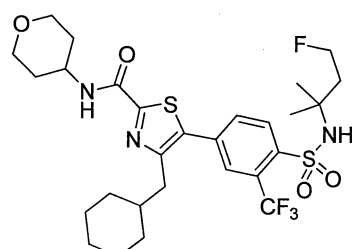
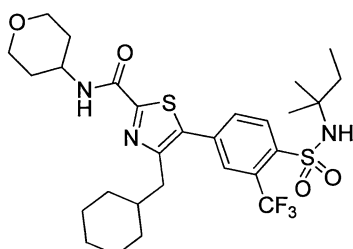
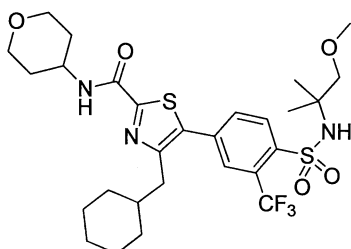
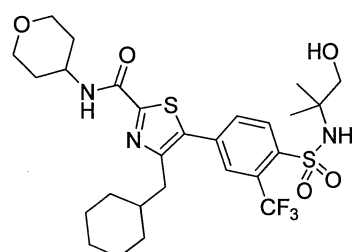
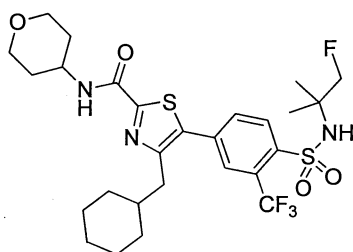
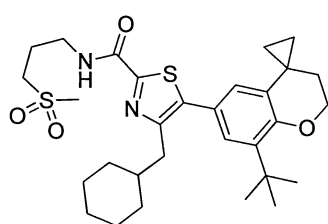
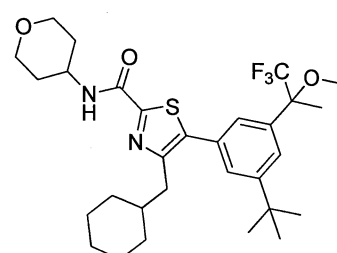
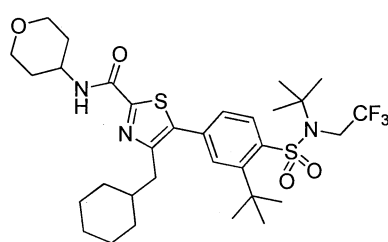
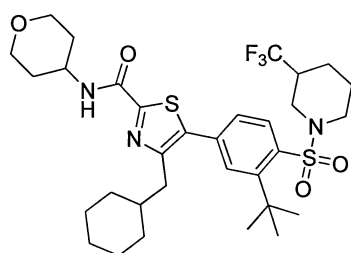
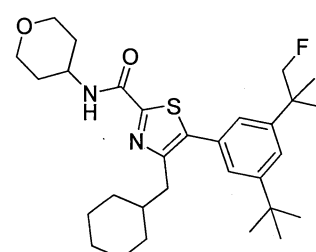
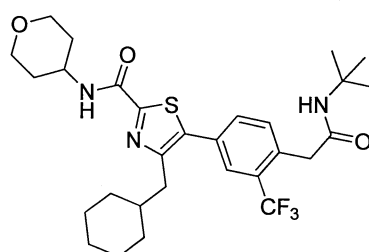
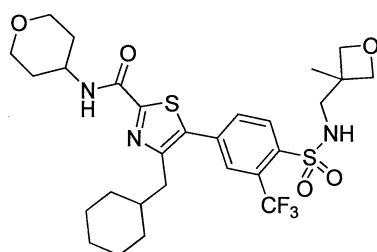
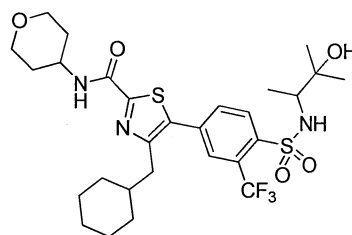
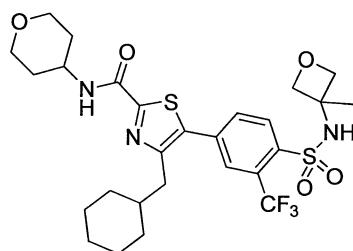
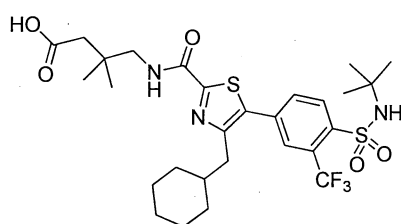
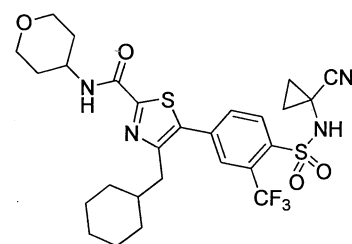
Cấu trúc



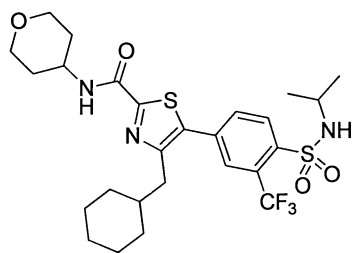
Cấu trúc



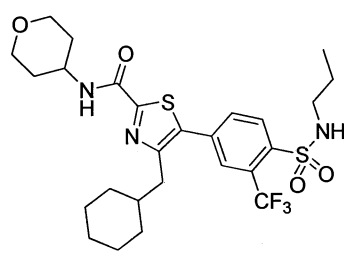
Cấu trúc



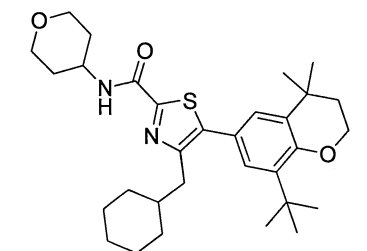
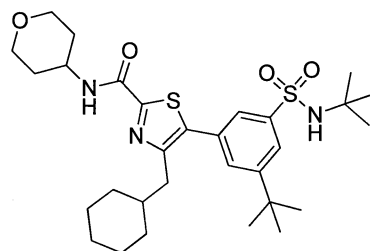
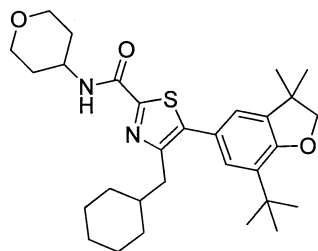
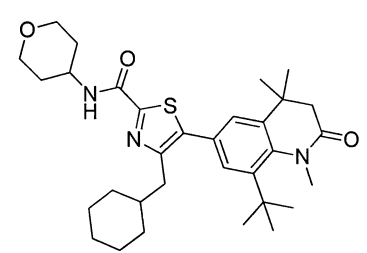
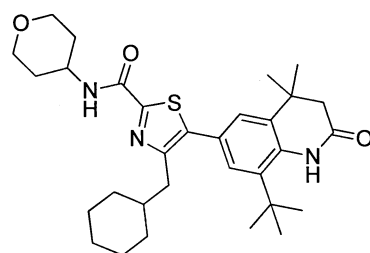
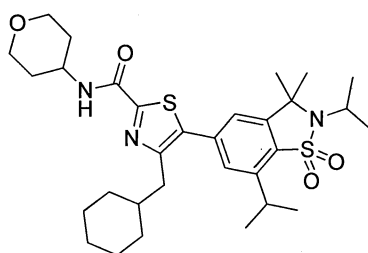
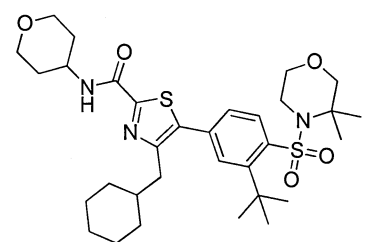
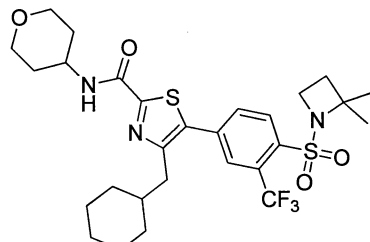
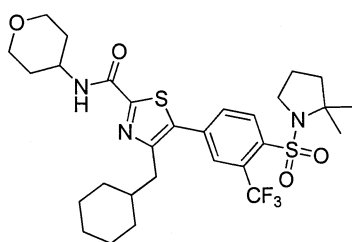
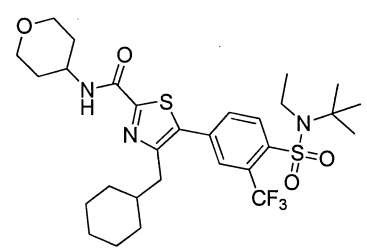
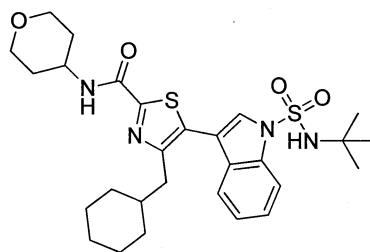
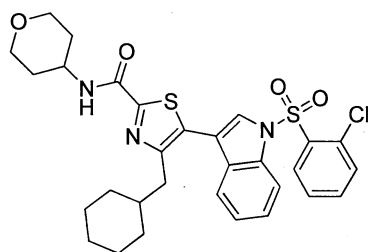
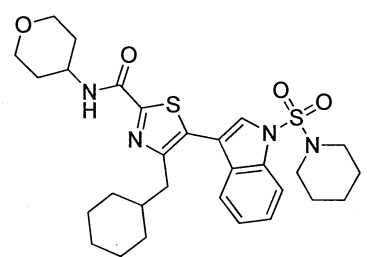
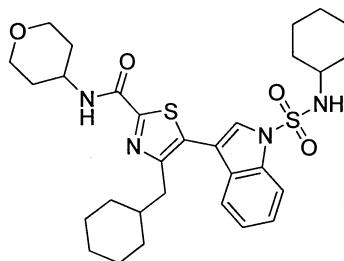
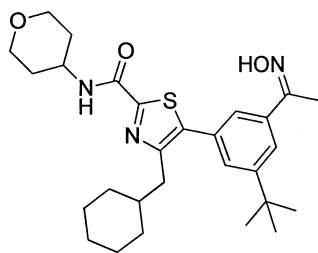
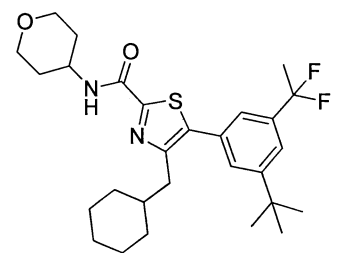
Cấu trúc



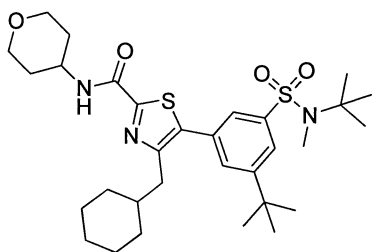
Cấu trúc



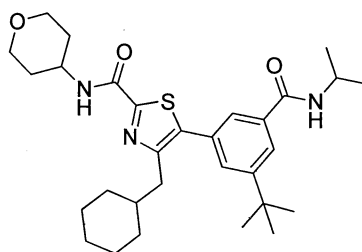
Cấu trúc



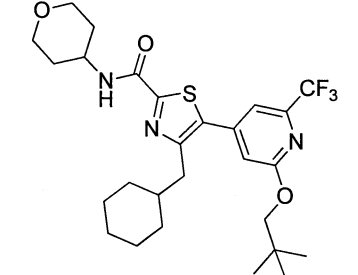
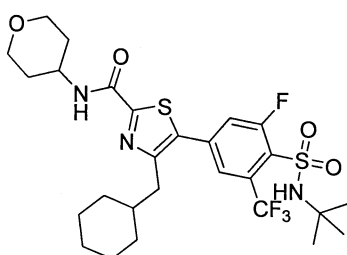
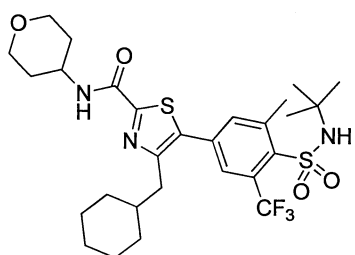
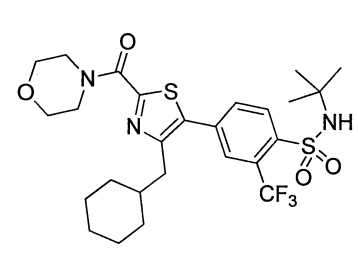
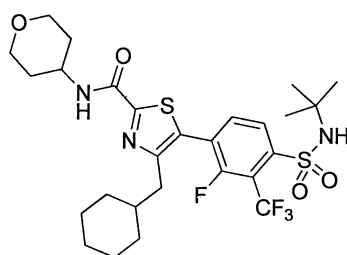
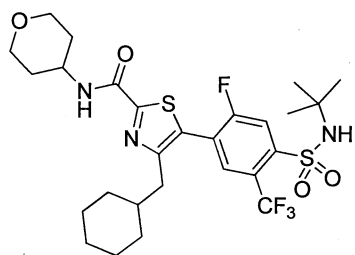
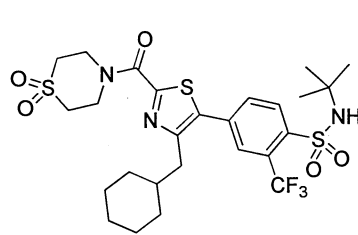
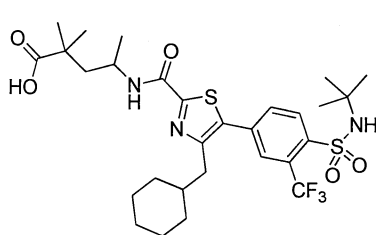
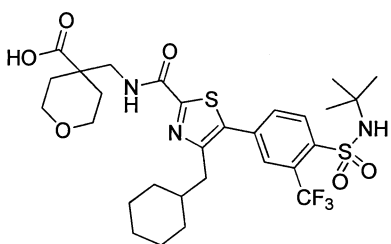
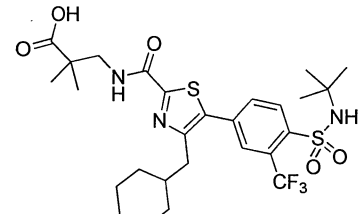
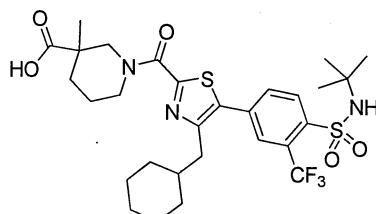
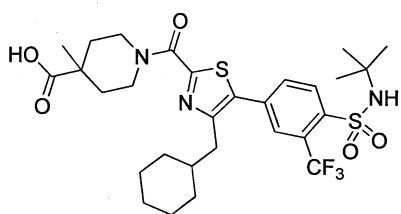
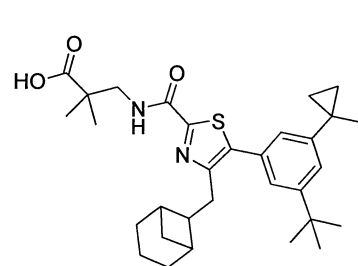
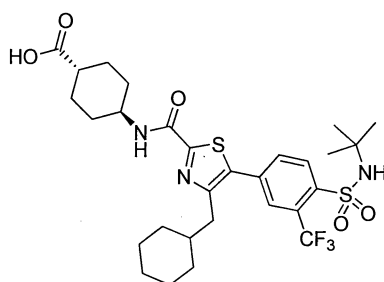
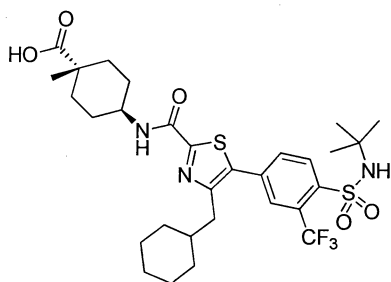
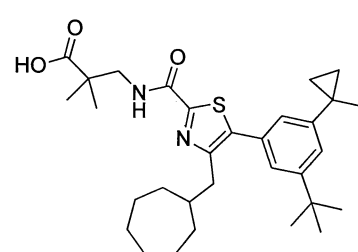
Cấu trúc



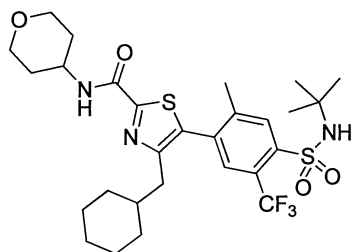
Cấu trúc



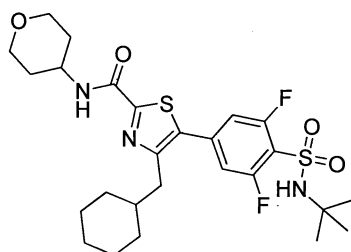
Cấu trúc



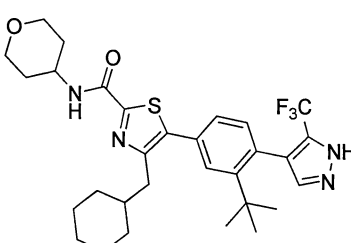
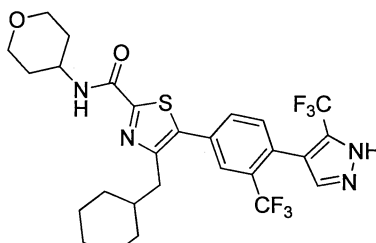
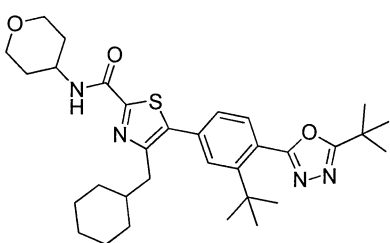
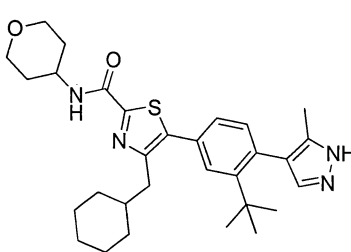
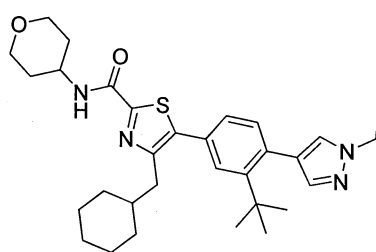
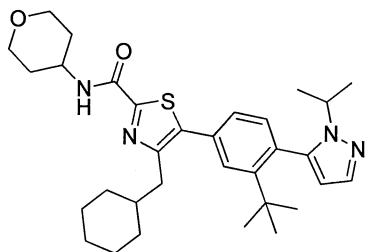
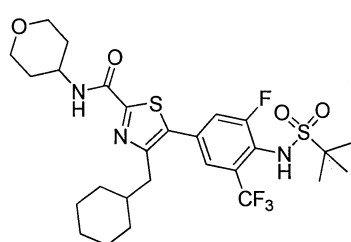
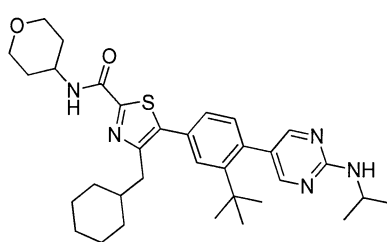
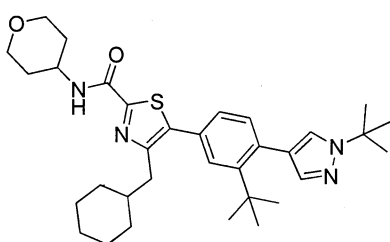
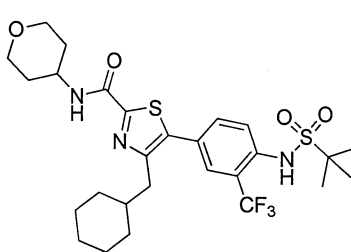
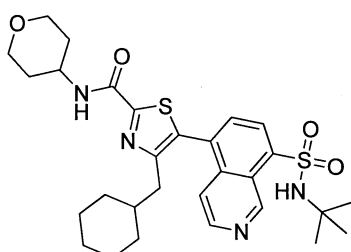
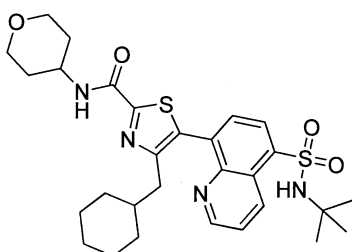
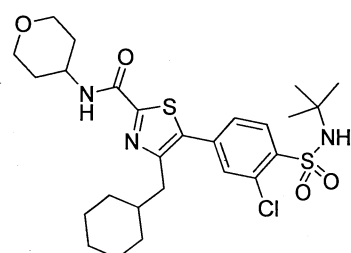
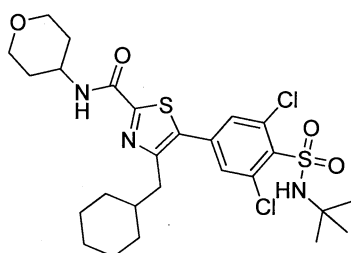
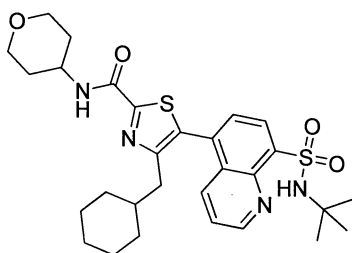
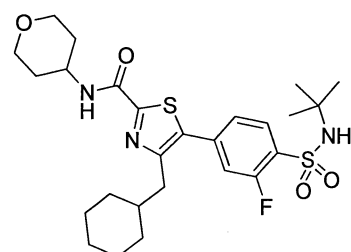
Cấu trúc



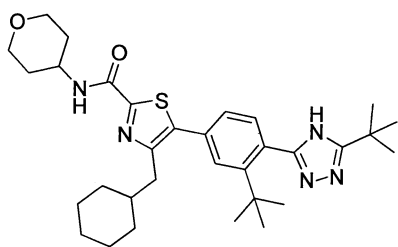
Cấu trúc



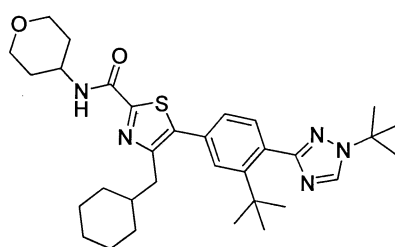
Cấu trúc



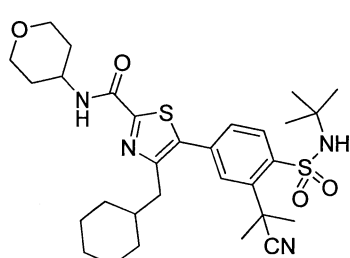
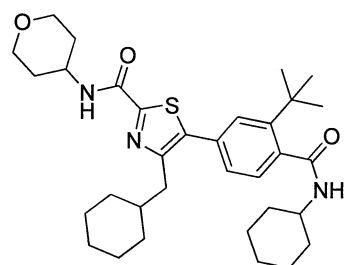
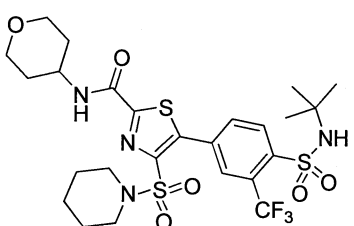
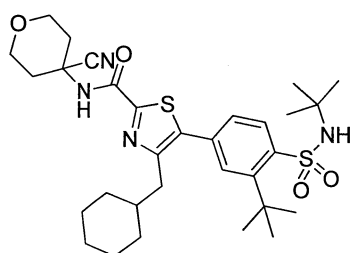
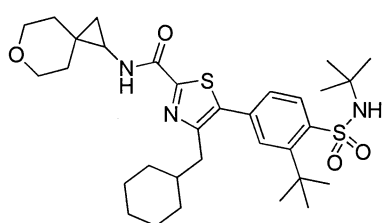
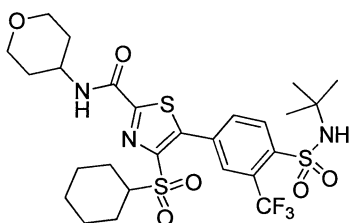
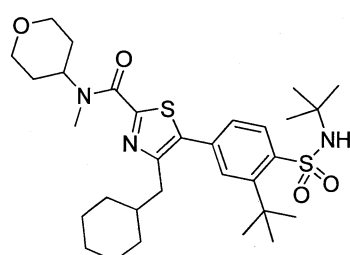
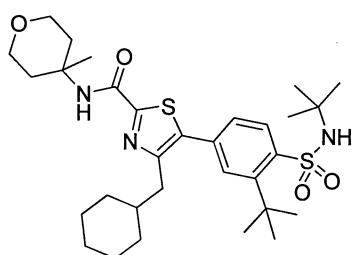
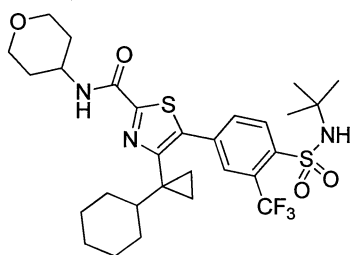
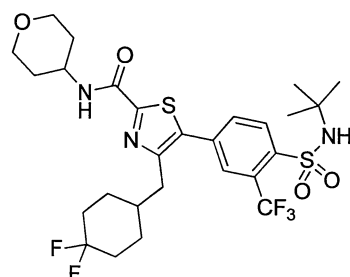
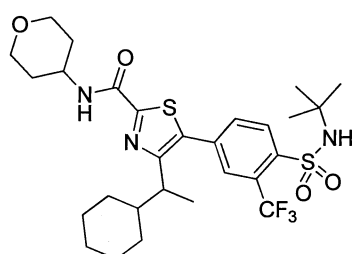
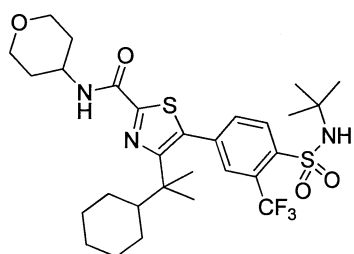
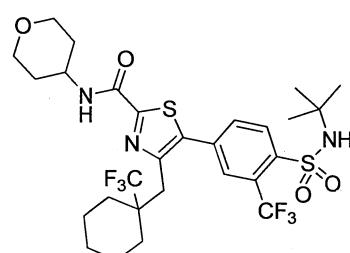
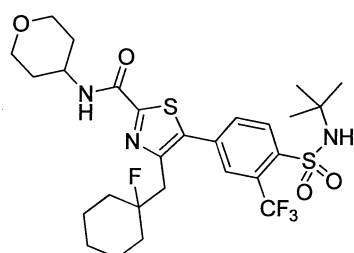
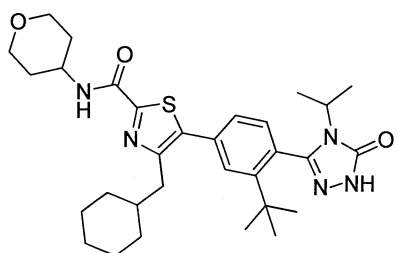
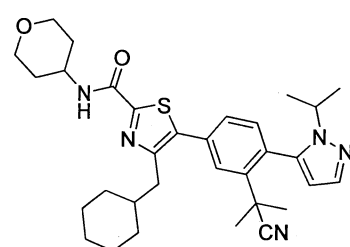
Cấu trúc



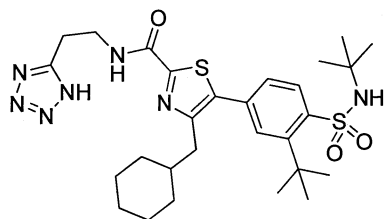
Cấu trúc



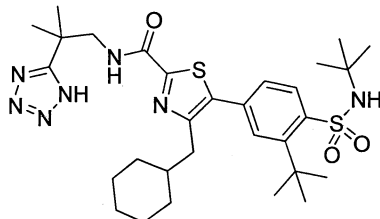
Cấu trúc



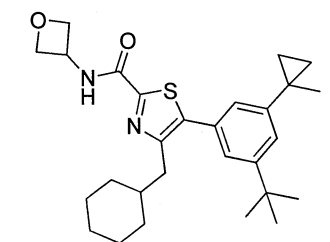
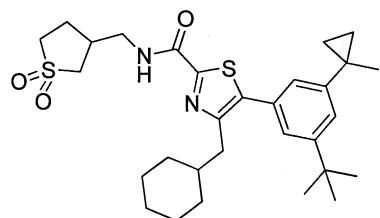
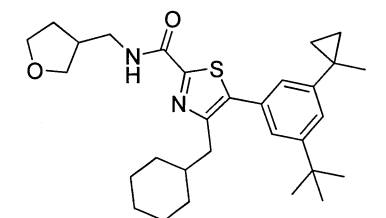
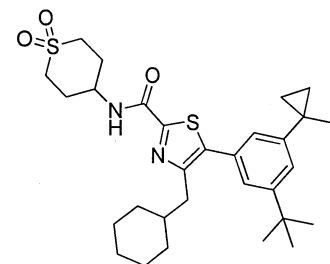
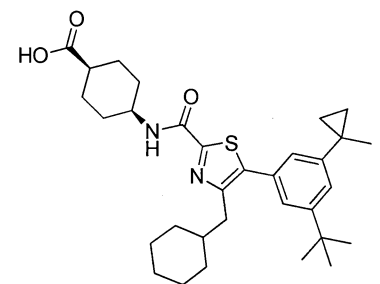
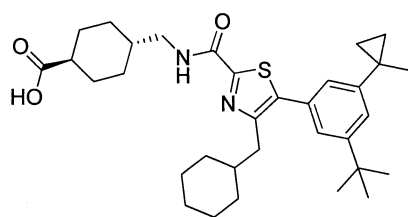
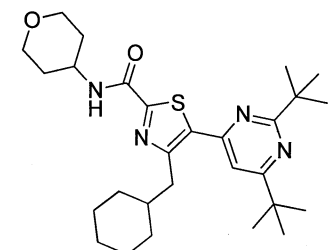
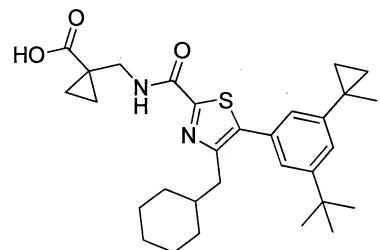
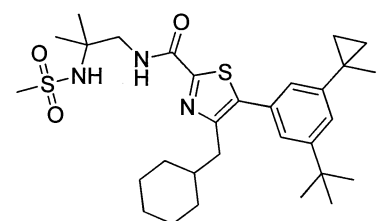
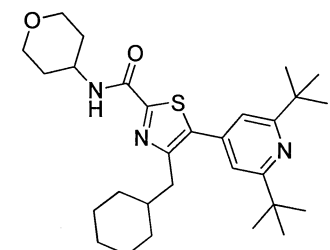
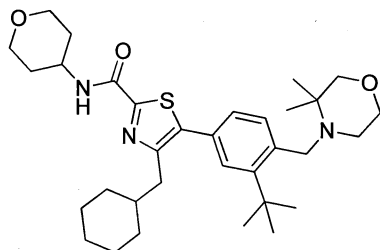
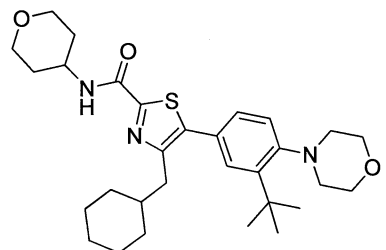
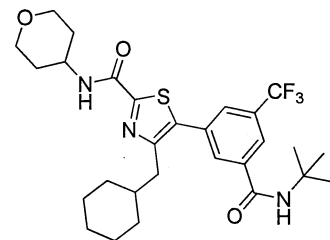
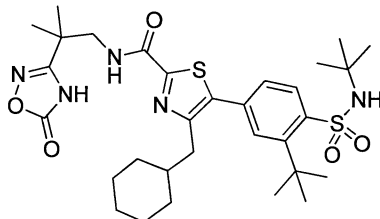
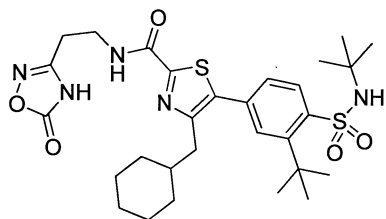
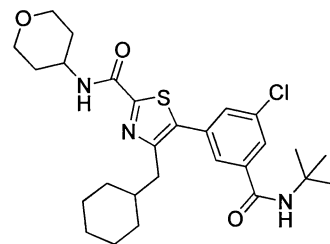
Cấu trúc



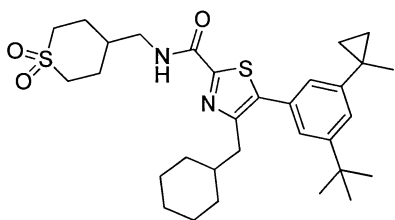
Cấu trúc



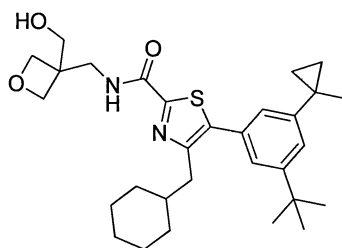
Cấu trúc



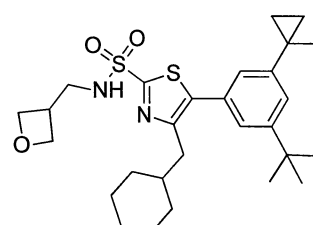
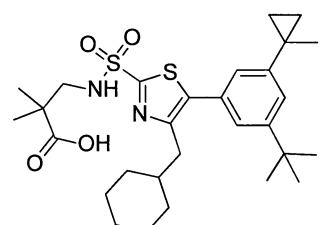
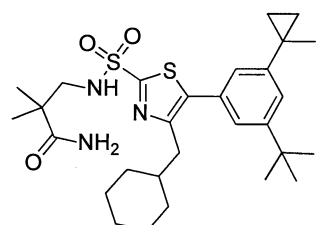
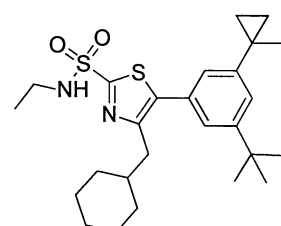
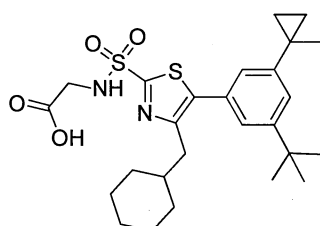
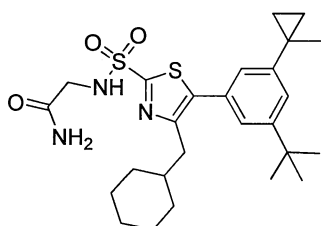
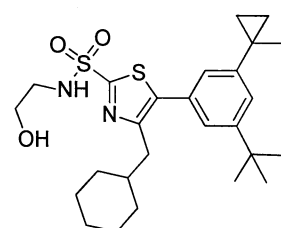
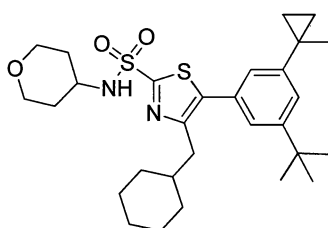
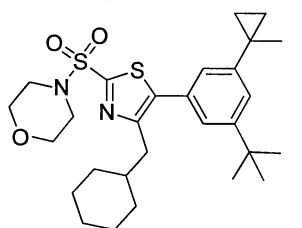
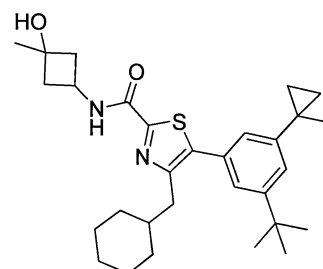
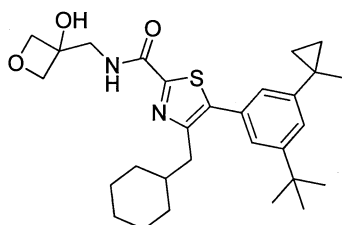
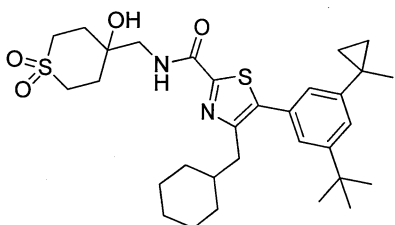
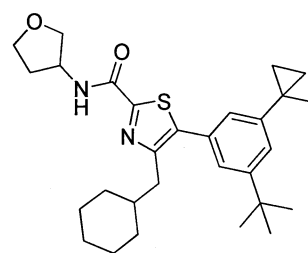
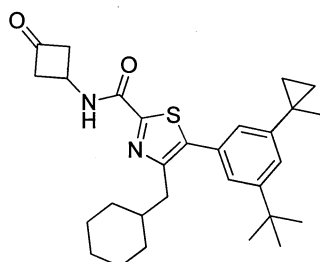
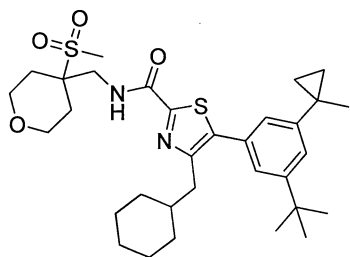
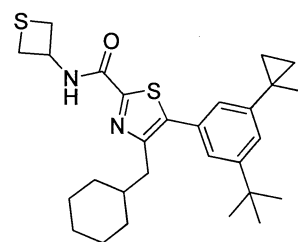
Cấu trúc



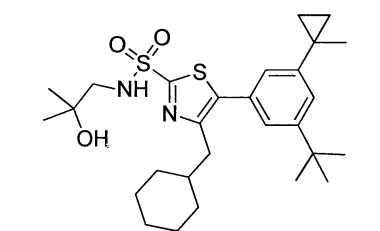
Cấu trúc



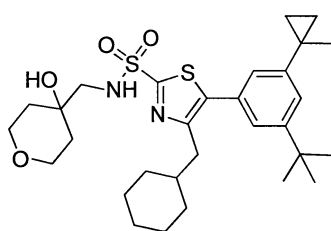
Cấu trúc



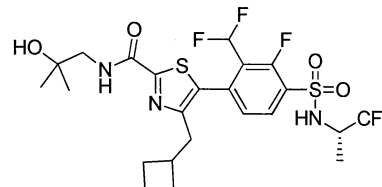
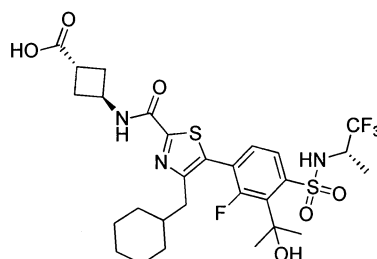
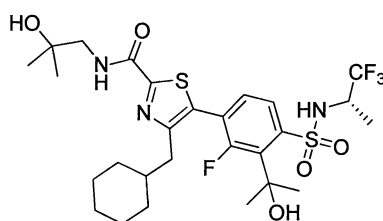
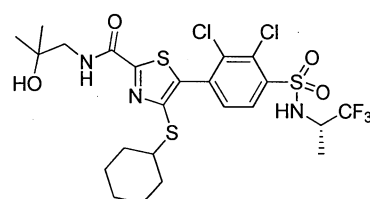
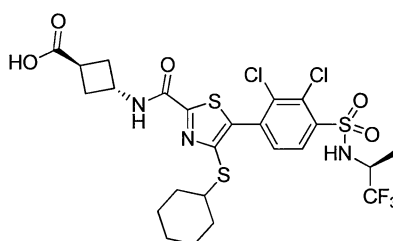
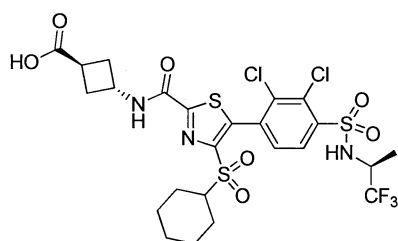
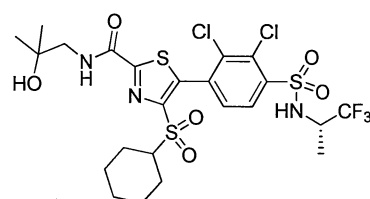
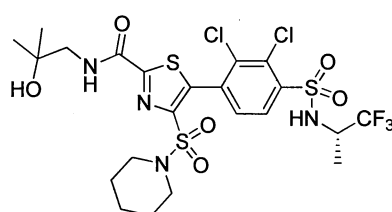
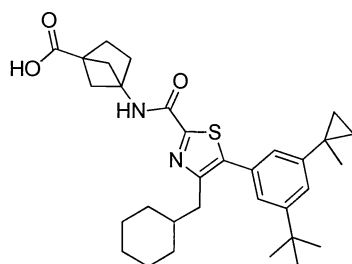
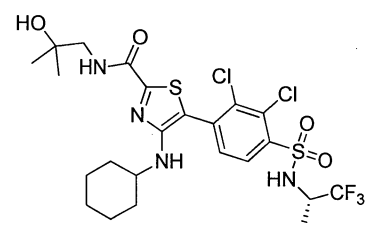
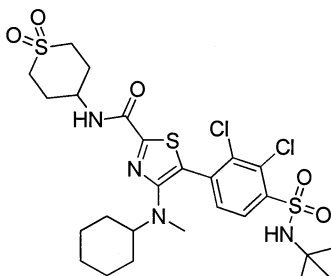
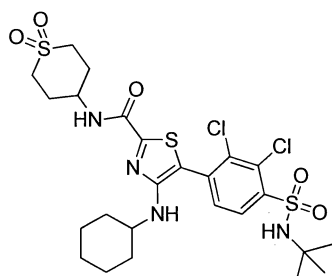
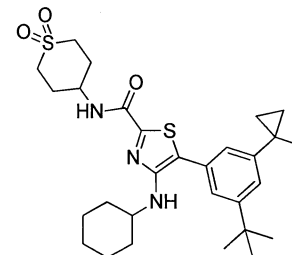
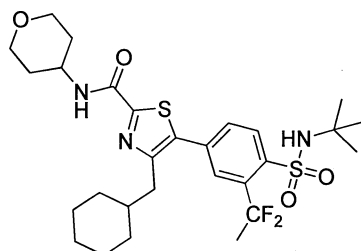
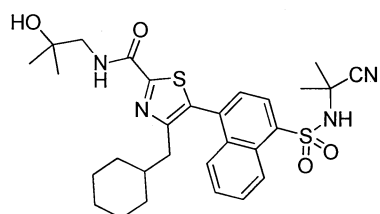
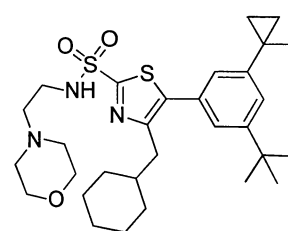
Cấu trúc



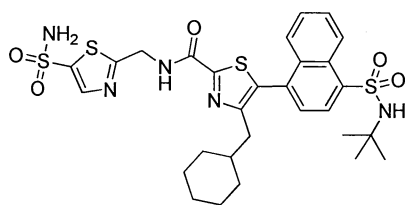
Cấu trúc



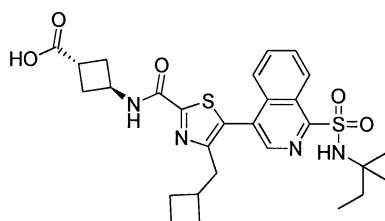
Cấu trúc



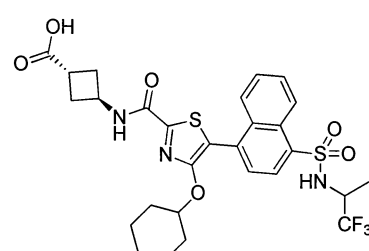
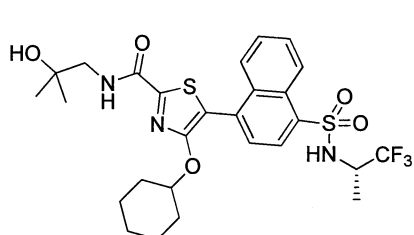
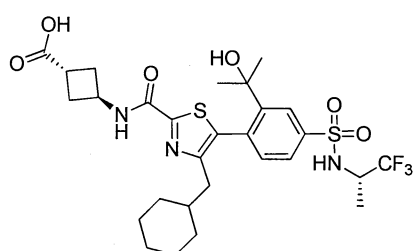
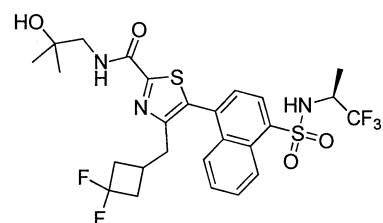
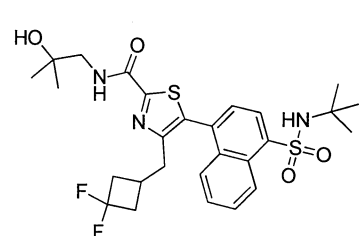
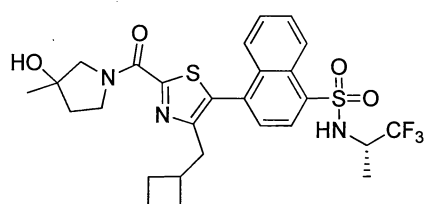
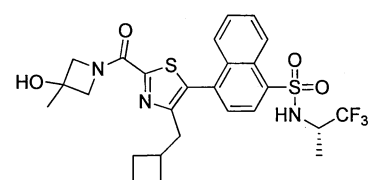
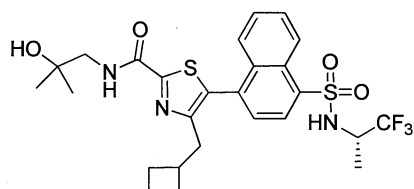
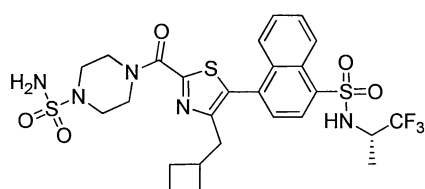
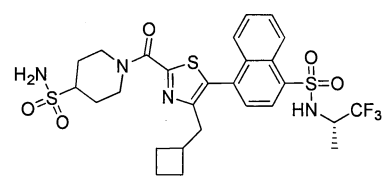
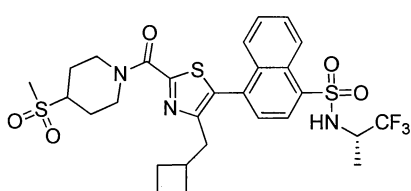
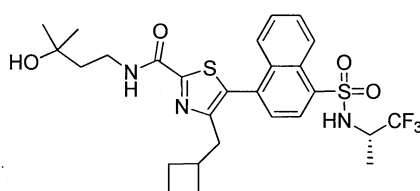
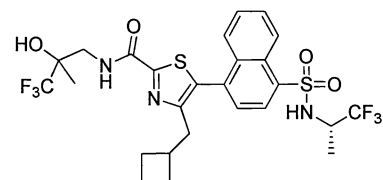
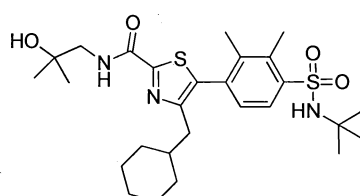
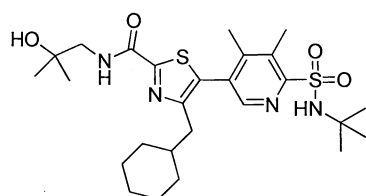
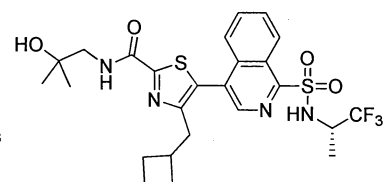
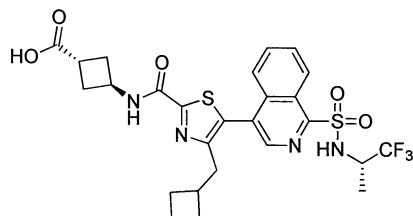
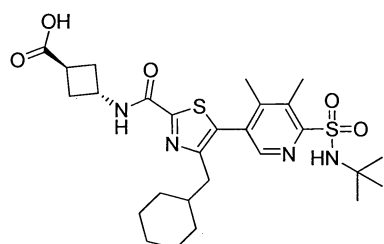
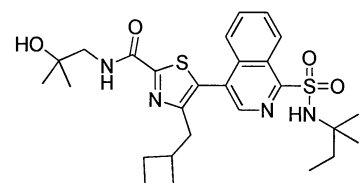
Cấu trúc



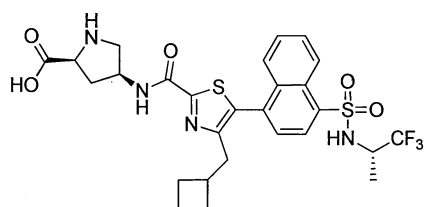
Cấu trúc



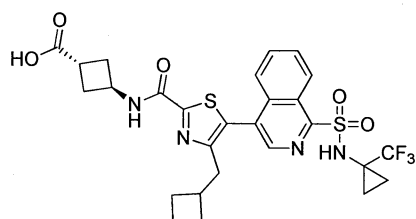
Cấu trúc



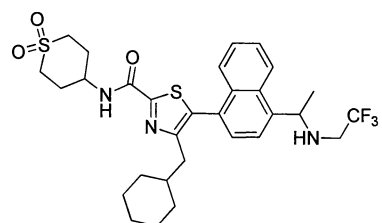
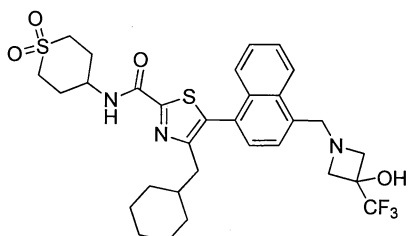
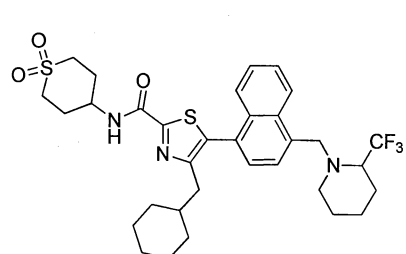
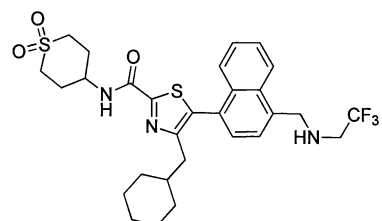
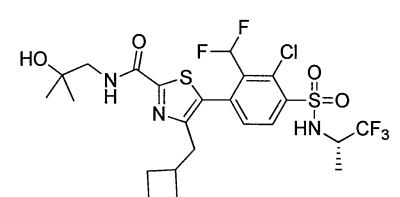
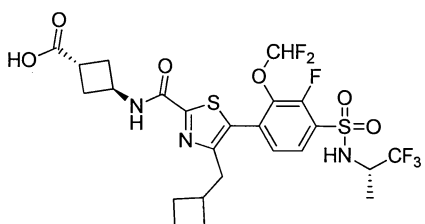
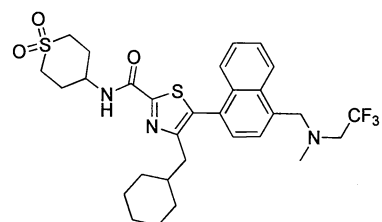
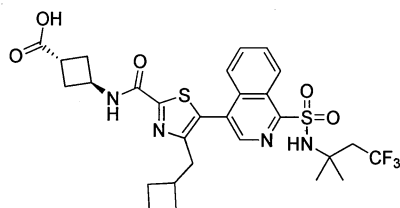
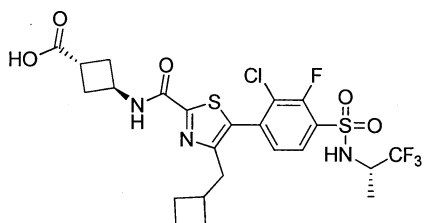
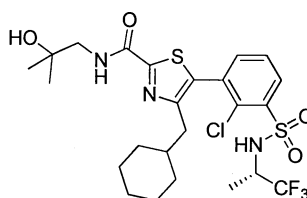
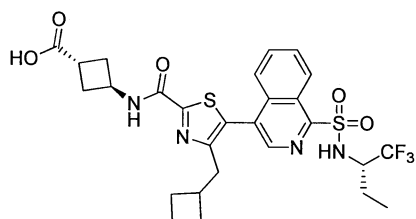
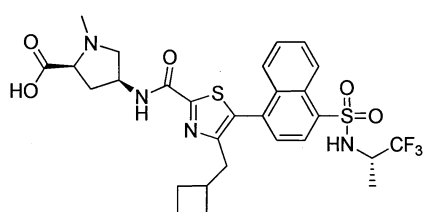
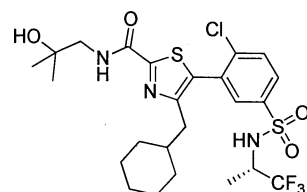
Cấu trúc



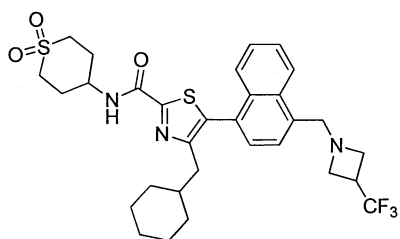
Cấu trúc



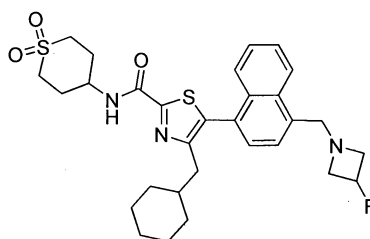
Cấu trúc



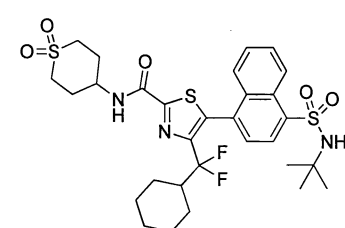
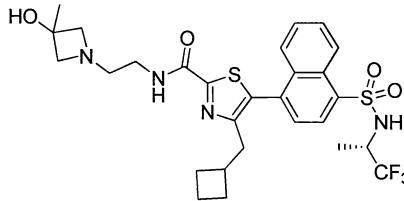
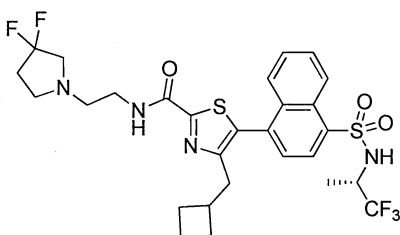
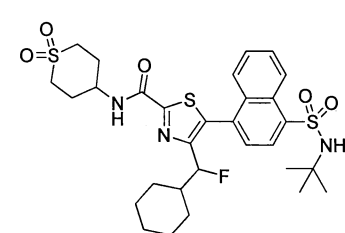
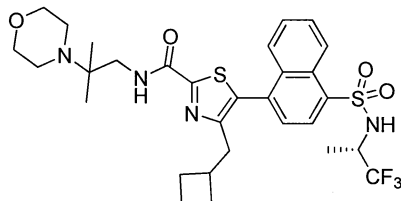
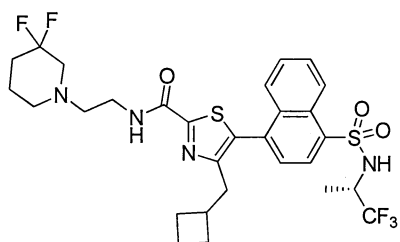
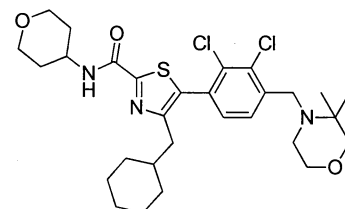
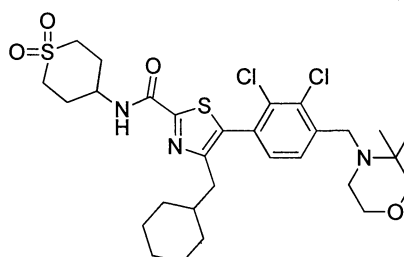
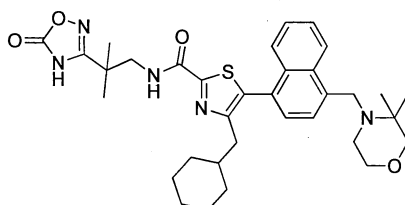
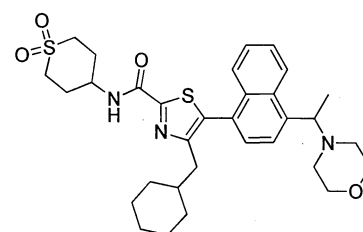
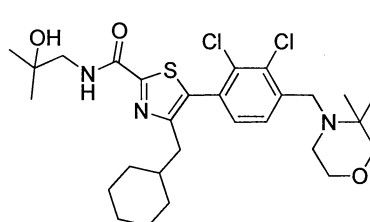
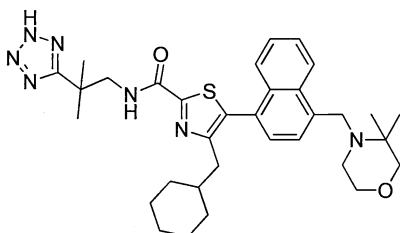
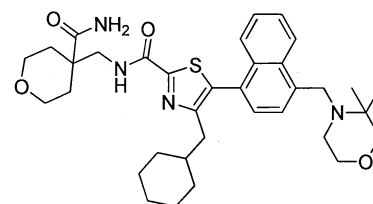
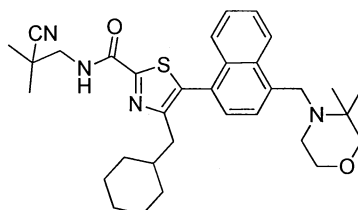
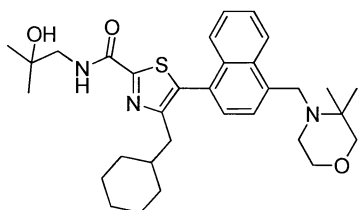
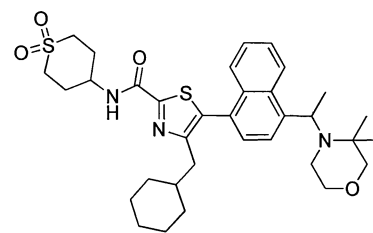
Cấu trúc



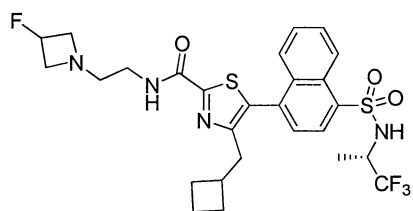
Cấu trúc



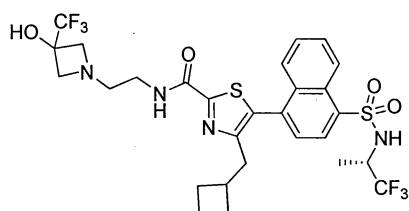
Cấu trúc



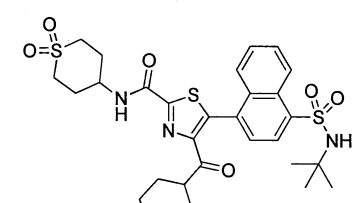
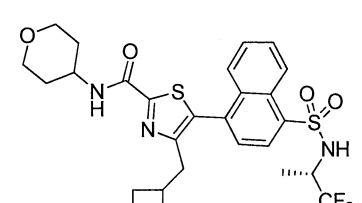
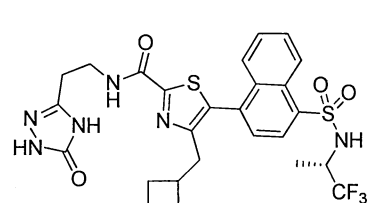
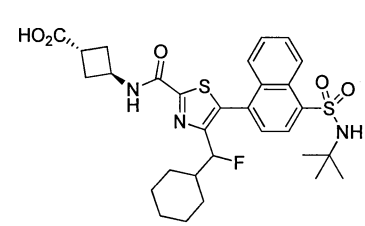
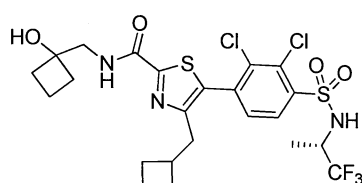
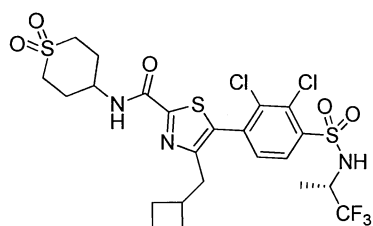
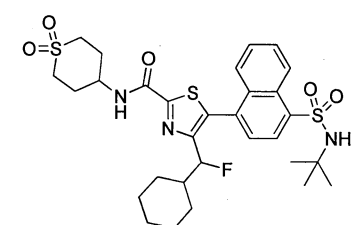
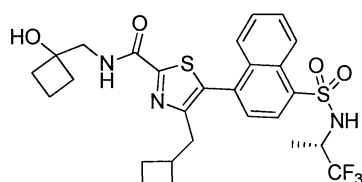
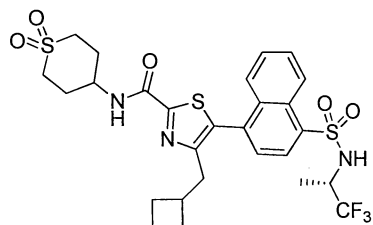
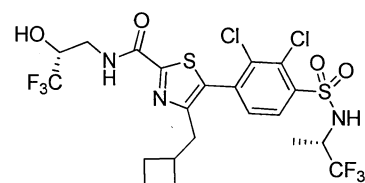
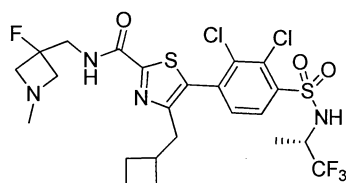
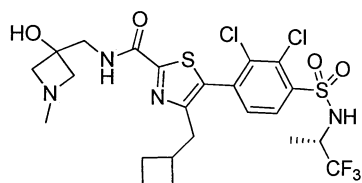
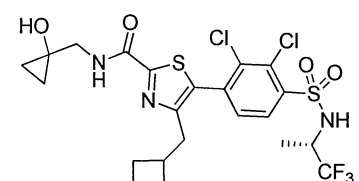
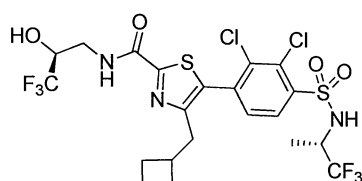
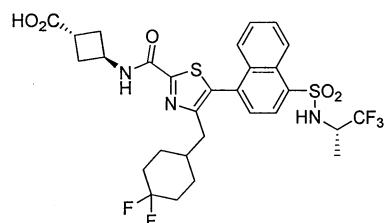
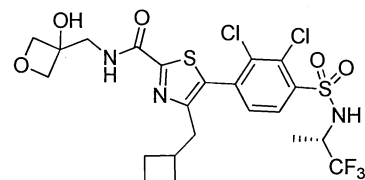
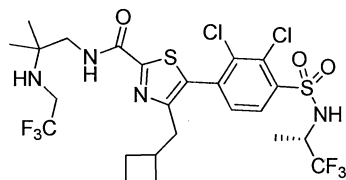
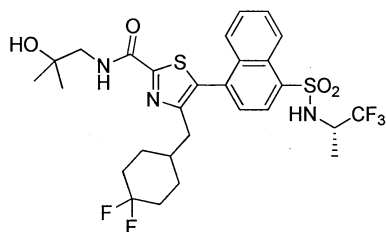
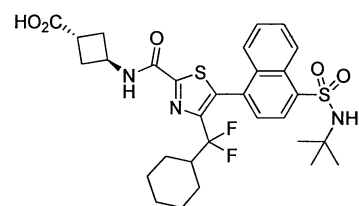
Cấu trúc



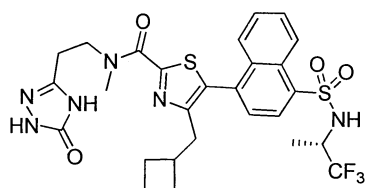
Cấu trúc



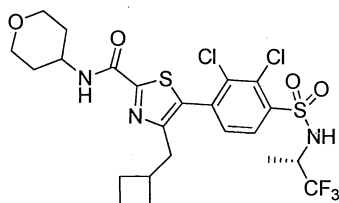
Cấu trúc



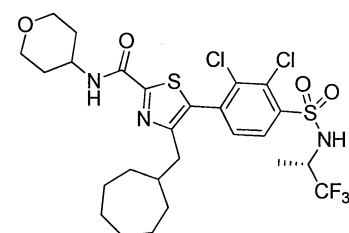
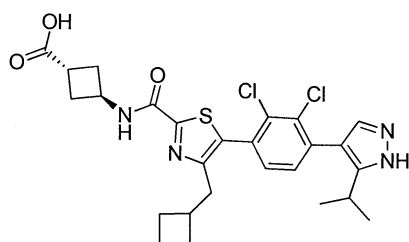
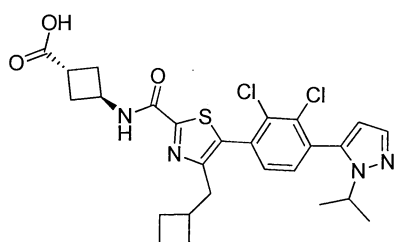
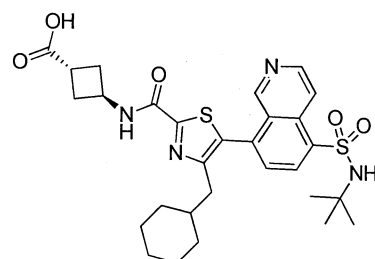
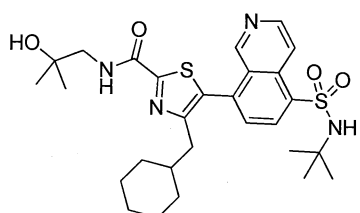
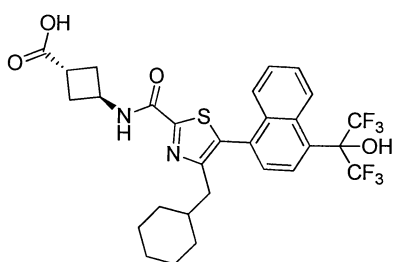
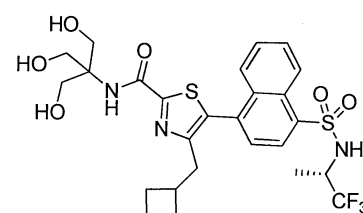
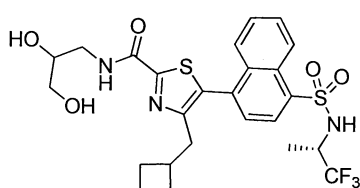
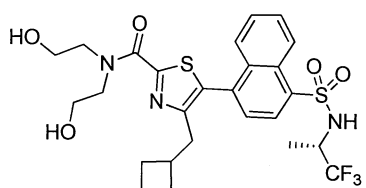
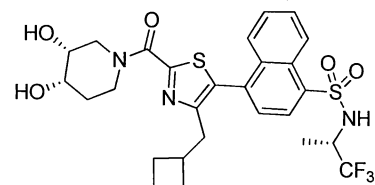
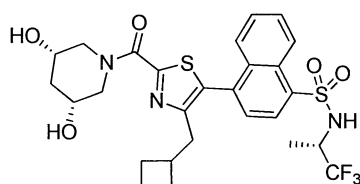
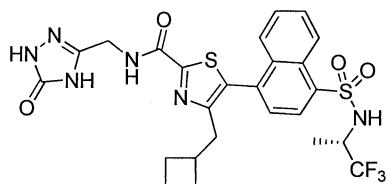
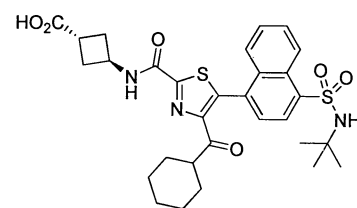
Cấu trúc



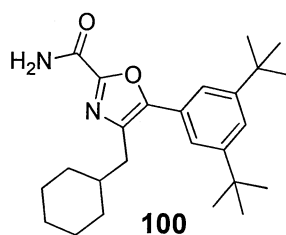
Cấu trúc



Cấu trúc



Ví dụ 100



Bước 1: ((2-Xyclohexyl-1-isocyanoetyl)sulfonyl)benzen (**100a**)

Dung dịch của 1-((isocyanomethyl)sulfonyl)-4-methylbenzen (8,0 g, 80 mmol) trong DMF khô (180 mL) được bổ sung K_2CO_3 (11,4 g, 160 mmol), bromoxyclohexylmetan (11,5 g, 160 mmol) và tetrabutylammonium iodua (1,6 g, 8,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó, được gia nhiệt tới $5^\circ C$ trong 4 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **100a** (2,2 g, 10%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol (**100b**)

Dung dịch của hợp chất **100a** (1,0 g, 3,4 mmol) trong MeOH khô (20 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,0 g, 6,8 mmol) và 3,5-di-*tert*-butylbenzaldehyt (0,8 g, 3,4 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt tới dòng ngược trong 2 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước. Hỗn hợp được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **100b** (0,65 g, 54%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 2-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol (**100c**)

Dung dịch của hợp chất **100b** (0,65 g, 1,9 mmol) trong DCM khô (10 mL) được bổ sung NBS (0,5 g, 3,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thành, được pha loãng với nước và được chiết với DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **100c** (0,5 g, 63%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Metyl 4-(xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol-2-carboxylat (**100d**)

Dung dịch của hợp chất **100c** (0,5 g, 1,2 mmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) và Et_3N (0,6 g, 6 mmol). Phản ứng được khuấy ở $60^\circ C$ qua đêm dưới khí CO (1,5 MPa), được lọc, được cô đặc và tinh

chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **100d** (0,3 g, 65%) là chất rắn màu vàng.

Bước 5: axit 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol-2-carboxylic (**100e**)

Dung dịch của hợp chất **100d** (300 mg, 0,7 mmol) trong THF (10 mL) và H₂O (2 mL) được bổ sung LiOH·H₂O (110 mg, 2,6 mmol) và sau đó, hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được cô đặc, được pha loãng với H₂O, điều chỉnh pH 5 với 1N HCl và được chiết với DCM. Lóp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **100e** (270 mg, 97%) là chất rắn màu trắng.

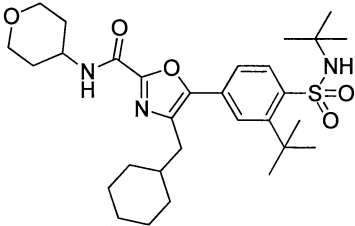
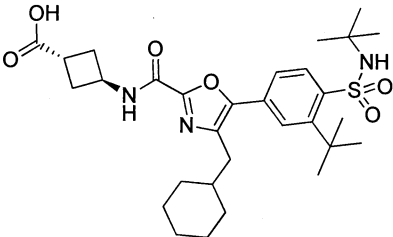
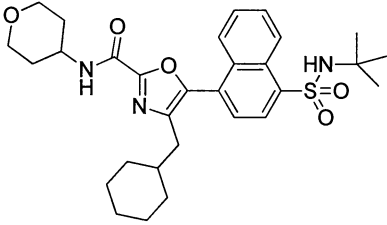
Bước 6 : 4-(Xyclohexylmetyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol-2-carboxamit (**100**)

Dung dịch của hợp chất **100e** (270 mg, 0,7 mmol) và 1 giọt của DMF trong DCM (10 mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt oxalyl clorua (0,15 mL, 1,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và được cô đặc. Dung dịch của cacbonyl clorua thô trong THF khô (5 mL) được bổ sung vào dung dịch NH₃/THF (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được tôi với NaHCO₃ chứa nước (30 mL) và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **100** (75 mg, 22%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,03-1,09 (2H, m), 1,21-1,27 (3H, m), 1,36 (18H, s), 1,65-1,82 (6H, m), 2,65 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,55 (1H, br s), 6,92 (1H, br s), 7,45 (1H, s), 7,51 (2H, s). MS 397,3 (M+H⁺).

Ví dụ 100/1 đến 100/20

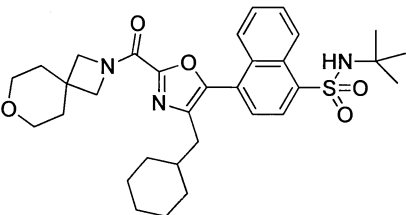
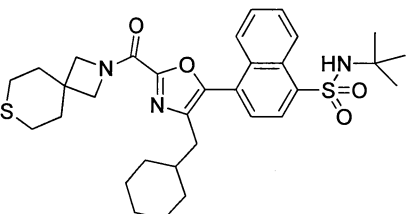
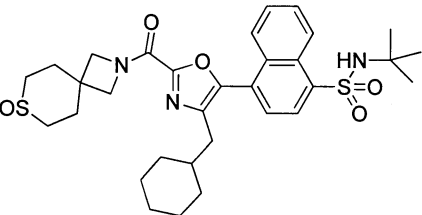
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như được mô tả trên đây:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
---	----------	-------------------

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
100 /1		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,02 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,54 (td, J = 11,7, 1,8 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 17H), 1,31-1,10 (m, 12H), 1,09-1,01 (m, 2H). MS 560,3 ($\text{M}+1$) $^+$
100 /2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, 4H), 1,80-1,64 (m, 6H), 1,58 (s, 9H), 1,20-1,15 (m, 12H), 1,03-1,00 (m, 2H). MS 574,3 ($\text{M}+1$) $^+$
100 /3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,75-1,01 (m, 7H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,15-0,99 (m, 2H), 0,81-0,71 (m, 2H). MS 552,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

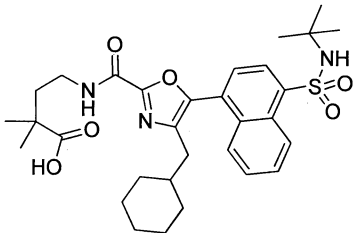
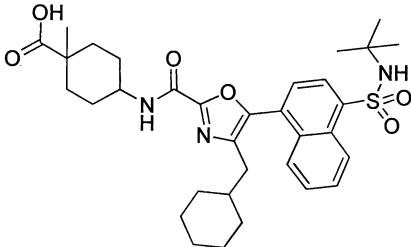
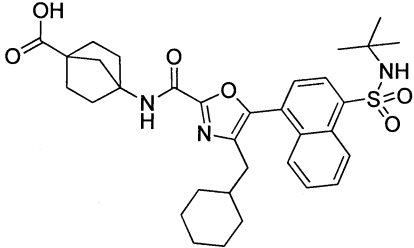
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
100 /4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,4-7,69 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 5,12-5,04 (m, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4,86-4,79 (m, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,38 (s, $1\frac{1}{2}\text{H}$), 3,07 (s, $1\frac{1}{2}\text{H}$), 2,46 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,06-1,82 (m, 3H), 1,76-1,55 (m, 6H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,14-1,00 (m, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H). MS 568,2 ($\text{M}+1$) $^+$
100 /5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,76-0,79 (m, 2H), 1,14-1,18 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 9H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 7,6 Hz, 3,2 Hz, 4H), 4,62 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,71-7,72 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H). MS 584,3 ($\text{M}+1$) $^+$
100 /6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,76-0,79 (m, 2H), 1,03-1,15 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,59-1,61 (m, 7H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,41-2,48 (m, 4H), 3,16-3,18 (m, 4H), 4,28-4,29 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H),

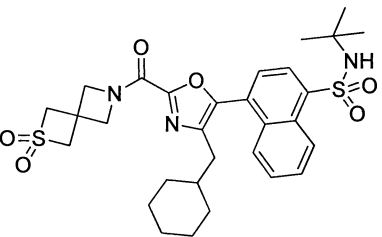
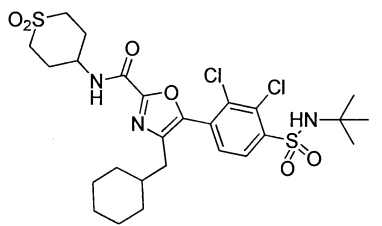
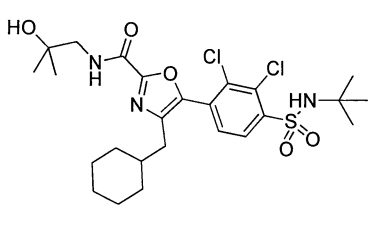
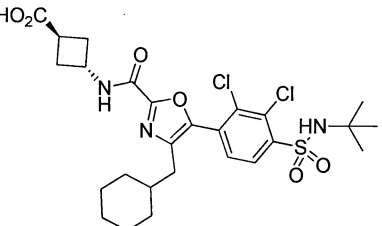
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 602,3 (M+1) ⁺
100 /7		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,78-0,82 (m, 2H), 0,96-1,15 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,34 (s, 6H), 1,58-1,75 (m, 6H), 1,94 (s, 1H), 2,42 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 542,3 (M+1) ⁺
100 /8		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,76-0,80 (m, 2H), 1,09-1,13 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,59-1,61 (m, 5H), 2,17-2,19 (m, 4H), 2,43 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88-2,95 (m, 4H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 3H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS 632,2 (M+1) ⁺
100 /9		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,76-0,79 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 7H), 2,42-2,47 (m, 6H), 3,05-3,09 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

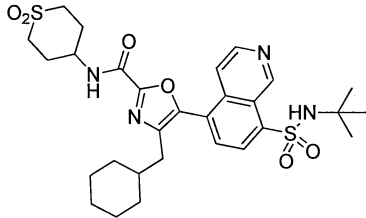
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS 628,2 (M+1) ⁺
100 /10		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,78-0,82 (m, 2H), 0,96-1,15 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,59-1,63 (m, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,44 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67-3,71 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,71-7,72 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS 580,3 (M+1) ⁺
100 /11		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,76-0,83 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 6H), 2,09-2,11 (m, 4H), 2,43 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,62-2,64 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 10,2 Hz, 1H). MS 596,3 (M+1) ⁺
100 /12		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,75-0,83 (m, 2H), 0,99-1,17 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,61-1,70 (m, 6H), 2,42-2,47 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H). MS

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		612,3 (M+1) ⁺
100 /13		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 0,66-0,80 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 1,21 (br s, 2H), 1,45-1,65 (m, 4H), 1,77 (s, 4H), 2,29-2,35 (m, 4H), 2,41 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,53-4,59 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 4H), 7,86-7,89 (m, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H). MS 568,3 (M+1) ⁺
100 /14		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,73-0,78 (m, 2H), 0,96-1,13 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,57-1,71 (m, 6H), 1,99-2,14 (m, 12H), 2,40 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 622,3 (M+1) ⁺
100 /15		MS 560,2 (M+1) ⁺
100 /16		MS 620,1 (M+1) ⁺

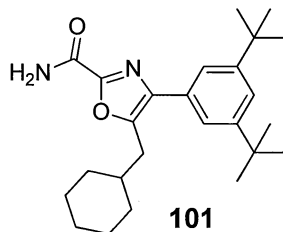
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
100 /17		MS 586,2 (M+1) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,75-0,77 (m, 2H), 0,88-0,90 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 1,16-1,26 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,62-1,79 (m, 8H), 2,02 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 2H), 4,14-4,22 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,6 Hz, 1H). MS 479,3 (M+1) ⁺
100 /18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,70-0,73 (m, 2H), 0,84-0,86 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,53-1,69 (m, 6H), 2,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,87 (t, J = 6,4 Hz, 1H). MS 495,3 (M+1) ⁺
100 /19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,75-0,77 (m, 2H), 0,88-0,90 (m, 2H), 1,03-1,06 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,63-1,79 (m, 6H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78-2,84

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		(m, 2H), 3,19-3,21 (m, 1H), 4,75-4,81 (m, 1H), 7,29-7,30 (m, 2H), 7,41 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,6 Hz, 1H). MS 493,3 (M+1) ⁺
100 /21		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,71-0,77 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,32 (s, 6H), 1,57-1,60 (m, 3H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,42 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,56 (m, 6H), 4,69 (s, 1H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 584,3 (M+1) ⁺
100 /22		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,69-0,73 (m, 2H), 1,04-1,16 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,25-1,31 (m, 5H), 1,32-1,60 (m, 7H), 2,05-2,08 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 4H), 2,93 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 4,71 (s, 1H), 7,60-7,75 (m, 3H), 7,83-7,86 (m, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 610,3 (M+1) ⁺
100 /23		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,69-0,73 (m, 2H), 1,04-1,16 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,57-1,60 (m, 6H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 7H), 2,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,70 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,59-7,72 (m, 3H), 7,87-7,90 (m,

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 608,3 (M+1) ⁺
100 /24		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 0,69-0,73 (m, 2H), 1,04-1,16 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,58-1,72 (m, 6H), 2,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,43 (s, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 7,58-7,73 (m, 3H), 7,83-7,86 (m, 1H), 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 600,2 (M+1) ⁺
100 /25		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 0,81-0,89 (m, 2H), 1,12-1,18 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 7H), 2,24-2,46 (m, 7H), 3,14-3,17 (m, 4H), 4,25-4,26 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 620,1 (M+1) ⁺ .
100 /26		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 0,81-0,88 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,32 (s, 6H), 1,61-1,70 (m, 6H), 2,40 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H; MS 560,2 (M+1) ⁺ .
100 /27		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 0,81-0,84 (m, 2H), 1,11-1,22 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,61-1,71 (m, 6H), 2,38-2,53 (m, 4H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,17-3,19 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,35 (d, J

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		= 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 586,2 (M+1) ⁺ .
100 /28		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 0,81-0,84 (m, 2H), 1,16-1,21 (m, 12H), 1,59-1,66 (m, 6H), 2,33-2,36 (m, 4H), 2,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 4,29-4,33 (m, 1H), 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H); MS 603,3 (M+1) ⁺ .

Ví dụ 101

Bước 1: axit 4-Metylbenzensulfonic (**101a**)

Hỗn hợp của natri 4-metylbenzensulfinat (1,0 g, 5,0 mmol) trong TBME (30 mL) được bổ sung HCl cô đặc (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau đó, nước (40 mL) được bổ sung. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄ và được cô đặc thu được hợp chất **101a** (0,8 g, 93%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: *N*-((3,5-Di-*tert*-butylphenyl)(tosyl)metyl)formamit (**101b**)

Dung dịch của 3,5-di-*tert*-butylbenzaldehyt (873 mg, 4 mmol) trong toluen (6 mL) và MeCN (6 mL) được bổ sung formamit (540 mg, 12 mmol) và

TMSCl (0,52 mL, 4,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Sau đó, hợp chất **101a** (630 mg, 4,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C qua đêm, sau đó, được tôi với nước (20 mL) và được chiết với EA (20 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc và chất rắn thu được được rửa với TBME (4 mL) thu được hợp chất **101b** (650 mg, 40%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 1,3-Di-*tert*-butyl-5-(isocyano(tosyl)metyl)benzen (**101c**)

Dung dịch của hợp chất **101b** (0,20 g, 0,49 mmol) trong THF (1,5 mL) được bổ sung POCl₃ (151 mg, 1,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát tới 4°C, 2,5-lutidin (321 mg, 3,0 mmol) được bổ sung trong 3 phút, được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 4 giờ, được rót vào hỗn hợp của nước đá và NaHCO₃ chứa nước (20 mL) và được chiết với TBME (20 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất **101c** (50 mg, 26%) là dầu.

Bước 4: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol (**101d**)

Dung dịch của hợp chất **101c** (0,20 g, 0,50 mmol), 2-xyclohexylacetaldehyt (64 mg, 0,50 mmol) và K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EA (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ hóa hợp được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 100/1) thu được hợp chất **101d** (80 mg, 45%) là dầu.

Bước 5: Etyl 5-(xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol-2-carboxylat (**101e**)

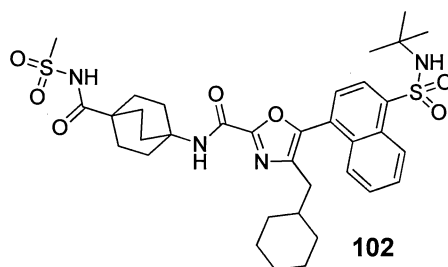
Dung dịch của hợp chất **101d** (0,20 g, 0,56 mmol) trong THF khô (20 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch LHMDs (1M trong THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) ở -78°C và dung dịch được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch của etyl cloformat (108 mg, 1,0 mmol) trong THF khô (1 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 2 giờ, được tôi với NH₄Cl chứa nước và được chiết với EA (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ hóa

hợp được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 100/1) thu được hợp chất **101e** (60 mg, 25%) là dầu.

Bước 6: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)oxazol-2-carboxamit (**101**)

Hỗn hợp của hợp chất **101e** (300 mg, 0,70 mmol) và THF/NH₃ (2M, 5 mL, 10 mmol) trong ống bít kín được gia nhiệt ở 90°C trong 12 giờ, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **101** (70 mg, 25%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,06-1,30 (5H, m), 1,39 (18H, s), 1,59-1,87 (5H, m), 1,88-1,90 (1H, m), 2,80-2,83 (2H, d, J = 9,9 Hz), 5,57 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,42 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 1,8 Hz). MS 397,3 (M+1).

Ví dụ 102



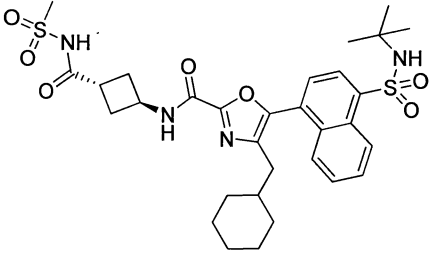
5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)-*N*-(4-((metylsulfonyl)carbamoyl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)oxazol-2-carboxamit (**102**)

Dung dịch của hợp chất **100/14** (94 mg, 0,15 mmol), EDCI (105 mg, 0,53 mmol), DMAP (110 mg, 0,85 mmol) và MeSO₂NH₂ (45 mg, 0,44 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy ở 30°C qua đêm, được pha loãng với EA, được rửa với H₂O và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **102** (31 mg, 30%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,73-0,81 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,57 (br s, 2H), 1,77 (br s, 4H), 1,94-1,99 (m, 6H), 2,12-2,17 (m, 6H), 2,39 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,58-7,74 (m, 3H), 7,85-

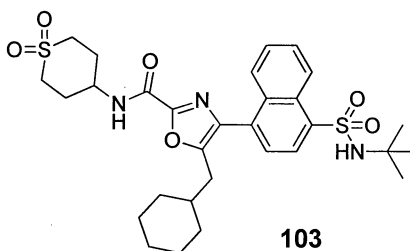
7,93 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) , 8,66 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H). MS 699 $[M+1]^+$.

Ví dụ 102/1

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như được mô tả trong ví dụ **102** trên đây:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
102 /1		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,85 (m, 2H), 1,04-1,06 (m, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,58-1,61 (m, 7H), 2,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 4,68-4,73 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H) , 8,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 645 $[M+1]^+$

Ví dụ 103



Bước 1: 2-Xyclohexylacetaldehyt (**103a**)

Dung dịch của 2-xyclohexyletanol (25,6 g, 200 mmol) trong DCM (500 mL) được bổ sung PCC (64,6 g, 300 mmol), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được pha loãng với Et_2O , được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được lọc qua màng xelit và silica gel (1/1). Phần lọc được cô đặc cẩn thận thu được hợp chất thô **103a** (25,2 g) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: 3-Xyclohexyl-2-hydroxypropannitril (**103b**)

Dung dịch được khuấy của hợp chất **103a** (25,2 g, 200 mmol) trong DCM (180 mL) được bổ sung titanium isopropoxit (11,8 mL, 40,0 mmol) ở 0°C và được gia nhiệt tới nhiệt độ trong phòng. Trimethylsilyl xyanua (39,7 g, 400 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được tôi với 1N HCl và THF ở 0°C và được chiết với EA. Phần hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **103b** (24,1 g, 72% qua hai bước) là dầu không màu.

Bước 3: 1-Amin-3-xyclohexylpropan-2-ol (**103c**)

Dung dịch của hợp chất **103b** (24,1 g, 144 mmol) trong THF khô (250 mL) được bổ sung LiAlH₄ (8,2 g, 216 mmol) dưới việc khuấy và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi làm mát tới 0 đến 5°C, LiAlH₄ dư được trung hòa bằng cách bổ sung H₂O (8 mL), 15% NaOH chứa nước (8 mL) và H₂O (24 mL). Huyền phù được khuấy trong cho đến khi tất cả LiAlH₄ được trung hòa và chất kết tủa màu trắng được hình thành, được lọc và chất kết tủa được rửa với Et₂O. Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **103c** (21,6 g, 95%) là dầu không màu.

Bước 4: Ethyl 2-((3-xyclohexyl-2-hydroxypropyl)amin)-2-oxoaxetat (**103d**)

Dung dịch của hợp chất **103c** (21,6 g, 137 mmol) trong DCM khô (200 mL) được bổ sung ethyl clo(oxo)axetat (18,8 g, 137 mmol) tiếp theo bởi TEA (20,8 g, 206,1 mmol) ở 0°C và hỗn hợp từ từ được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm hỗn hợp được cô đặc, được pha loãng với NaHCO₃ chứa nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 1/1) thu được hợp chất **103d** (12,4 g, 35%) là dầu không màu.

Bước 5: Ethyl 2-((3-xyclohexyl-2-oxopropyl)amin)-2-oxoaxetat (**103e**)

Dung dịch được khuấy của hợp chất **103d** (12,4 g, 48,2 mmol) trong DCM khô (150 mL) được bổ sung Dess-Martin periodinan (20,4 g, 48,2 mmol) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được pha loãng với nước ở 0°C và được chiết với DCM hai lần. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa hai lần với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 1/1) thu được hợp chất **103e** (10,1 g, 82%) là chất rắn không màu.

Bước 6: Ethyl 5-(xyclohexylmetyl)oxazol-2-carboxylat (103f)

Dung dịch của hợp chất **103e** (10,1 g, 39,6 mmol) và POCl₃ (6,1 g, 39,6 mmol) trong toluen khô (100 mL) được gia nhiệt ở sự chảy ngược qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và được chia tách giữa DCM và 5% Na₂CO₃ chứa nước. Các lớp được tách và lớp chứa nước được chiết với DCM. Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **103f** (8,7 g, 92%) là dầu màu vàng.

Bước 7: Ethyl 4-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-5-(xyclohexylmetyl)oxazol-2-carboxylat (103g)

Dung dịch của hợp chất **103f** (500 mg, 2,10 mmol), 4-bromo-*N*-(*tert*-butyl)naphtalen-1-sulfonamit (791 mg, 2,30 mmol), PPh₃ (603 mg, 2,3 mmol) và Pd(OAc)₂ (95 mg, 0,40 mmol) trong DMF (8 mL) được gia nhiệt ở 125°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được chia tách giữa EA và nước và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc. Quy trình này được lặp lại ba lần và các cặn hóa hợp được tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **103g** (350 mg, 8%) là chất rắn màu vàng.

Bước 8: Kali 4-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-5-(xyclohexylmetyl)oxazol-2-carboxylat (103h)

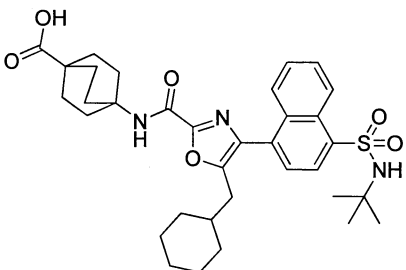
Dung dịch của hợp chất **103g** (350 mg, 0,70 mmol) trong hỗn hợp của MeOH (10 mL) và H₂O (1 mL) được bổ sung KOH (56 mg, 1,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và được cô đặc thu được hợp chất thô **103h** (365 mg) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 9: 4-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-5-(xyclohexylmetyl)-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)oxazol-2-carboxamit (**103**)

Dung dịch của hợp chất **103h** (150 mg, 0,30 mmol), HATU (136 mg, 0,36 mmol), DIEA (90 mg, 0,70 mmol) và muối 1,1-dioxo-hexahydrothiopyran-4-ylamin hydroclorua (56 mg, 0,36 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy qua đêm và được pha loãng với H₂O và EA. Lốp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **103** (31 mg, 18%) là chất rắn không màu. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,70-0,74 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 12H), 1,46-1,50 (m, 6H), 2,08-2,17 (m, 4H), 2,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,26-3,37 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). MS 602,2 [M+1]⁺.

Ví dụ 103/1 đến 103/3

Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như được mô tả trong ví dụ **103** trên đây:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
103 /1		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,69-0,73 (m, 2H), 0,96-1,05 (m, 12H), 1,42-1,47 (m, 6H), 1,74-1,79 (m, 6H), 1,92-1,97 (m, 6H), 2,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 11,95 (br s, 1H). MS

#

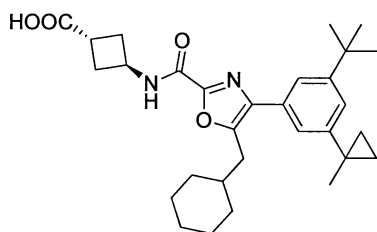
Cấu trúc

Dữ liệu phân tích

622,3 [M+1]⁺

103

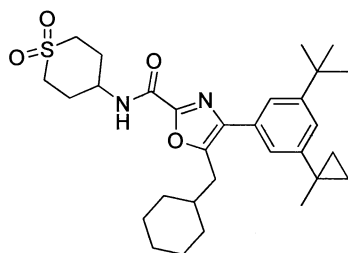
/2



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,76-0,78 (m, 2H), 0,88-0,91 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,18-1,33 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,63-1,75 (m, 5H), 1,82-1,93 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,78-2,80 (m, 4H), 3,14-3,23 (m, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 7,29 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 1,8 Hz, 1H). MS 493,3 [M+1]⁺

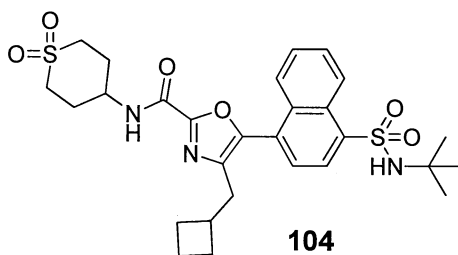
103

/3



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,76-0,78 (m, 2H), 0,88-0,91 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,18-1,33 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,63-1,75 (m, 5H), 1,82-1,93 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 4H), 2,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,13-3,17 (m, 4H), 4,23-4,28 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,29 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 1,8 Hz, 1H). MS 527,3 ([M+1]⁺

Ví dụ 104



104

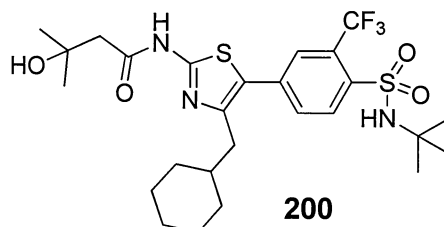
Bước 1: Ethyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclobutylmetyl)oxazol-2-carboxylat (**104a**)

Dung dịch của *N*-(*tert*-butyl)-4-(4-(xyclobutylmetyl)oxazol-5-yl)naphtalen-1-sulfonamid (1,6 g, 4,0 mmol, được điều chế tương tự như trung gian **100b**) trong THF (20 mL) được bổ sung *n*-butyllithium (3,2 mL, 8,0 mmol) ở -78°C và sau đó, được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ này. Ethyl cloformat (6,5 g, 6,0 mmol) được bổ sung từng giọt ở -78°C . Dung dịch được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, được tối với NH_4Cl bão hòa chứa nước, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được sấy với Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/MeOH = 60/1) thu được hợp chất **104a** (600 mg, 31%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2 và Bước 3: 5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclobutylmetyl)-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)oxazol-2-carboxamid (**104**)

Ví dụ **104** được điều chế từ trung gian **104a** tương tự như được mô tả ví dụ **6** từ trung gian **6e**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (s, 9H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 4H), 2,56-2,63 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 4,20-4,21 (m, 1H), 7,60-7,71 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H). MS 574,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 200



Bước 1: 4-(Xyclohexylmetyl)thiazol-2-amin (**200a**)

Dung dịch của 1-bromo-3-xyclohexylpropan-2-on (2,8 g, 12,8 mmol) và thiourea (1,07 g, 14,1 mmol) trong EtOH (20 mL) được cho ngược dòng trong 4

giờ, được cô đặc và được chia tách giữa DCM và NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất **200a** (1,1 g, 44%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: 5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-amin (200b)

Hỗn hợp của hợp chất **200a** (7,6 g, 38,8 mmol) và NBS (6,9 g, 38,8 mmol) trong MeCN (100 mL) được khuấy ở 50°C trong 10 giờ, được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với EA (3x 100 mL). Lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄ và được bay hơi thu được hợp chất **200b** (7,5 g, 71%) chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: N-(5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-yl)-3-hydroxy-3-metylbutanamit (200c)

Hỗn hợp của hợp chất **200b** (548 mg, 2,0 mmol), DCC (412 mg, 2,0 mmol) và axit 3-hydroxy-3-metylbutanoic (236 mg, 2,0 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với EA (3x 50 mL). Lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄ và được bay hơi thu được hợp chất **200c** (220 mg, 29%) chất rắn màu vàng nhạt.

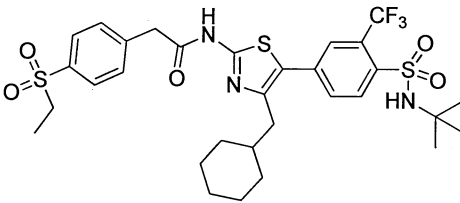
Bước 4: N-(5-(4-(N-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-yl)-3-hydroxy-3-metylbutanamit (200)

Huyền phù của hợp chất **200c** (75 mg, 0,2 mmol), Cs₂CO₃ (130 mg, 0,4 mmol), *N*-(*tert*-butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)benzensulfonamit (81 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 20 µmol) trong toluen/H₂O (10:1, 10mL) được gia nhiệt qua đêm dưới N₂ ở 100°C, được cô đặc và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua MgSO₄, được lọc, được bay hơi và được tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **200** (30 mg, 25%) chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 12,10 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,86-7,94 (m, 3H), 2,57-2,60

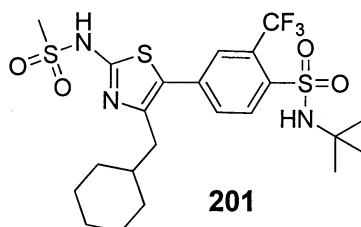
(m, 4H), 1,59-1,75 (m, 6H), 1,07-1,23 (m, 18H), 0,85-0,91 (m, 2H). MS 576,2 (M+1)⁺.

Ví dụ 200/1

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như trong ví dụ **200**:

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
200/1		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,49 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,59-1,53 (m, 6H), 1,26-1,20 (m, 12H), 1,12-0,79 (m, 5H). MS 686,1 (M+1) ⁺ .

Ví dụ 201



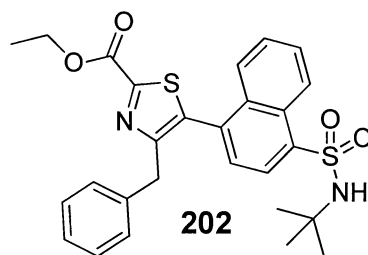
Bước 1: *N*-(5-Bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiazol-2-yl)metansulfonamit (**201a**)

Hỗn hợp của hợp chất **200b** (548 mg, 2,0 mmol) và TEA (404 mg, 4,0 mmol) trong DCM (20 mL) ở -10°C được bổ sung MsCl (262 mg, 2,2 mmol) trong 2 giờ, được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với DCM (3x 50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **201a** (640 mg, 91%) chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: *N*-(*tert*-Butyl)-4-(4-(xyclohexylmetyl)-2-(metylsulfonamido)thiazol-5-yl)-2-(triflometyl)benzensulfonamit (**201**)

Huyền phù của hợp chất **201a** (90 mg, 0,25 mmol), Cs_2CO_3 (162 mg, 0,5 mmol), *N*-(*tert*-butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)benzensulfonamit (101 mg, 0,25 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0,03 mmol) trong toluen/ H_2O (10:1, 10 mL) được gia nhiệt qua đêm dưới N_2 ở 100°C , được làm mát, được cô đặc và được chiết với EA. Lốp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua MgSO_4 , được lọc, được bay hơi và được tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **201** (35 mg, 25%) chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 12,73 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 7,85-7,93 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,50-2,53 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 6H), 1,06-1,17 (m, 11H), 0,80-0,851 (m, 3H). MS 554,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 202

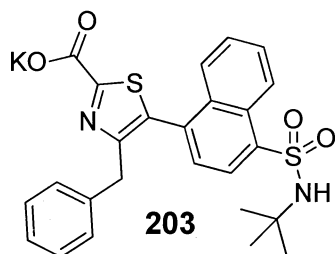


Etyl 4-benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)thiazol-2-carboxylat (**202**)

Dung dịch của etyl 4-benzyl-5-bromothiazol-2-carboxylat (1,50 g, 4,53 mmol), *N*-(*tert*-butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphtalen-1-sulfonamit (2,11 g, 5,43 mmol), Na_2CO_3 (1,90 g, 18,0 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (331 mg, 0,45 mmol) trong hỗn hợp của toluen (30 mL), EtOH (15 mL) và nước (15 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 15 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được chia tách giữa EA và nước và được tách. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **202** (1,24 g, 53%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,56-0,66 (m, 2H), 0,93-1,14 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,45-1,49 (m, 5H), 1,52-1,58 (m, 3H), 1,74-1,79 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 2H), 4,53 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,71 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57-

7,61 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,69-8,72 (m, 1H). MS 515,2 $[M+1]^+$.

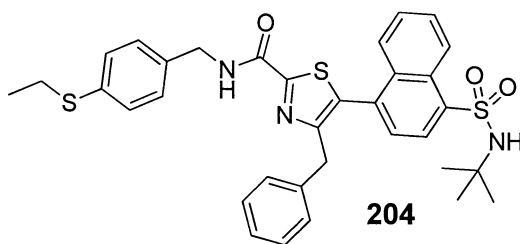
Ví dụ 203



Kali 4-benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)thiazol-2-carboxylat (**203**)

Dung dịch của hợp chất **202** (1,35 g, 2,63 mmol) trong dung dịch của MeOH (20 mL) và H₂O (5 mL) được bổ sung KOH (147 mg, 2,63 mmol) và sau đó, dung dịch được khuấy trong 30 phút ở 50°C. Dung dịch thu được được cô đặc, được rửa với Et₂O và được sấy chân không thu được hợp chất **203** (1,32 g, 96%) là chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 0,57-0,65 (m, 2H), 0,94-1,07 (m, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,48 (d, $J = 10,0$ Hz, 5H), 1,63-1,67 (m, 1H), 2,38 (br s, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 443,2 $[M-K+1]^+$.

Ví dụ 204

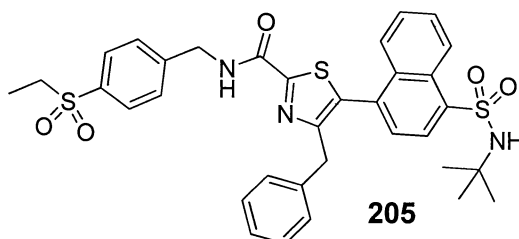


4-Benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-*N*-(4-(ethylthio)benzyl)thiazol-2-carboxamit (**204**)

Dung dịch của hợp chất **203** (200 mg, 0,38 mmol), HATU (72 mg, 0,38 mmol), DIEA (129 mg, 1,00 mmol) và (4-(ethylthio)phenyl)metanamin (72 mg, 0,41 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng,

được tôi với H₂O và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước (3 lần) và nước muối liên tiếp, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **204** (117 mg, 48%) là bột màu trắng.

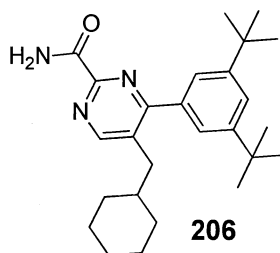
Ví dụ 205



4-Benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-*N*-(4-(ethylsulfonyl)benzyl)thiazol-2-carboxamit (**205**)

Dung dịch của hợp chất **204** (117 mg, 0,18 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung *m*-CPBA (102 mg, 0,50 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được tôi với Na₂SO₃ chứa nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **205** (67 mg, 56%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,60-0,69 (m, 2H), 0,83-1,11 (m, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,23-1,32 (m, 5H), 1,48-1,56 (m, 3H), 1,65-1,68 (m, 1H), 2,34 (br s, 2H), 3,13 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,80 (m, 6H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 668,2 [M+1]⁺.

Ví dụ 206



Bước 1: 5-(Bromometyl)-2,4-diclopyrimidin (**206a**)

2,4-Diclo-5-methylpyrimidin (20,0 g, 123 mmol) được hòa tan trong ACN (100 mL) và NBS (26,1 g, 147 mmol) và AIBN (1,01 g, 6,13 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 90°C và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ này. Dung môi được loại bỏ và tinh chế bởi CC (PE/EA = 99/1) thu được hợp chất **206a** (15 g, 50%) là xi-rô màu vàng nhạt.

Bước 2: 2,4-Diclo-5-(xyclohexylidenemetyl)pyrimidin (206b)

Triisopropylphosphit (7,28 g, 35,0 mmol) được bổ sung vào hợp chất **206a** (5,0 g, 20,6 mmol) trong bình và hỗn hợp được gia nhiệt tới 100°C trong 2 giờ, được làm mát tới 0°C và THF (25 mL) được bổ sung tiếp theo bởi xyclohexanon (2,42 g, 24,7 mmol). Sau 5 phút, NaH (822 mg, 20,6 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0°C, sau đó, được gia nhiệt tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với dung dịch NH₄Cl bão hòa (25 mL) và EA (50 mL). Lớp hữu cơ được tách và lớp chứa nước được chiết với DCM (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (1,5% EA trong PE) thu được hợp chất **206b** (1,8 g, 36%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 3: 2-Clo-5-(xyclohexylidenemetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrimidin (206c)

Hỗn hợp của hợp chất **206b** (2,0 g, 8,26 mmol), 2-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,13 g, 9,91 mmol), K₂CO₃ (3,19 g, 23,1 mmol), trong 1,4-dioxan (20 mL) được thổi với Ar trong 15 phút trong lọ bịt kín. Pd(PPh₃)₄ (0,477 g, 413 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 5 giờ, được lọc qua xelit và phân lọc được cô đặc. Tinh chế bởi CC (5% EA trong PE) thu được hợp chất **206c** (1,1 g, 34%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 4: 5-(Xyclohexylidenemetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrimidin-2-cacbonitril (206d)

NaCN (149 mg, 3,06 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất **206c** (1,1 g, 2,78 mmol) và DABCO (31 mg, 0,28 mmol) trong DMSO (20 mL). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C và được khuấy trong 16 giờ, sau đó, được pha loãng cẩn thận với nước và được chiết với DCM (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với đá nước lạnh (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (5% EA trong PE) thu được hợp chất **206d** (0,50 g, 45 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5: axit 5-(xyclohexylidenemetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrimidin-2-carboxylic (**206e**)

Hợp chất **206d** (0,8 g, 2,06 mmol) được hòa tan trong EtOH (5 mL) và nước (5 mL). Sau đó, NaOH (0,165 g, 4,13 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được bay hơi, được pha loãng với nước và được chiết với CHCl₃ (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/1) thu được hợp chất **206e** (0,3 g, 36%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 6: 5-(Xyclohexylidenemetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrimidin-2-carboxamit (**206f**)

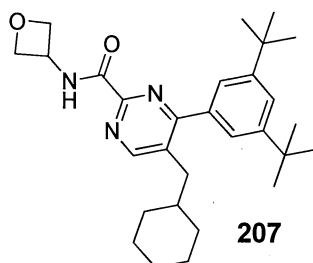
Hỗn hợp của hợp chất **206e** (150 mg, 369 µmol) và thionylclorua (133 µL, 1,85 mmol) được cho ngược dòng trong 2 giờ. Thionylclorua được bay hơi và NH₃ (7N trong THF, 1 mL) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, được bay hơi và được hòa tan trong CHCl₃ (2 mL) và được rửa với nước (2 x 2 mL). Lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (30% EtOAc trong PE) thu được hợp chất **206f** (0,15 g, lượng) là xi-rô màu nâu.

Bước 7: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrimidin-2-carboxamit (**206**)

Hợp chất **206f** (0,15 g, 370 µmol) được hòa tan trong MeOH (5 mL) và 2N NaOH (0,1 mL) được bổ sung. Sau đó, Pd/C (20 mg) được bổ sung và hỗn

hợp được giữ dưới khí hydro (áp suất khí cầu), được khuấy trong 30 phút, được lọc qua xelit và được rửa với MeOH (2 mL). Dung môi được bay hơi và sản phẩm thô thu được được hòa tan trong CHCl₃ (5 mL) và được rửa với nước (5 mL). Lớp hữu cơ được sấy qua Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 1/1) thu được hợp chất **206** (70 mg, 50%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,83-1,51 (m, 11H), 1,37 (s, 18H), 2,61 (d, 2H), 5,69 (br s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,54-7,55 (m, 1H), 7,84 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H). MS 408,6 (M+1)⁺.

Ví dụ 207



Bước 1: 5-(Xyclohexylidenemetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-*N*-(oxetan-3-yl)pyrimidin-2- carboxamit (**207a**)

Hợp chất **206e** (0,15 g, 369 μmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và TEA (74 mg, 770 μmol) được bổ sung sau đó bằng lượng dư của axit anhydrit propylphosphonic và oxetan-3-amin (32 mg, 443 μmol). Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước. Lớp hữu cơ được tách, được sấy qua Na₂SO₄ và được bay hơi thu được hợp chất thô **207a** (0,15 g, 88%).

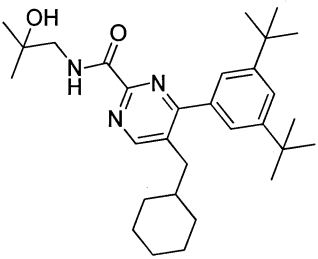
Bước 2: 5-(Xyclohexylmetyl)-4-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-*N*-(oxetan-3-yl)pyrimidin-2-carboxamit (**207**)

Hợp chất **207a** (0,15 g, 325 μmol) được hòa tan trong MeOH (5 mL) và 2N NaOH (0,1 mL) được bổ sung. Sau đó, Pd/C (20 mg) được bổ sung và hỗn hợp được giữ dưới khí hydro (áp suất khí cầu). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được lọc qua xelit và xelit được rửa với MeOH (2 mL). Dung môi được bay hơi

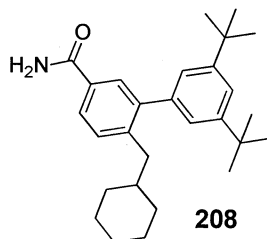
và sản phẩm thô thu được được hòa tan trong CHCl_3 (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (5 mL), được sấy qua Na_2SO_4 , được bay hơi và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 1/1) thu được hợp chất **207** (65 mg, 50%) là chất rắn không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,80-1,60 (m, 11H), 1,35 (s, 18H), 2,58-2,60 (d, 2H), 4,64 (t, 2H), 5,01 (t, 2H), 5,34 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,73 (s, 1H). MS 464,6 ($\text{M}+1$)⁺.

Ví dụ 207/1

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như được mô tả trong ví dụ **207**.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
207/1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,80-1,60 (m, 11H), 1,12 (s, 6H), 1,35 (s, 18H), 2,60 (d, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,83 (s, 1H). MS 480,6 ($\text{M}+1$) ⁺

Ví dụ 208



Bước 1: Metyl 3-bromo-4-(bromometyl)benzoat (**208a**)

AIBN (71 mg, 440 μmol) được bổ sung dung dịch của metyl 3-bromo-4-metylbenzoat (2,0 g, 8,73 mmol) và NBS (1,87 g, 10,5 mmol) trong ACN (10 mL). Hỗn hợp được cho ngược dòng trong 48 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (5% EA trong PE) thu được hợp chất **208a** (1,07 g, 40%).

Bước 2: 3-Bromo-4-(xyclohexylidenemetyl)benzoic axit (**208b**)

Hỗn hợp của hợp chất **208a** (0,50 g, 2,18 mmol) và triethyl phosphit (0,62 g, 3,71 mmol) trong THF (10 mL) được cho ngược dòng trong 3 giờ, được làm mát tới 0°C và sau đó, NaH (52 mg, 2,18 mmol) được bổ sung tiếp sau bởi THF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, tiếp sau bằng cách bổ sung xyclohexanon (0,26 g, 2,62 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, được pha loãng với NH₄Cl chứa nước và EA. Lóp hữu cơ được tách và lóp chứa nước được axit hóa với 2N HCl ở 0°C và được chiết với DCM (3 x 10 mL). Lóp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄ và được bay hơi thu được sản phẩm thô **208b**.

Bước 3: 3',5'-Di-*tert*-butyl-6-(xyclohexylidenemetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic axit (**208c**)

Hỗn hợp của hợp chất **208b** (0,5 g, 1,69 mmol), 2-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,64 g, 2,03 mmol), Na₂CO₃ (0,50 g, 4,74 mmol) trong 1,4-dioxan và nước được thổi với Ar trong 15 phút. Sau đó, Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 85 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 14 giờ, được lọc qua xelit và phần lọc được cô đặc và tinh chế bởi CC (25% EA trong PE) thu được hợp chất **208c** (342 mg, 50% qua hai bước).

Bước 4: 3',5'-Di-*tert*-butyl-6-(xyclohexylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic axit (**208d**)

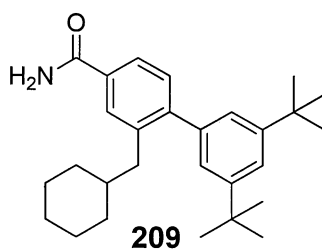
Pd/C (10 mg) được bổ sung dung dịch của hợp chất **208c** (100 mg, 247 mmol) trong MeOH và phản ứng được thực hiện dưới 60 psi áp suất hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit và phần lọc được bay hơi. Sản phẩm thô thu được được chia tách giữa nước và 10% MeOH/DCM. Lóp hữu cơ được tách và được sấy qua Na₂SO₄ và được bay hơi. Sản phẩm thô thu được được nghiền thành bột với Et₂O và chất rắn được lọc và được sấy dưới chân không thu được hợp chất **208d** (45 mg, 45%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5: 3',5'-Di-*tert*-butyl-6-(xyclohexylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (**208**)

CDI (79 mg, 0,49 mmol) được bổ sung dung dịch của hợp chất **208d** (100 mg, 0,25 mmol) trong THF (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch 2M của NH_3 (5 mL) trong THF được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được bay hơi và sản phẩm thô thu được được chia tách giữa EA và nước. Lớp hữu cơ được tách, được sấy qua Na_2SO_4 và được bay hơi. Sản phẩm thô thu được được nghiền thành bột với ACN và được sấy dưới chân không thu được hợp chất **208** (60 mg, 60%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 0,70-1,55 (m, 11H), 1,30 (s, 18H), 2,45 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,96 (br s, 1H). MS 406,5 ($\text{M}+1$) $^+$.

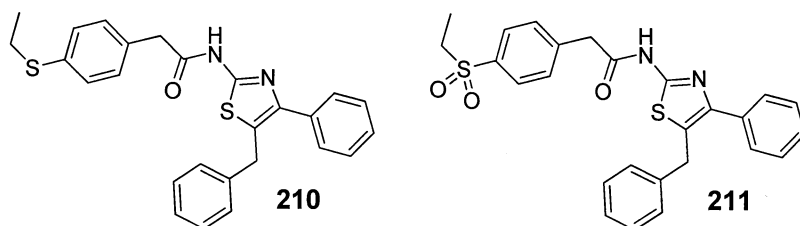
Ví dụ 209

Ví dụ sau đây được điều chế sử dụng các quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ **208**.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 0,69-1,57 (m, 11H), 1,32 (s, 18H), 2,45 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,94 (br s, 1H). MS 406,5 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 210 và Ví dụ 211



Bước 1: 5-Benzyl-4-phenylthiazol-2-amin (**210a**)

(2-Amin-4-phenylthiazol-5-yl)(phenyl)metanon (được điều chế tương tự như được mô tả Trong WO2012/028100) được khử với NaBH_4 và rượu thu được được xử lý với Et_3SiH và TFA thu được hợp chất **210a**.

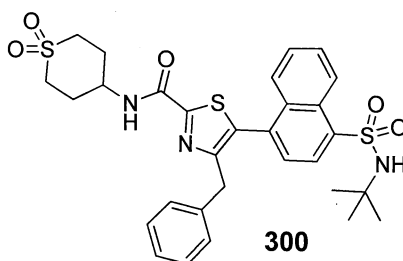
Bước 2: *N*-(5-Benzyl-4-phenylthiazol-2-yl)-2-(4-(etylthio)phenyl)axetamit (**210**)

Hợp chất **210a** được nối với 2-(4-(etylthio)phenyl)axit axetic tương tự như được mô tả Trong WO2012/028100 thu được hợp chất **210**.

Bước 3: *N*-(5-Benzyl-4-phenylthiazol-2-yl)-2-(4-(etylsulfonyl)phenyl)axetamit (**211**)

Hợp chất **210** được oxy hóa với axit *meta*-cloperoxybenzoic thu được hợp chất **211** là chất rắn không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,28 (q, $J = 7,8$ Hz, 3H), 3,08 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,23 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,64 (dd, $J = 6,0, 7,5$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 11,84 (br s, 1H). MS 477,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ 300



Bước 1: 1-Bromo-3-phenylpropan-2-on (**300a**)

Dung dịch của 1-phenylpropan-2-on (6,1 g, 45,5 mmol) trong AcOH (15 mL) được bổ sung dung dịch của HBr trong AcOH (48%, 10 mL) và dung dịch của Br_2 (5,0 mL, 97,0 mmol) trong AcOH (30 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, được pha loãng với axeton (100 mL), được khuấy thêm trong 16 giờ, được cô đặc và được chiết với DCM. Lóp hữu cơ được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **300a** (3,6 g, 37%) là dầu màu nâu.

Bước 2: Ethyl 4-benzylthiazol-2-carboxylat (**300b**)

Dung dịch của hợp chất **300a** (3,60 g, 16,9 mmol) và ethylthioxamat (2,37 g, 18,0 mmol) trong Etanol (50 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 6 giờ, được làm mát tới 0°C, được pha loãng với nước và EA, sau đó, được trung hòa tới pH = 7 sử dụng NH₄OH. và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **300b** (2,5 g, 60%) là dầu màu vàng.

Bước 3: Ethyl 4-benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)thiazol-2-carboxylat (**300c**)

Dung dịch của hợp chất **300b** (250 mg, 1,1 mmol), hợp chất **P1/2** (409 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (56 mg) và PPh₃ (118 mg, 0,45 mmol) trong DMF (10 mL) được tạo bong bóng với N₂ trong 5 phút và sau đó, được khuấy ở 110°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **300c** (200 mg, 36%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 4: Kali 4-benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)thiazol-2-carboxylat (**300d**)

Dung dịch của hợp chất **300c** (200 mg, 0,39 mmol) và KOH (28 mg, 0,5 mmol) trong MeOH (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được cô đặc và được rửa với Et₂O thu được hợp chất thô **300d** (210 mg) là chất rắn màu trắng ngà.

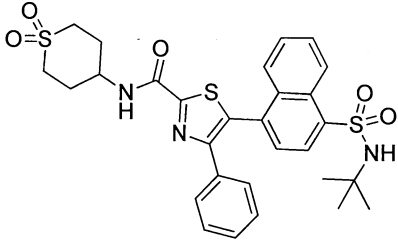
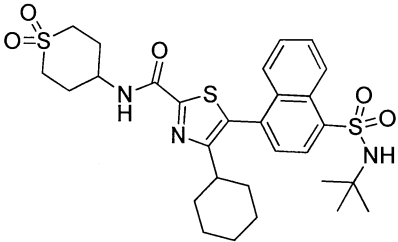
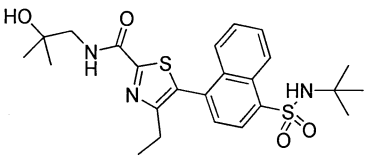
Bước 5: 4-Benzyl-5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)thiazol-2-carboxamit (**300**)

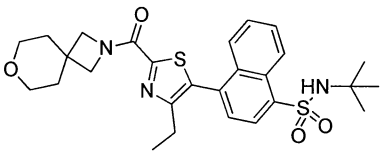
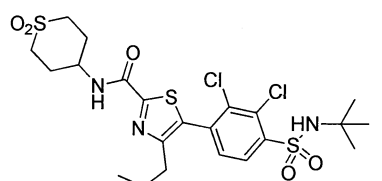
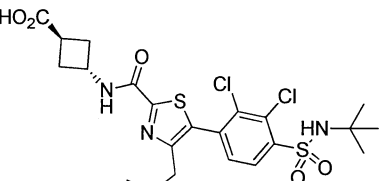
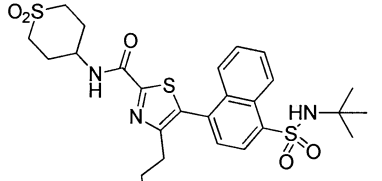
Dung dịch của hợp chất thô **300d** (200 mg, 0,39 mmol), 1,1-dioxo-hexahydro-1-thiopyran-4-ylamin (148 mg, 0,80 mmol), DIEA (206 mg, 1,6 mmol) và HATU (304 mg, 0,80 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước (3 lần) và nước muối liên tiếp, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được

hợp chất **300** (57 mg, 24% qua hai bước) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (s, 9H), 2,31-2,48 (m, 4H), 3,15-3,16 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H). MS 612,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 300/1 đến 300/18

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như được mô tả trong ví dụ **300**.

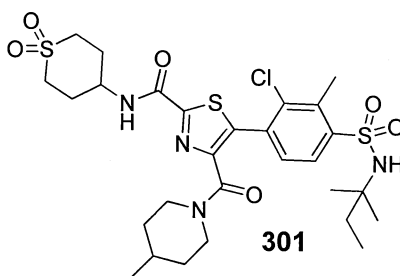
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
300/1		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (s, 9H), 2,34-2,52 (m, 4H), 3,17-3,20 (m, 4H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,65-7,7,70 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 8,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS 598,4 $[\text{M}+1]^+$
300/2		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,90-1,16 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,66-1,72 (m, 8H), 2,25-2,51 (m, 5H), 3,16-3,21 (m, 4H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H). MS 604,3 $[\text{M}+1]^+$
300/3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,80 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 3,32 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,48 (m, 2H), 1,11 (m,

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		18H). MS 489,7 (M+1) ⁺
300/4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,76 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 1,17 (m, 3H). MS 528,2 (M+1) ⁺
300/5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,39 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,86 (t, 3H, J = 7,2 Hz). MS 582,2 (M+H) ⁺
300/6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,10 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz). MS 548,2 (M+H) ⁺
300/7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,86 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,76 (t, 3H, J = 7,6 Hz). MS 564,2 (M+H) ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
300/8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,80 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,92-7,66 (m, 5H), 4,61 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,67 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz). MS 530,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
300/9		MS 544,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
300/10		MS 576,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
300/11		MS 578,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
300/12		MS 599,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
300/13		MS 613,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
300/14		MS 632,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
300 /15		MS 567,1 ($M-{}^t\text{Bu}+H$) ⁺ , 623,2 ($M+H$) ⁺
300 /16		MS 585,1 ($M-{}^t\text{Bu}+H$) ⁺ , 641,2 ($M+H$) ⁺
300 /17		MS 570,2 ($M+H$) ⁺
300 /18		MS 5MS78,2 ($M+H$) ⁺

Ví dụ 301

Bước 1: axit 2-(Etoxicacbonyl)thiazol-4-carboxylic (**301a**)

Dung dịch của ethyl 2-amin-2-thioxoacetat (6,0 g, 45 mmol) và axit 3-bromo-2-oxo-propionic (7,5 g, 45 mmol) trong dioxan (200 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được cô đặc thu được hợp chất **301a** (11 g, thô) là chất rắn màu nâu.

Bước 2: Ethyl 4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)thiazol-2-carboxylat (**301b**)

Dung dịch của hợp chất **301a** (11,0 g, 55 mmol), HATU (20,8 g, 55 mmol), DIEA (28,2 g, 219 mmol) và 4-methyl-piperidin (5,4 g, 55 mmol) trong DMF (110 mL) được khuấy trong 4 giờ, được tôi với H₂O và được chiết với EA. Lốp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **301b** (4,2 g, 27% qua hai bước) là dầu màu nâu.

Bước 3: Ethyl 5-(2-clo-3-metyl-4-(*N*-(*tert*-pentyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)thiazol-2-carboxylat (**301c**)

Dung dịch của hợp chất **301b** (200 mg, 0,71 mmol), 4-bromo-3-clo-2-metyl-*N*-(*tert*-pentyl)benzensulfonamit (301 mg, 0,85 mmol), KOAc (139 mg, 1,42 mmol), PPh₃ (205 mg, 0,78 mmol) và Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,071 mmol) trong DMF (8 mL) được gia nhiệt ở 120°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước và được chiết với EA. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 4/1) thu được hợp chất **301c** (110 mg, 28%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4: axit 5-(2-Clo-3-metyl-4-(*N*-(*tert*-pentyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)thiazol-2-carboxylic (**301d**)

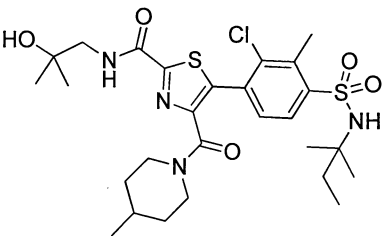
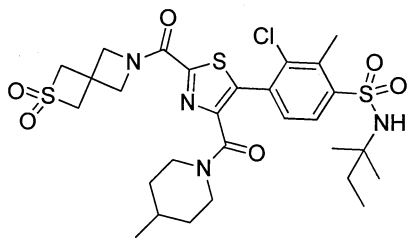
Dung dịch của hợp chất **301c** (1,1 g, 1,98 mmol) trong dung dịch của THF (20 mL) và H₂O (4 mL) được bổ sung KOH (332 mg, 5,94 mmol) và sau đó, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được cô đặc, được pha loãng với nước, điều chỉnh pH = 5 với 1N HCl và được chiết với EA. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **301d** (0,9 g, 90%) là chất rắn màu vàng nhạt.

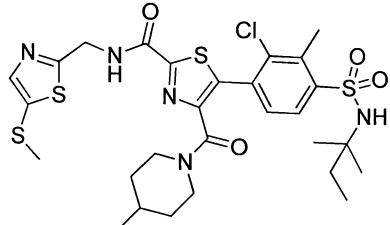
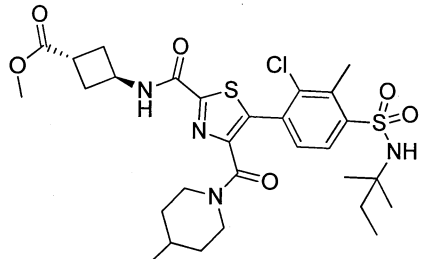
Bước 5: 5-(2-Clo-3-metyl-4-(*N*-(*tert*-pentyl)sulfamoyl)phenyl)-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)-4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)thiazol-2-carboxamit (**301**)

Dung dịch của hợp chất **301d** (120 mg, 0,23 mmol), HATU (86 mg, 0,23 mmol), DIEA (117 mg, 0,91 mmol) và muối 1,1-dioxo-hexahydrothiopyran-4-ylamin HCl (51 mg, 0,27 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy trong qua đêm, được tôi với H₂O và được pha loãng với DCM. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **301** (40 mg, 27%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,56-0,62 (m, 1H), 0,84-0,90 (m, 7H), 0,93-0,98 (m, 1H), 1,20 (s, 6H), 1,49-1,50 (m, 2H), 1,56-1,57 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,40-2,42 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,74-2,79 (m, 4H), 3,14-3,15 (m, 4H), 3,47-3,53 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H). MS 659,2 [M+1]⁺.

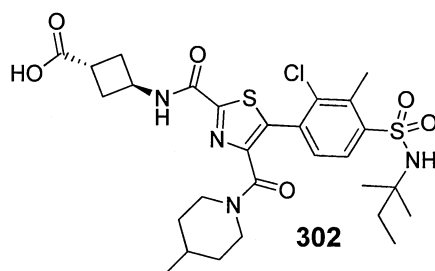
Ví dụ 301/1 đến 301/4

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như được mô tả trong ví dụ **301**.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
301/1		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,63-0,69 (m, 1H), 0,84-0,93 (m, 7H), 0,93-0,98 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,46-1,50 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,76-2,82 (m, 4H), 3,48 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52-3,57 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 599,2 [M+1] ⁺
301/2		¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 0,69-0,72 (m, 1H), 0,86-0,98 (m, 7H), 1,01-1,02 (m, 1H), 1,20 (s, 6H), 1,49-1,54 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,80-2,84 (m, 1H), 3,56-2,61 (m, 1H),

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		4,39-4,46 (m, 5H), 4,48-4,53 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H). MS 657,2 [M+1] ⁺
301/3		n.t.
301/4		n.t.

Ví dụ 302

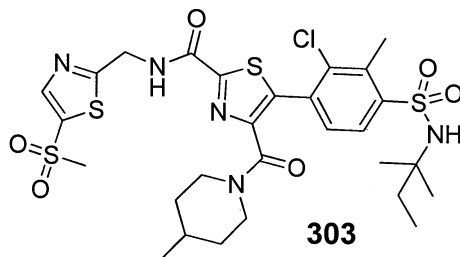


axit *trans*-3-(5-(2-Clo-3-metyl-4-(*N*-(*tert*-pentyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(4-metylpiperidin-1-cacbonyl)thiazol-2-carboxamido)xylobutancarboxylic (**302**)

Dung dịch của hợp chất **301/4** (60 mg, 94 μ mol) trong hỗn hợp của THF (5 mL) và H₂O (1 mL) được bổ sung LiOH·H₂O (39 mg, 940 μ mol), và sau đó, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được pha loãng với nước, điều chỉnh pH = 5 với 1N HCl và được chiết với EA. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15/1) thu được hợp chất **302** (40 mg, 68%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,56-0,61 (m, 1H), 0,84-0,91 (m, 7H), 1,20 (s, 6H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 3H), 2,43-2,46

(m, 2H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 6H), 3,15-3,16 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,76-4,84 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 625,2 $[M+1]^+$.

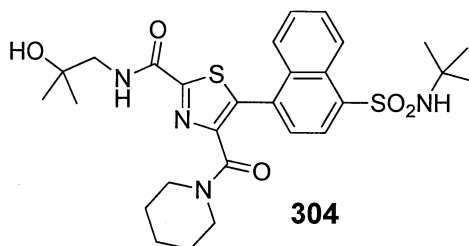
Ví dụ 303



5-(2-Clo-3-metyl-4-(*N*-(*tert*-pentyl)sulfamoyl)phenyl)-4-(4-metylpiperidin-1-cacbonyl)-*N*-((5-(metylsulfonyl)thiazol-2-yl)metyl)thiazol-2-carboxamit (**303**)

Dung dịch của hợp chất **301/3** (125 mg, 0,19 mmol) và *m*-CPBA (80 mg, 0,47 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy trong 2 giờ, được tôi với H₂O và được pha loãng với DCM. Lóp hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **303** (70 mg, 53%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,66-0,67 (m, 1H), 0,85-0,99 (m, 8H), 1,20 (s, 6H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H). MS 702,2 $[M+1]^+$.

Ví dụ 304



Bước 1: Etyl 4-(hydroxymetyl)thiazol-2-carboxylat (**304a**)

Hỗn hợp của etyl 1-bromo-3-hydroxypropan-2-on (129 mg, 0,85 mmol) trong 10 mL dioxan khô được xử lý với 2-amin-2-thioxoaxetat (113 mg, 0,85

mmol) trong 1,2 giờ ở 50°C và sau đó, được cô đặc ở 50°C dưới chân không thu được chất rắn màu vàng khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong Na₂CO₃ bão hòa (15 mL) và nước (15 mL), và được chiết với EA (6 x 20 mL). Lớp chứa nước sau đó, được axit hóa tới pH = 2 với HCl cô đặc, dẫn đến sự hình thành của chất kết tủa. Huyền phù được chiết với EA. Các phần chiết được chia, được sấy với Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **304a** là chất rắn màu nâu đỏ (115 mg, 73%).

Bước 2: *N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-(hydroxymetyl)thiazol-2-carboxamit (304b)

Dung dịch được khuấy của **304a** (115 mg, 0,62 mmol) trong 5,5 mL toluen được bổ sung 1-amin-2-metylpropan-2-ol (66 mg, 0,74mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết với EA. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc được tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **304b** (104 mg, 73%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-(hydroxymetyl)thiazol-2-carboxamit (304c)

Dung dịch của **304b** (103 mg, 0,45 mmol), 4-bromo-*N*-*tert*-butylnaphtalen-1-sulfonamit (153 mg, 0,45 mmol), K₂CO₃ (124 mg, 0,9 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,01mmol), PCy₃•HBF₄ (10 mg, 0,02 mmol) và PivOH (14 mg, 0,14 mmol) trong dung dịch của DMA (6 mL) được gia nhiệt dưới argon ở 100°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng và được chia tách giữa EA và nước. Pha hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1 đến 5/1) thu được hợp chất **304c** (128 mg, 58%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: axit 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-2-((2-hydroxy-2-metylpropyl)carbamoyl)thiazol-4-carboxylic (304d)

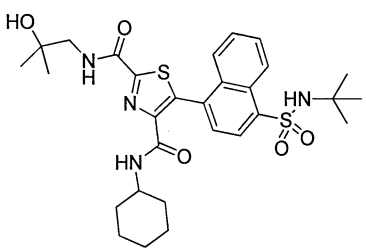
Dung dịch của **304c** (128 mg, 0,26 mmol) trong MeCN (30 mL) được bổ sung iodobenzen diaxetat (341 mg, 1,06 mmol) và TEMPO (40 mg, 0,26 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, được cô đặc và được chiết với EA (20 mL x 2). Lóp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được sấy với Na₂SO₄, được bay hơi và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1 đến 10/1) thu được hợp chất **304d** (95 mg, 73%) là chất rắn màu trắng.

Bước 5: 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-(piperidin-1-cacbonyl)thiazol-2-carboxamit (**304**)

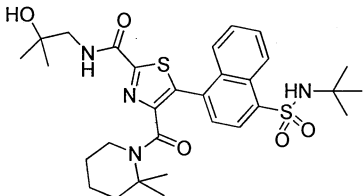
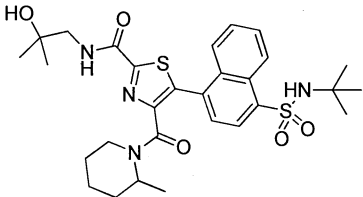
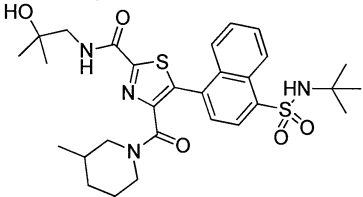
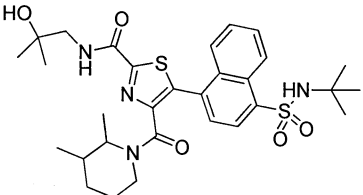
Dung dịch của **304d** (47 mg, 0,09 mmol) trong 3,0 mL DMF được bổ sung HATU (13 mg, 0,13 mmol) và DIPEA (35 mg, 0,27 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 60 phút và sau đó, piperidin (10 mg, 0,11 mmol) được bổ sung, được khuấy qua đêm, được tôi với nước và được chiết với EA. Lóp hữu cơ được tách, được rửa với nước muối và được sấy qua Na₂SO₄. Sau khi lọc, phần lọc được bay hơi và được tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **304** (34 mg, 64%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,52 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 1,32 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,09 (s, 9H), 0,87-0,86 (m, 2H). MS 573,3 (M+1)⁺.

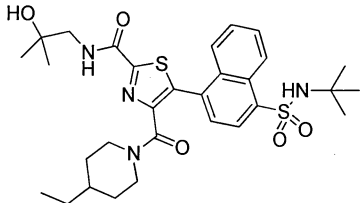
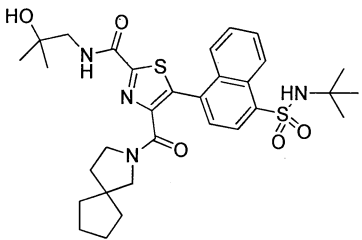
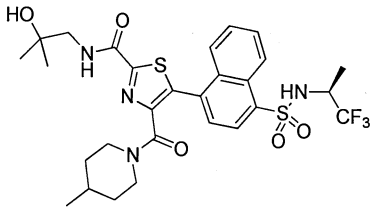
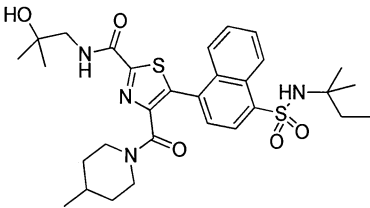
Ví dụ 304/1 đến 304/27

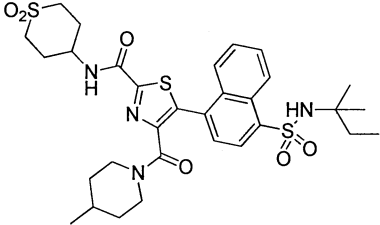
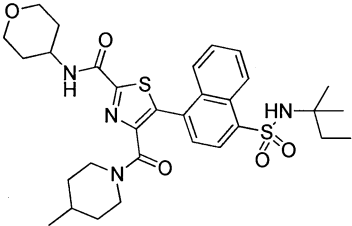
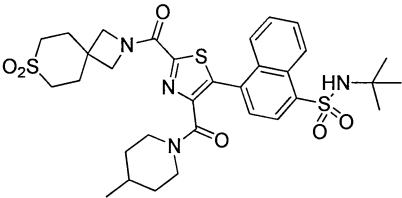
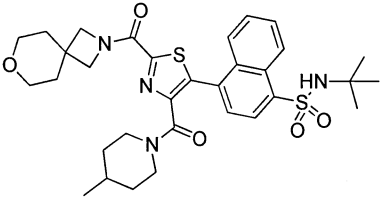
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự theo ví dụ 304.

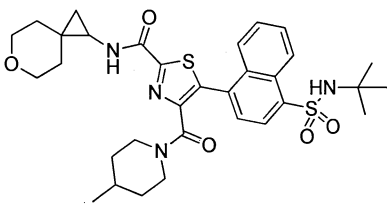
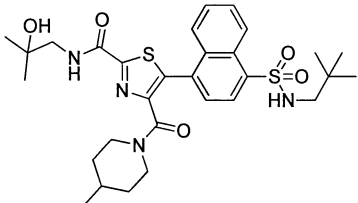
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/1		¹ H-NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ: 8,79-8,74 (m, 2H), 8,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 3H), 7,59 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,46 (s, 1H), 1,66-1,53 (m, 5H), 1,27-1,06 (m, 20H). MS 587,3 (M+1) ⁺

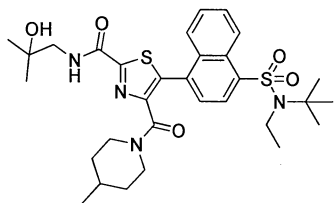
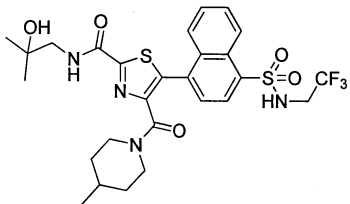
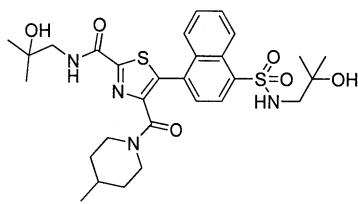
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,71 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,76 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 9H), 0,99 (m, 2H), 0,68 (m, 8H). MS 601,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,71 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,75 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,23 (m, 17H), 0,70 (m, 4H), 0,22 (m, 1H). MS 587,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (m, 1H), 7,75 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 3,52 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,30 (m, 4H), 1,27 (m, 16H), 1,12 (m, 3H), 0,80 (m, 6H). MS 601,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,05 (m, 1H), 7,70 (m, 4H), 4,89 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,52 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,22 (s, 9H), 0,75 (m, 6H). MS 587,3 ($\text{M}+1$) $^+$

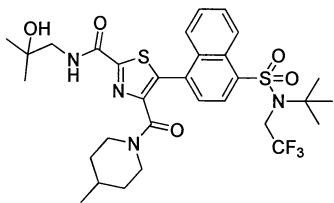
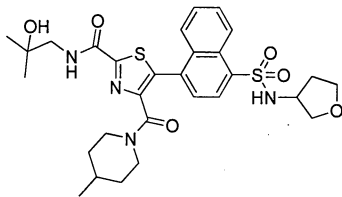
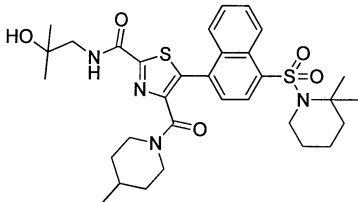
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 3,52 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,05 (m, 2H), 1,33 (m, 8H), 1,25 (m, 17H), 0,95 (m, 2H). MS 601,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,78 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,50 (m, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,99 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,11 (s, 9H), 0,90 (m, 5H). MS 587,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,52 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,35 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,22 (s, 9H), 1,08 (m, 1H), 0,76 (m, 3H), 0,50 (m, 4H). MS 601,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,73 (m, 4H), 4,86 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,22 (m, 10H), 0,76 (m, 9H). MS 601,3 ($\text{M}+1$) $^+$

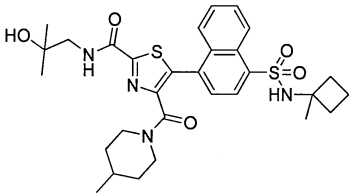
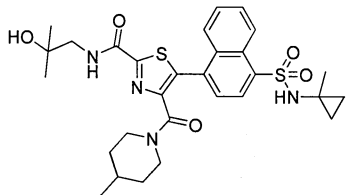
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 20H), 0,70 (m, 4H), 0,22 (m, 1H). MS 601,2 ($\text{M}+1$) $^+$
304/11		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,86 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 4,60 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 1,60 (m, 4H), 1,24 (m, 19H). MS 613,3 ($\text{M}+1$) $^+$
304/12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,01 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 5,30 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,37 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,30 (m, 11H), 0,70 (m, 4H), 0,33 (m, 1H). MS 627,2 ($\text{M}+1$) $^+$
304/13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,71 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,77-7,58 (m, 4H), 4,71 (s, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,36-1,15 (m, 14H), 0,78 (t, $J = 8,0$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		Hz, 3H), 0,66 (m, 4H), 0,25 (m, 1H). MS 601,3 (M+1) ⁺
304/14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,43 (m, 6H), 1,55 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,15 (m, 7H), 0,78 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,66 (m, 4H), 0,16 (m, 1H). MS 661,2 (M+1) ⁺
304/15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,31 (m, 1H), 1,15 (m, 7H), 0,77 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,66 (m, 4H), 0,18 (m, 1H). MS 613,3 (M+1) ⁺
304/16		MS 673,2 (M+1) ⁺
304/17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,58 (m,

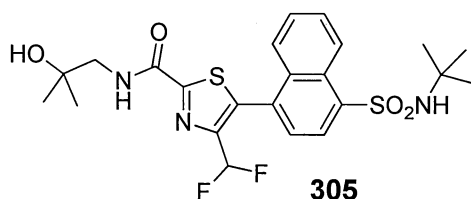
#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		3H), 4,68 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,87 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 11H), 0,80-0,65 (m, 4H), 0,25 (m, 1H). MS 625,2 (M+1) ⁺
304/18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,95-3,68 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 4H), 1,39-1,20 (m, 12H), 1,01 (m, 1H), 0,75-0,62 (m, 5H), 0,20 (m, 1H). MS 625,2 (M+1) ⁺
304/19		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81-7,66 (m, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 3H), 1,26 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,43 (m, 1H), 0,23 (m, 1H). MS 601,2 (M+1) ⁺

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,51-1,33 (m, 20H), 1,20 (m, 1H), 0,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,63 (m, 1H), 0,05 (m, 1H). MS 615,2 ($\text{M}+1$) $^+$
304/21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78-7,64 (m, 4H), 5,28 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 9H), 0,76-0,72 (m, 4H), 0,38 (m, 1H). MS 613,1 ($\text{M}+1$) $^+$
304/22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 5,44 (br s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,52 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,67-2,48 (m, 2H), 1,53-1,20 (m, 15H), 0,76-0,74 (m, 4H), 0,32 (m, 1H). MS 603,2 ($\text{M}+1$) $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/23		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02-7,86 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 11H), 1,36-1,32 (m, 7H), 0,80 (m, 3H), 0,49 (m, 1H), 0,13 (m, 1H). MS 669,2 ($M+1$) $^+$
304/24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82-7,63 (m, 4H), 5,21 (br s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,99-3,81 (m, 3H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,53 (m, 3H), 2,75-2,40 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 9H), 0,76-0,74 (m, 4H), 0,29 (m, 1H). MS 601,2 ($M+1$) $^+$
304/25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,83-7,67 (m, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 3H), 1,15 (s, 6H), 0,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,39 (m, 1H), 0,20 (m, 1H). MS 627,2 ($M+1$) $^+$

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
304/26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81-7,66 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,69-1,15 (m, 16H), 0,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,43 (m, 1H), 0,23 (m, 1H). MS 599,2 ($M+1$) $^+$
304/27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,50-1,15 (m, 9H), 1,06 (s, 3H), 0,52-0,24 (m, 6H). MS 585,2 ($M+1$) $^+$

Ví dụ 305



Bước 1: Ethyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-formylthiazol-2-carboxylat (**305a**)

Dung dịch của ethyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(hydroxymetyl)thiazol-2-carboxylat (1,2 g, 2,7 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung MnO_2 (0,49 g, 5,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (20 mL) được bổ sung, pha chứa nước được chiết với EA (20mL

x 3). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (EA/PE = 1/2) thu được hợp chất **305a** (1,1 g, 92%) là chất rắn màu nâu.

Bước 2: Ethyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(diflometyl)thiazol-2-carboxylat (**305b**)

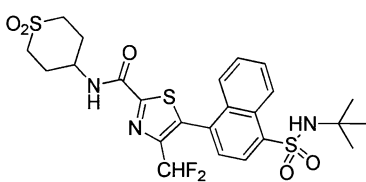
Dung dịch của hợp chất **305a** (1,1 g, 2,5 mmol) trong DCM khô (50 mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt DAST (0,81 g, 5 mmol) trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong ở 0°C trong 0,5 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EA (40 mL x 3). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **305b** (655 mg, 56%) là dầu không màu.

Bước 3: 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(diflometyl)-*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)thiazol-2-carboxamit (**305**)

Dung dịch của hợp chất **305b** (0,66 g, 1,2 mmol) và 1-amin-2-metylpropan-2-ol (0,21 g, 2,4 mmol) trong toluen (20 mL) được gia nhiệt tới 95°C qua đêm, được rót vào nước (40 mL) và được chiết với EA (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được cô đặc và tinh chế bằng TLC điều chế thu được hợp chất **305** (0,5 g, 82%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,72 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,77 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,53 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 1,35 (s, 6H), 1,21 (s, 9H). MS 511,7 ($\text{M}+1$) $^+$.

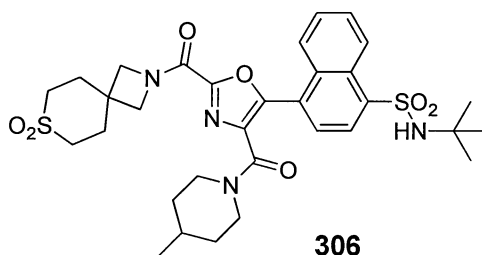
Ví dụ 305/1

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như ví dụ **305**.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
305/1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,75 (m, 4H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,40 (t, $J = 53,2$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,28 (m, 1H),

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
		3,18 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,21 (s, 9H).
		MS 572,1 (M+1) ⁺

Ví dụ 306

Bước 1: Metyl 4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-1-naphthoat (**306a**)

Dung dịch của 4-bromo-*N*-(*tert*-butyl)naphthalen-1-sulfonamit (300 mg, 0,88 mmol), Pd(AcO)₂ (19,7 mg, 88 μmol), DPPP (54,4 mg, 0,132 mmol) và NEt₃ (266,6 mg, 2,64 mmol) trong CH₃OH (10 mL) trong nồi hấp dưới CO (3,0 MPa áp suất) được khuấy ở 80°C qua đêm, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất **306a** (160 mg, 57%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Axit 4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)-1-naphthoic (**306b**)

Dung dịch của hợp chất **306a** (2,4 g, 7,4 mmol) trong CH₃OH/H₂O (10:1, 50 mL) được bổ sung LiOH·H₂O (0,94 g, 22,4 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc và được hòa tan trong H₂O. PH được điều chỉnh tới ~5 với 2N HCl dưới việc làm mát với bể nước đá và sau đó, pha chứa nước được chiết với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **306b** (2,2 g, 95%) là chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 3: 4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)-1-naphthoyl clorua (**306c**)

Dung dịch của hợp chất **306b** (307 mg, 1,0 mmol) trong DCM khô (5 mL) được bổ sung từ từ oxalyl clorua (189 mg, 1,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở

nhệt độ trong phòng trong 3 giờ và được cô đặc thu được hợp chất thô **306c** là dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Ethyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)oxazol-4-carboxylat (**306d**)

Dung dịch của ethyl 2-isocyanoacetat (124 mg, 1,1 mmol) và hợp chất **306c** (1,0 mmol) trong THF khô (5,0 mL) được bổ sung từ từ NEt_3 (400 mg, 4,0 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được pha loãng với EA, được rửa với NH_4Cl bão hòa và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất **306d** (190 mg, 47%) là chất rắn màu vàng.

Bước 5: axit 5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)oxazol-4-carboxylic (**306e**)

Dung dịch của hợp chất **306d** (220 mg, 0,55 mmol) trong EtOH (5,0 mL) được bổ sung NaOH (65 mg, 1,64 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc và được hòa tan trong H_2O . PH được điều chỉnh tới ~5 với 2N HCl dưới việc làm mát của bể nước đá và sau đó, pha chứa nước được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **306e** (130 mg, 65%) là chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 6: *N*-(*tert*-Butyl)-4-(4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)oxazol-5-yl)naphtalen-1-sulfon-amit (**306f**)

Hỗn hợp của hợp chất **306e** (750 mg, 2,0 mmol), 4-methylpiperidin (300 mg, 3,0 mmol), HATU (1,14 g, 3,0 mmol) và DIPEA (0,77 g, 6,0 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC gel (DCM/MeOH = 100/1 đến 50/1) thu được hợp chất **306f** (820 mg, 90%) là chất rắn màu trắng.

Bước 7: Metyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)oxazol-2-carboxylat (**306g**)

Dung dịch của hợp chất **306f** (199 mg, 0,44 mmol) trong THF khô (3 mL) được bổ sung *n*-butyllithium (2,5M trong hexan, 0,53 mL, 1,32 mmol) ở -78°C dưới argon và dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở -78°C. Sau đó, metyl cloformat (124 mg, 1,32 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong 1 giờ, được tôi với NH₄Cl bão hòa, được chiết với EA, được rửa với nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (DCM/MeOH = 100/1) thu được hợp chất **306g** (65 mg, 29%) là chất rắn màu trắng.

Bước 8: axit 5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(4-methylpiperidin-1-carbonyl)oxazole-2-carboxylic (**306h**)

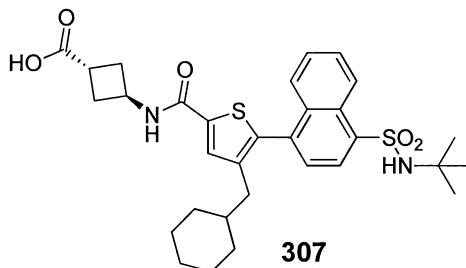
Dung dịch của hợp chất **306g** (65 mg, 0,13 mmol) trong THF/H₂O (3/1, 5 mL) được bổ sung LiOH•H₂O (11 mg, 0,26 mmol) và dung dịch được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, điều chỉnh pH 3-4 với 2N HCl dưới việc làm mát của bể nước đá và sau đó, được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và dung dịch DCM này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh chế nào.

Bước 9: *N*-(*tert*-Butyl)-4-(2-(7,7-dioxido-7-thia-2-azaspiro[3,5]nonan-2-carbonyl)-4-(4-methyl-piperidin-1-carbonyl)oxazol-5-yl)naphtalen-1-sulfonamit (**306**)

Dung dịch của hợp chất **306h** (65 mg, 0,13 mmol, th.), 7-thia-2-azaspiro[3,5]nonan-7,7- dion hemi-oxalat (35 mg, 0,13 mmol), HATU (74 mg, 0,2 mmol) và DIPEA (25 mg, 0,2 mmol) trong DCM (2 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **306** (24 mg, 28% qua hai bước) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,46-0,53 (m, 1H), 0,76-0,85 (m, 1H), 0,79 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,36-1,39 (m, 1H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,60-1,64 (m, 1H), 2,40 (t, J = 5,6

Hz, 4H), 2,66 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,11-3,20 (m, 4H), 3,88 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). MS 657,3 ($M+1$)⁺.

Ví dụ 307



Bước 1: Xyclohexyl(thiophen-3-yl)metanol (**307a**)

Dung dịch của thiophen-3-carbaldehyt (15,0 g, 134 mmol) trong Et₂O (200 mL) được bổ sung từng giọt xyclohexylmagie clorua (1M trong THF, 160 mL, 160 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, được tôi với NH₄Cl bão hòa ở 0°C và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **307a** (22,1 g, 84%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Xyclohexyl(thiophen-3-yl)metyl metansulfonat (**307b**)

Dung dịch của hợp chất **307a** (18,8 g, 95,9 mmol) và Et₃N (11,6 g, 115 mmol) trong DCM (200 mL) được bổ sung MsCl (13,1 g, 115 mmol) từng giọt ở 0°C và hỗn hợp được khuấy trong ở 0°C trong 30 phút, sau đó, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc và được pha loãng với hỗn hợp của PE và EA (100 mL/50 mL). Huyền phù được lọc để loại bỏ muối. Sau khi cô đặc ở nhiệt độ trong phòng, hợp chất thô **307b** (22,0 g) được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh chế nào.

Bước 3: 3-(Xyclohexylmetyl)thiophen (**307c**)

Dung dịch của hợp chất **307b** (22,0 g, 80,3 mmol) trong EA (250 mL) được bổ sung 10 % Pd/C (4,5 g) và huyền phù được khuấy dưới H₂ (50 psi) ở 60°C trong 24 giờ, được lọc và phần lọc được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 50/1) thu được hợp chất **307c** (6,8 g, 37,8 mmol) là dầu không màu.

Bước 4: 2-Bromo-3-(xyclohexylmetyl)thiophen (307d)

Dung dịch của hợp chất **307c** (6,80 g, 37,8 mmol) trong AcOH (40 mL) được bổ sung từng phần NBS (7,40 g, 41,6 mmol) và dung dịch được khuấy ở 30°C trong 7 giờ, được rót vào nước đá và được chiết với EA. Lóp hữu cơ được rửa với nước và nước muối và được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 50/1) thu được hợp chất **307d** (5,00 g, 51%) là dầu màu đỏ.

Bước 5: Metyl 5-bromo-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxylat (307e)

Dung dịch của LDA (1M trong THF, 21,5 mL, 21,5 mmol) được bổ sung dung dịch của hợp chất **307d** (5,00 g, 19,6 mmol) trong THF khô (50 mL) từng giọt ở -78°C dưới N₂ và dung dịch được khuấy ở -78°C trong 45 phút. Sau đó, dung dịch của etyl cloformat (2,32 g, 21,5 mmol) trong THF khô (3 mL) được bổ sung từng giọt ở -78°C, tiếp tục khuấy trong 2 giờ ở -78°C, sau đó, được tôi với NH₄Cl bão hòa ở -78°C và sau đó, được gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chiết với EA (3 lần), các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất **307e** (4,50 g, 70%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6: Metyl 5-(4-(N-(tert-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxylat (307f)

Hỗn hợp của hợp chất **307e** (800 mg, 2,42 mmol), hợp chất **P1/2** (1,04 g, 2,67 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (297 mg, 0,36 mmol) và Na₂CO₃ (771 mg, 7,27 mmol) trong DME khô (40 mL) được tạo bong bóng với N₂ trong 10 phút và sau đó, được dòng ngược qua đêm dưới N₂. Hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với EA và sau đó, được lọc. Phần lọc được cô đặc và

tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **307f** (480 mg, 39%) là chất rắn màu trắng.

Bước 7: axit 5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxylic (**307g**)

Dung dịch của hợp chất **307f** (220 mg, 0,428 mmol) trong hỗn hợp của MeOH và H₂O (10 mL/1 mL) được bổ sung LiOH·H₂O (36 mg, 0,86 mmol) và dung dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được điều chỉnh pH tới 4-5 với 2N HCl, được cô đặc và được hòa tan với DCM. Lớp hữu cơ được sấy với Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất thô **307g** (224 mg) là chất rắn màu vàng nhạt.

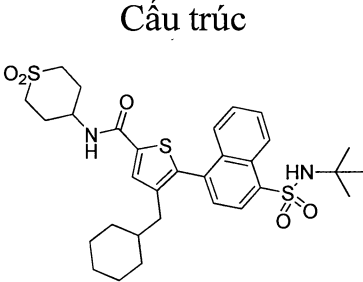
Bước 8: axit *trans*-3-(5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (**307**)

Hỗn hợp của hợp chất **307g** (114 mg, 0,24 mmol), *trans* 3-aminxyclobutancarboxylic axit hydroclorua (58 mg, 0,35 mmol), HATU (134 mg, 0,35 mmol) và DIEA (91 mg, 0,71 mmol) trong DMF khô (8 mL) được khuấy ở 30°C qua đêm, được pha loãng với nước, được điều chỉnh pH tới 5 với 1N HCl và được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **307** (30 mg, 21%) là chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, CDOD₃) δ: 0,48-0,58 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 1,19-1,23 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,37-1,50 (m, 5H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,98-3,00 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H). MS 583,3 [M+1]⁺.

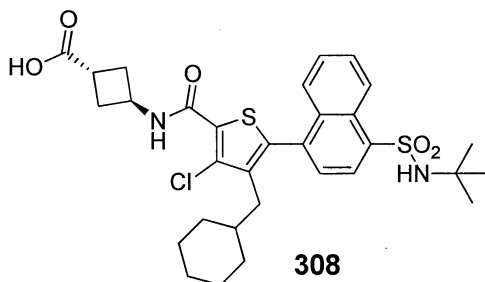
Ví dụ 307/1

Ví dụ sau đây được điều chế tương tự như ví dụ **307**.

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
---	----------	-------------------

#	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích
307/1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,53-0,56 (m, 2H), 0,92-1,03 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,32-1,46 (m, 7H), 2,06-2,17 (m, 5H), 3,11-3,15 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H). MS 617,3 $[\text{M}+1]^+$

Ví dụ 308

Bước 1: Metyl 4,5-dibromo-3-clothiophen-2-carboxylat (**308a**)

Dung dịch của metyl 3-clothiophen-2-carboxylat (5,0 g, 28,3 mmol) và AcONa (17,4 g, 212 mmol) trong AcOH (80 mL) được bổ sung từng giọt Br_2 (13,2 mL, 255 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 3 ngày, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được tôi với $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa, được bazơ hóa tới pH = 8 với NaHCO_3 bão hòa và được chiết với Et_2O . Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và được rửa với hỗn hợp của PE và EA (20 mL, 20/1) thu được hợp chất **308a** (4,0 g, 42%) là chất rắn màu đỏ nhạt.

Bước 2: Metyl 4-bromo-3-clothiophen-2-carboxylat (**308b**)

Dung dịch của hợp chất **308a** (1,0 g, 3,0 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung từng giọt $n\text{-BuLi}$ (2,5 M trong THF, 1,2 mL, 3,0 mmol) ở -100°C và hỗn hợp được khuấy ở -100°C trong 5 phút, được tôi với nước và được chiết với

EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 100/1) thu được hợp chất **308b** (500 mg, 65%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: Metyl 3-clo-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxylat (308c)

Huyền phù của hợp chất **308b** (500 mg, 2,0 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (156 mg, 0,2 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung xyclohexylmetyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 19,6 mL, 9,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 và huyền phù được khuấy trong ở sự chảy ngược trong 6 giờ, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được tôi với nước và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 100/1) thu được hợp chất **308c** (500 mg, 92%) là dầu không màu.

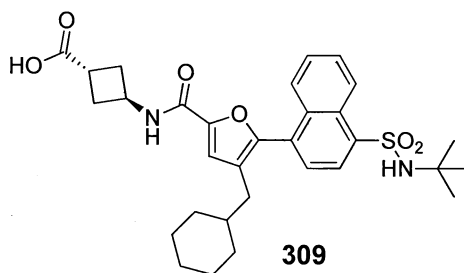
Bước 4: Metyl 5-bromo-3-clo-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxylat (308d)

Dung dịch của hợp chất **308c** (200 mg, 0,7 mmol) và AcONa (451 mg, 5,5 mmol) trong AcOH (10 mL) được bổ sung từng giọt Br_2 (0,2 mL, 3,7 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch được khuấy ở 75°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được tôi với $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa, được điều chỉnh pH = 8 với NaHCO_3 bão hòa và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **308d** (40 mg, 16%) là chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 5: axit *trans*-3-(5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-3-clo-4-(xyclohexylmetyl)thiophen-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (308)

Nếu chúng được dùng để xử lý hợp chất **308d** tương tự như được mô tả trong ví dụ 307, bước 6 đến 8 sẽ thu được hợp chất **308**.

Ví dụ 309

Bước 1: Metyl 4,5-dibromo-3-metylfuran-2-carboxylat (**309a**)

Huyền phù của AlCl_3 (2,28 g, 17,1 mmol) trong DCM khô (25 mL) được bổ sung từ từ dung dịch metyl 3-metylfuran-2-carboxylat (1,2 g, 8,57 mmol) trong DCM khô (5,0 mL) ở 0°C trong 30 phút. Bổ sung Br_2 (4,11 g, 25,7 mmol) cho dung dịch này dưới điều kiện tương tự trong 1 giờ. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào nước đá và sau đó, được pha loãng với EA. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa liên tiếp hai lần với Na_2SO_3 bão hòa và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **309a** (1,0 g, 39%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Metyl 4-bromo-3-metylfuran-2-carboxylat (**309b**)

Dung dịch của hợp chất **309a** (350 mg, 1,17 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung $n\text{-BuLi}$ (2,5M trong THF, 0,47 mL, 1,18 mmol) từng giọt ở -78°C dưới N_2 và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút, được tôi với NH_4Cl bão hòa và được chiết với EA (3 lần). Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na_2SO_4 , được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi HPLC điều chế thu được hợp chất **309b** (50 mg, 19%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: Metyl 4-(xyclohexylmetyl)-3-metylfuran-2-carboxylat (**309c**)

Dung dịch của hợp chất **309b** (150 mg, 0,69 mmol), xyclohexylmetyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 7,0 mL, 3,5 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (50 mg, 0,069 mmol) trong THF (5,0 mL) được cho ngược dòng dưới N_2 ở 85°C trong 6 giờ,

được bay hơi và được tinh chế bởi CC (PE/EA = 20/1) thu được hợp chất **309c** (140 mg, 86%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Metyl 5-bromo-4-(xyclohexylmetyl)-3-metylfuran-2-carboxylat (**309d**)

Bổ sung từ từ Br₂ (200 mg, 1,26 mmol) vào dung dịch của hợp chất **309c** (100 mg, 0,42 mol) trong DCM (10,0 mL) được ở 0°C và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được pha loãng với EA và được tôi với Na₂SO₃ bão hòa. Lớp chứa nước được chiết hai lần với EA. Các lớp hữu cơ hóa hợp được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **309d** (105 mg, 80%) là chất rắn màu vàng.

Bước 5: Metyl 5-(4-(*N*-(*tert*-butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)-3-metylfuran-2-carboxylat (**309e**)

Huyền phù của hợp chất **309d** (105 mg, 0,333 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol), hợp chất **P1/2** (130 mg, 0,333 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) trong DMF (5 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm, làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được cô đặc và tinh chế bởi CC (PE/EA = 15/1) thu được hợp chất **309e** (81 mg, 49%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6: 5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)-3-metylfuran-2-carboxylic axit (**309f**)

Dung dịch của hợp chất **309e** (81 mg, 0,16 mmol) trong MeOH (2 mL) được bổ sung NaOH (20 mg, 5,0 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được cô đặc, được pha loãng với nước, được điều chỉnh pH tới 5 với 1N HCl và được chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được sấy qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc thu được hợp chất **309f** (69 mg, 89%) là chất rắn màu vàng.

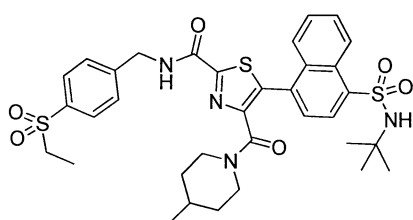
Bước 7: axit *trans*-3-(5-(4-(*N*-(*tert*-Butyl)sulfamoyl)naphtalen-1-yl)-4-(xyclohexylmetyl)furan-2-carboxamido)xyclobutancarboxylic (**309**)

Nếu chúng được dùng để xử lý hợp chất **309f** tương tự như được mô tả trong ví dụ 307, bước 8 sẽ thu được hợp chất **309**.

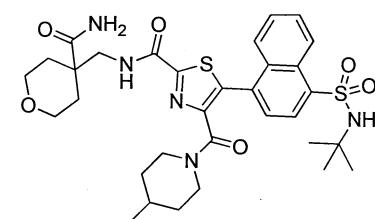
Các ví dụ bổ sung

Các hợp chất sau đây có thể được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng các quy trình như được mô tả trên đây:

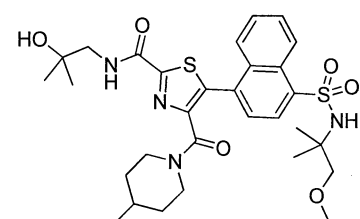
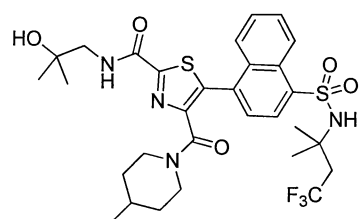
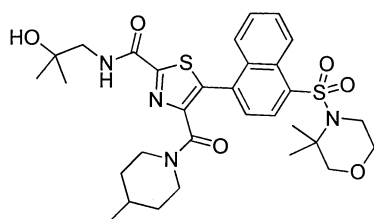
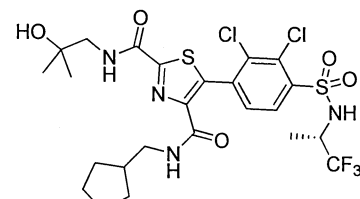
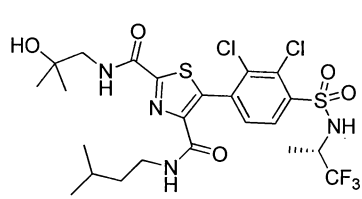
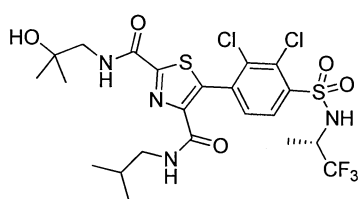
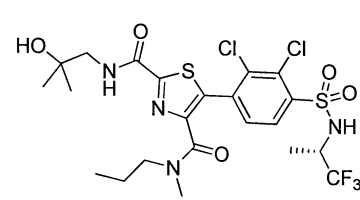
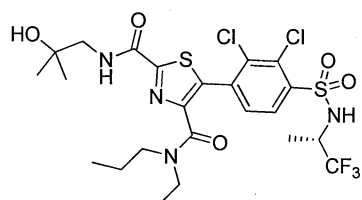
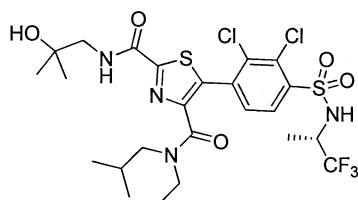
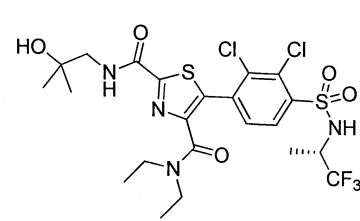
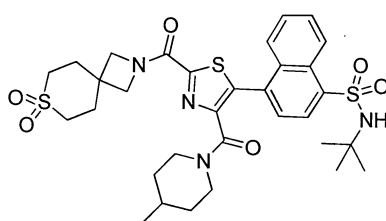
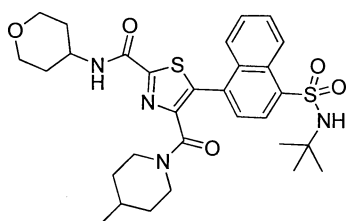
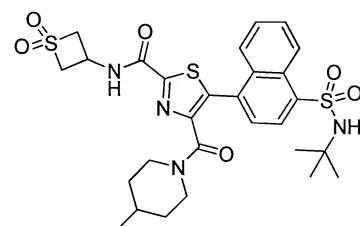
Cấu trúc



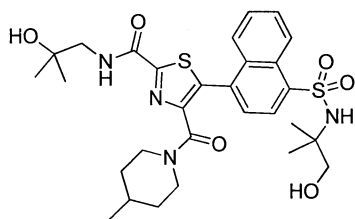
Cấu trúc



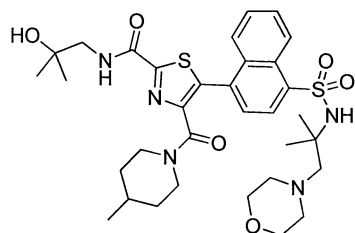
Cấu trúc



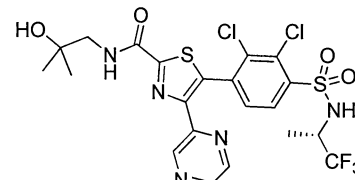
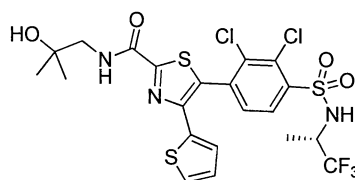
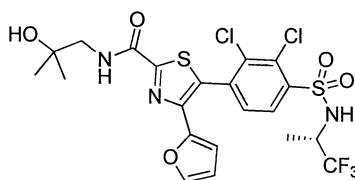
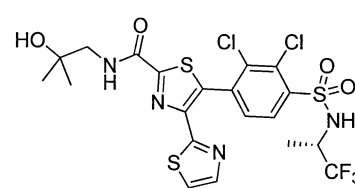
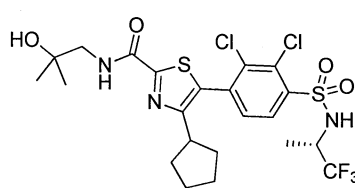
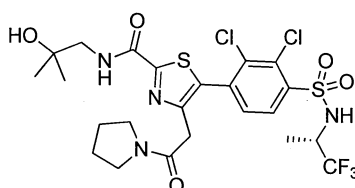
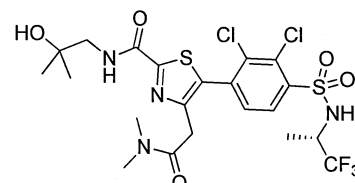
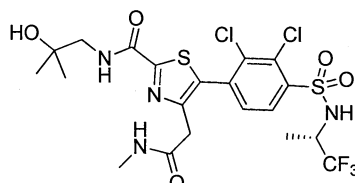
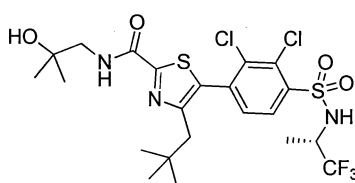
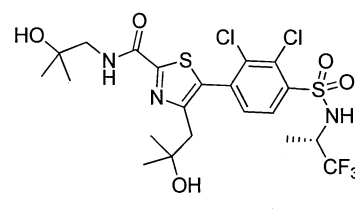
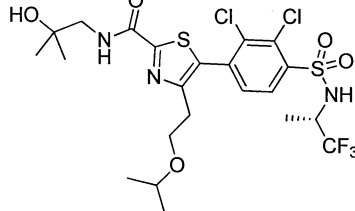
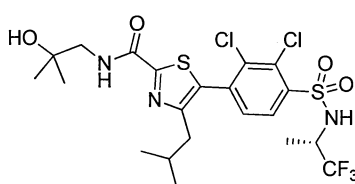
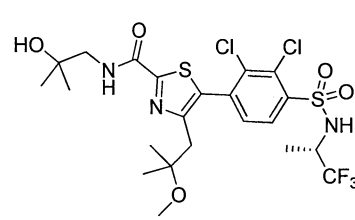
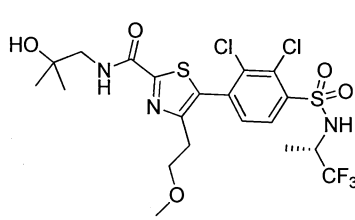
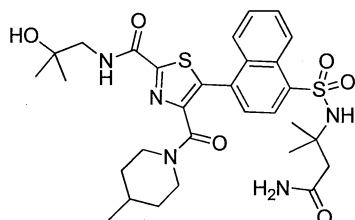
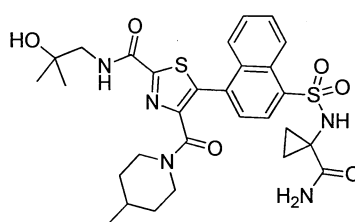
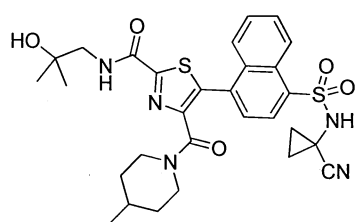
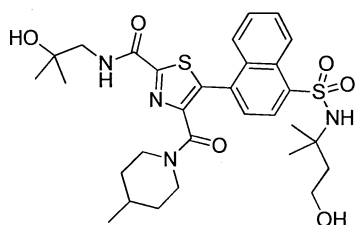
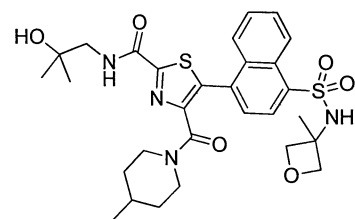
Cấu trúc



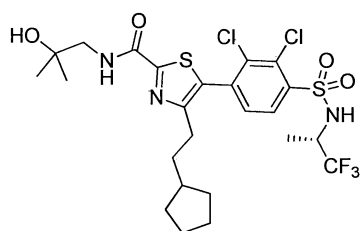
Cấu trúc



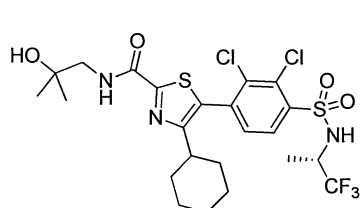
Cấu trúc



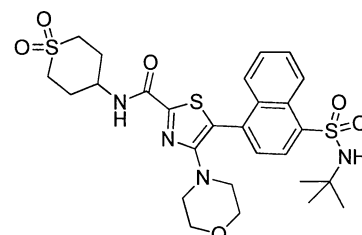
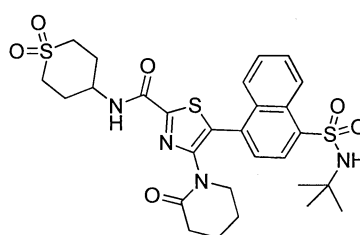
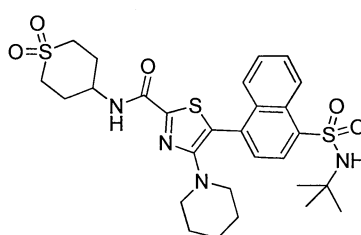
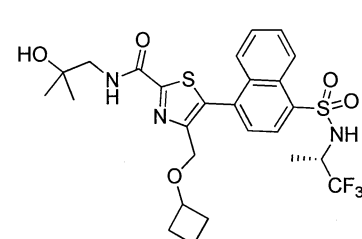
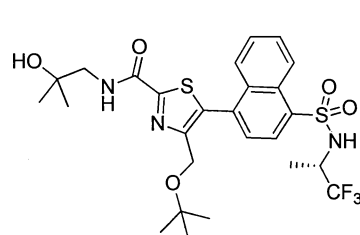
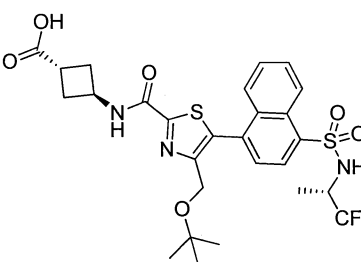
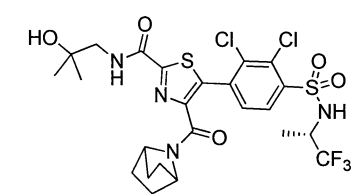
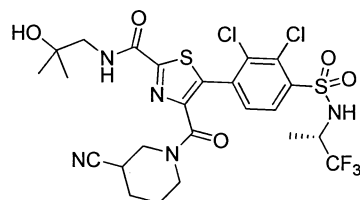
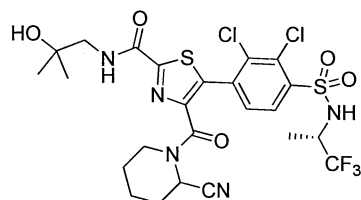
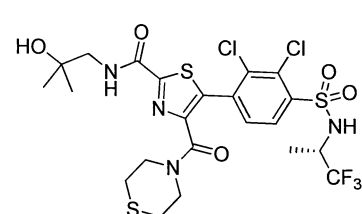
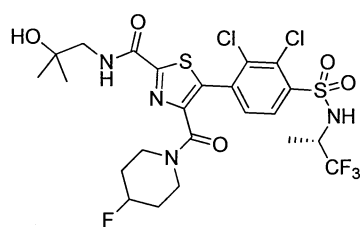
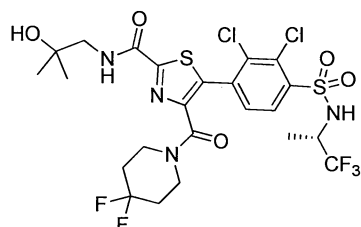
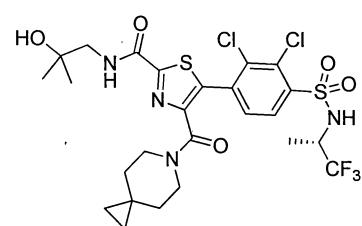
Cấu trúc



Cấu trúc



Cấu trúc



Sự biểu hiện Protein và tính chế

Sự biểu hiện Protein và tính chế được thực hiện như được mô tả trong WO2010/049144.

Thử nghiệm hoạt tính TR-FRET

Phương pháp này đánh giá khả năng của các phối tử được giả định để điều chỉnh sự tương tác giữa miền gắn kết phối tử ROR γ được biểu hiện vi khuẩn được tinh chế (LBD) và các peptit biotinylat hóa tận cùng *N* tổng hợp mà có

nguồn gốc từ các protein đồng hoạt tính thụ thể hạt nhân nhưng không giới hạn tới SRC1 (NcoA1), SRC2 (NcoA2,TIF2), SRC3 (NcoA3), PGC1 α , PGC1 β , CBP, GRIP1, TRAP220, RIP140. Các peptit được sử dụng được liệt kê trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1

Tên Peptit (phạm vi aa)	Protein tiếp nhận DB	DNA tiếp nhận DB	Trình tự
SRC1(676-700_	NP_003734	NM_003743,4	NH ₂ - CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGS PS-COOH
TRAP220(631-655)	NP_004765	NM_004774,3	NH ₂ - PVSSMAGNTKNHPMLMNLLK DNPAQ-COOH
TIF2(628-651	NP_006531	NM_006540,2	NH ₂ - GQSRLHDSKGGQTKLLQTTTTK SQD-COOH

Miền gắn kết phối tử (LBD) của ROR γ được biểu hiện protein dung hợp với GST trong các tế bào BL-21 (BL3) sử dụng vật truyền pDEST15. Các tế bào được dung giải bởi việc xử lý lysozym và nghiền bằng sóng siêu âm, và các protein dung hợp được tinh chế qua glutathion sepharosa (Pharmacia) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Để chiếu các hợp chất đối với ảnh hưởng của chúng trên sự tương tác ROR γ -peptit, kỹ thuật LANCE (Perkin Elmer) được áp dụng. Phương pháp này dựa trên sự di chuyển năng lượng phụ thuộc gắn kết từ chất cho tới chất nhận nhóm huỳnh quang được gắn với đối tác gắn kết thích

hợp. Để dễ dàng xử lý và làm giảm thông tin cơ bản từ kỹ thuật huỳnh quang hợp chất LANCE dùng các nhãn nhóm huỳnh quang chung và thời gian phân tích các thử nghiệm phát hiện được thực hiện với thể tích cuối cùng là 25 μ L trong đĩa 384 giếng, trong hệ đệm Tris-bazơ (20 mM Tris-HCl pH 6,8; 60 mM KCl, 1 mM DTT; 5 mM $MgCl_2$; 35 ng/ μ L BSA), chứa 20-60 ng/giếng biểu hiện tái tổ hợp ROR γ -LBD được nối với GST, 200-600 nM biotinylat hóa peptit tận cùng N, 200 ng/giếng liên hợp Streptavidin-xLAPC (Prozyme) và 6-10 ng/giếng Eu W1024 – kháng GST (Perkin Elmer). Lượng DMSO của các mẫu được giữ ở 1%.

Sau sự phát sinh hệ đệm Tris-bazơ, các phối tử điều biến ROR γ có tiềm năng được pha loãng. Sau bước này, protein, peptit và chất nhận huỳnh quang và các dung dịch cho được trộn trong hệ đệm Tris-bazơ và được bổ sung vào các sự pha loãng hợp chất, sau khi bổ sung ‘hỗn hợp phát hiện’, các thử nghiệm này được làm cân bằng trong một giờ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong các đĩa màu đen FIA 384 giếng (Corning). Tín hiệu LANCE được dò bằng Thiết bị đếm đa nhãn Perkin Elmer EnVision™. Các kết quả được hình dung bằng cách vẽ tỷ lệ giữa ánh sáng phát ra ở 665 nm và 615 nm. Cấp cơ bản của sự hình thành ROR γ -peptit được quan sát với sự vắng mặt của phối tử được bổ sung. Các phối tử thúc đẩy sự hình thành phức gây ra sự tăng nồng độ phụ thuộc trong tín hiệu huỳnh quang phân tích theo thời gian. Các hợp chất gắn kết tương đương tới cả hai đơn thể ROR γ và tới phức ROR γ -peptit được mong đợi là không thay đổi trong tín hiệu, trong khi các phối tử gắn kết một cách ưu tiên tới chất nhận đơn thể được mong đợi là gây ra sự giảm nồng độ phụ thuộc trong tín hiệu được quan sát.

Để đánh giá điện thế của chất đối kháng của các hợp chất, các giá trị IC_{50} được xác định sử dụng thử nghiệm phán đoán phối tử dựa trên sự di chuyển năng lượng phát huỳnh quang phân tích theo thời gian (TR-FRET) như được mô tả trên đây. Các giá trị thử nghiệm TR-FRET bình thường hóa, sử dụng phương

trình sau đây: giá trị đo 1000 * 665 nm / giá trị đo 615 nm, được chuyển tới chương trình GraphPad Prism để tạo các đồ thị và các đường cong đáp ứng liều sử dụng phương trình sau đây:

Phương trình: Đáp ứng liều Sigma (dốc biến thiên)

$$Y = \text{đáy} + (\text{đỉnh}-\text{đáy}/(1+10^{((\text{LogEC50}-X)*\text{HillSlope})))$$

X là loga của nồng độ. Y là đáp ứng.

Y bắt đầu từ đáy và đi tới đỉnh với hình dạng sigma.

Phương trình này là giống với “phương trình logic bốn tham số”. Các giá trị IC₅₀ được tính toán sử dụng phương trình này. Các ví dụ được liệt kê dưới đây làm giảm tín hiệu trong thử nghiệm TR-FRET theo cách phụ thuộc liều. các ví dụ theo sáng chế thường có hoạt tính ức chế (IC₅₀ FRET) nằm trong khoảng từ 100 nM đến khoảng 20 µM. Các hợp chất điều chỉnh RORγ theo sáng chế có sự ức chế trong thử nghiệm hoạt tính TR-FRET nằm trong khoảng từ 100 nM đến khoảng 1 µM. Bảng 3 liệt kê giá trị pIC₅₀ của các hợp chất theo sáng chế. Được hiểu rằng dữ liệu được minh họa dưới đây có thể có sự biến đổi hợp lý tùy thuộc vào các điều kiện cụ thể và các quy trình được sử dụng bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật thực hiện thử nghiệm này.

Thử nghiệm gen đưa tin RORγ Gal4

Việc xác định sự xuyên hoạt hóa thúc đẩy chất hoạt hóa Gal4 trung gian phối tử để xác định sự gắn kết phối tử tới RORγ được thực hiện như sau: DNA mã hóa ba mảng protein khác nhau RORγ được nhân bản trong vật truyền pCMV-BD (Stratagene). Biểu hiện dưới sự kiểm soát của chất hoạt hóa CMV và như sự hỗn hợp tới miền gắn kết DNA của protein nấm men GAL4. Các ranh giới axit amin của ba protein này và các cơ sở dữ liệu tương ứng được liệt kê trong bảng 2. Các vật truyền khác được sử dụng là pFR-Luc (Stratagene) như plasmit đưa tin được điều chỉnh. pFR-Luc chứa chất hoạt hóa tổng hợp với sự lặp lại song song của vị trí gắn kết nấm men GAL4 mà kiểm soát việc biểu hiện

của gen luciferaza *Photinus pyralis* (Đom đóm Mỹ). Để cải thiện độ chính xác của thử nghiệm, plasmit pRL-CMV được đồng truyền nhiễm. pRL-CMV chứa chất hoạt hóa cơ bản CMV, kiểm soát việc biểu hiện của *Renilla reniformis* luciferaza.

Bảng 2

Tên	Viền aa (RefSeq)	Trình tự tham chiếu ID
hRORg-LBD	aa259-518	NP_005051,2
hRORgt	aa1-497	NP_001001523 (RORg, t isoform, 497aa)
mRORg-LBD	aa264-516	NP_035411

Tất cả các thử nghiệm gen đưa tin Gal4 được thực hiện trong các tế bào 293T (DSMZ (các vi sinh vật được thu gom từ Đức và nuôi cấy tế bào), Braunschweig, Đức, ACC635) được nuôi trong môi trường cơ bản tối thiểu (MEM) với Phenol màu đỏ. Môi trường được bổ sung với 10% huyết thanh thai bò, 0,1 mM các axit amin không cần thiết, 1 mM natri pyruvat, 1% Glutamax và 100 đơn vị Penicilin/Streptavidin trên mL ở 37°C trong 5% CO₂.

Đối với thử nghiệm này, các tế bào 5x10⁵ được đặt trên giếng trong đĩa 96 giếng trong 100 µL trên mỗi giếng, được ủ qua đêm ở 37°C trong 5% CO₂. Ngày hôm sau, môi trường này được loại bỏ và các tế bào được truyền nhiễm tạm thời sử dụng 20 µL trên mỗi giếng của thuốc thử truyền nhiễm OptiMEM - PEI-bazơ (Sigma-Aldrich, 408727) bao gồm ba plasmit được mô tả trên đây. Khoảng 4 giờ sau khi bổ sung dung dịch truyền nhiễm này, môi trường cơ bản tối thiểu mới (MEM, chế phẩm tương tự được sử dụng để mạ các tế bào, nhưng không có huyết thanh) được bổ sung. Sau đó, các gốc hợp chất, được hòa tan sơ bộ trong MEM (chế phẩm tương tự được sử dụng để mạ các tế bào) được bổ sung (nồng độ tá dược cuối cùng không vượt quá 0,1%).

Các tế bào được ủ thêm trong 16 giờ trước khi các hoạt tính luciferaza đom đóm (FF) và renilla (REN) được đo liên tục trong sự chiết tế bào tương tự sử dụng hệ thử nghiệm Luciferaza lưỡng ánh sáng (Dyer và các đồng tác giả, Anal. Biochem. 2000, 282:158). Tất cả thử nghiệm này được thực hiện ít nhất ba lần.

Việc áp dụng thử nghiệm gen đưa tin Gal4 như được mô tả ở trên, các ví dụ theo sáng chế thường có hoạt tính ức chế (IC_{50} FF resp. IC_{50} RENnorm) nằm trong khoảng từ 10 nM đến 20 μ M, và cụ thể, nằm trong khoảng từ 10 nM đến khoảng 1 μ M. Các hợp chất điều chỉnh ROR γ theo sáng chế có sự ức chế mong muốn trong thử nghiệm gen đưa tin Gal4 nằm trong khoảng từ 10 nM đến khoảng 1 μ M. Bảng 3 liệt kê giá trị pIC_{50} của các ví dụ điển hình của các hợp chất theo sáng chế mà có hoạt tính ROR γ trong thử nghiệm gen đưa tin Gal4 đối với việc xác định luciferaza đom đóm firefly (FF) và renilla được bình thường hóa (RENnorm) (nt = không được thử nghiệm). Nó được hiểu rằng dữ liệu được minh họa dưới đây có thể có sự biến đổi hợp lý tùy thuộc vào các điều kiện cụ thể và các quy trình được sử dụng bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật thực hiện việc thử nghiệm này. Hiệu lực được xác định được so sánh với chất ức chế ROR γ T0901317 (bằng 100%) và giá trị pIC_{50} được gạch chân, khi hiệu lực của hợp chất dưới 50% theo sự tham khảo.

Bảng 3

Ví dụ #	pIC_{50} (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC_{50} (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC_{50} (FRET/FF/REN)
1	6,5/5,8/5,8	2	5,9/ <u>6,1</u> / <u>6,0</u>	3	5,1/<4,7/<4,7
4	6,8/6,4/6,4	5	6,7/6,3/6,1	6	6,7/6,2/6,3
6/1	6,5/7,5/7,7	6/2	7,0/7,5/7,7	6/3	6,5/8,5/8,7
6/4	6,7/8,7/8,7	6/5	6,6/8,5/8,7	6/6	6,7/9,0/9,0
6/7	6,7/7,9/8,0	6/8	6,3/8,2/8,2	6/9	6,4/6,7/6,4

Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)
6/10	7,0/8,7/8,7	6/11	7,2/9,0/9,0	6/12	6,9/8,7/8,7
6/13	6,5/8,0/8,0	6/14	6,8/8,7/8,7	6/15	5,9/7,5/7,6
6/16	5,9/7,2/7,6	6/17	6,2/8,0/8,0	6/18	7,0/8,5/8,7
6/19	6,8/8,5/8,5	6/20	6,9/8,7/8,7	6/21	6,8/8,7/8,7
6/22	6,8/7,7/7,7	6/23	6,6/7,5/7,6	6/24	7,3/7,9/8,0
6/25	5,8/6,7/6,7	6/26	6,6/7,7/7,8	6/27	6,7/7,7/7,7
6/28	6,1/7,7/7,7	6/29	7,2/9,0/9,0	6/30	7,2/8,7/8,7
6/31	7,3/8,0/8,0	6/32	6,9/8,0/8,2	6/33	6,6/7,9/8,0
6/34	7,2/8,5/8,5	6/35	7,0/7,5/7,5	6/36	6,3/7,4/7,4
6/37	6,1/6,9/6,9	6/38	6,8/7,8/7,9	6/39	6,4/8,2/8,2
6/40	7,0/8,2/8,3	6/41	7,3/8,0/8,2	6/42	7,2/8,2/8,4
6/43	7,0/8,7/8,7	6/44	7,4/7,8/8,0	6/45	7,1/7,9/8,0
6/46	nt/8,1/8,1	6/47	nt/8,2/8,2	6/48	nt/8,1/8,1
6/49	5,7/7,3/7,4	6/50	nt/7,6/7,7	6/51	6,3/8,4/8,4
6/52	nt/6,9/6,9	6/53	6,6/7,1/7,4	6/54	6,3/6,8/6,9
6/55	nt/8,0/8,2	6/56	nt/8,1/8,2	6/57	nt/7,9/8,2
6/58	nt/8,7/8,7	6/59	nt/7,6/7,8	6/60	nt/8,5/8,7
6/61	nt/8,3/8,3	6/62	nt/7,5/7,5	6/63	nt/9,2/8,9
6/64	nt/8,9/9,0			7	6,3/7,0/7,0
7/1	6,1/6,8/6,9	7/2	6,2/7,5/7,6	7/3	6,4/7,2/7,3
7/4	6,6/9,0/9,0	7/5	6,3/7,0/7,1	7/6	6,2/7,1/7,2
7/7	6,9/8,7/8,7	7/8	6,6/9,0/9,0	7/9	6,3/8,7/9,0
7/10	6,3/8,5/8,7	7/11	5,9/7,4/7,4	7/12	6,2/8,0/8,2
7/13	6,5/8,4/8,4	7/14	5,8/8,5/8,7	7/15	6,7/8,7/8,5
7/16	6,5/8,5/8,5	7/17	6,5/8,0/8,0	7/18	6,4/7,4/7,4
7/19	nt/7,7/7,9	7/20	<4,7/6,6/6,6	7/21	5,7/6,9/6,9

Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN) N)
7/22	<4,7/6,5/6,2	7/23	<4,7/6,8/6,7	7/24	5,7/6,3/6,2
7/25	<u>6,2</u> /6,6/6,5	7/26	6,8/7,7/7,9	7/27	6,5/6,9/6,9
8	7,0/7,3/7,5	8/1	7,0/7,8/7,9	8/2	6,7/7,4/7,7
8/3	6,4/7,5/7,6	8/4	6,5/8,2/8,4	8/5	6,4/8,5/8,7
8/6	7,0/8,2/8,3	8/7	6,3/8,7/9,0	8/8	6,3/7,2/7,1
8/9	6,1/6,9/6,9	8/10	6,2/6,8/6,8	8/11	nt/9,0/9,0
8/12	nt/8,9/8,9			9	7,2/8,0/8,3
9/1	6,5/7,4/7,4	9/2	6,9/8,0/8,0	9/3	6,4/7,2/7,4
9/4	6,5/7,1/7,1	9/5	6,7/7,8/7,9	9/6	6,1/7,5/7,5
9/7	6,2/7,4/7,5	9/8	6,5/7,1/7,1	9/9	<u>5,4</u> /6,9/7,0
9/10	6,3/7,2/7,2	9/11	6,6/8,5/8,5		
		10	5,9/6,9/7,0	10/1	6,2/7,0/7,1
10/2	6,6/7,3/7,4	10/3	nt/7,9/8,0	10/4	nt/7,9/7,9
12	5,5/<4,7/<4,7	13	7,0/6,5/6,7	13/1	6,3/6,6/6,6
13/2	6,5/6,7/6,8	13/3	6,6/7,5/7,7	14	6,7/7,6/7,7
14/1	6,2/7,1/7,1	14/2	6,5/7,4/7,4	14/3	6,6/6,4/6,4
14/4	<u>6,2</u> /6,4/6,3	14/5	6,3/6,6/6,6	14/6	nt/9,0/9,0
14/7	nt/7,6/7,7				
15	6,6/8,3/8,4	15/1	6,7/8,0/8,0	15/2	6,6/7,3/7,3
15/3	6,9/7,9/7,9	15/4	7,3/8,7/9,0	15/5	6,9/8,5/8,4
15/6	7,3/8,1/8,2	15/7	7,2/8,3/8,4	15/8	nt/8,3/8,4
15/9	6,4/7,8/7,9				
16	7,2/8,5/8,5	17	5,0/<4,7/<4,7	17/1	<u>5,6</u> / <u>6,1</u> /6,5
17/2	nt/5,7/5,9	18	6,9/8,1/8,0	19	5,4/6,4/6,6
19/1	6,1/6,7/6,7	19/2	6,1/7,0/7,0	19/3	6,8/7,1/7,1
19/4	6,0/7,3/7,2	19/5	6,4/7,8/8,0	19/6	6,4/7,7/7,7

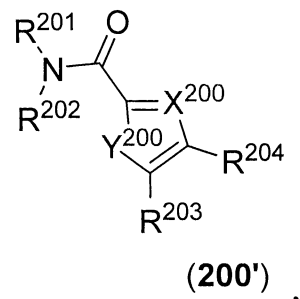
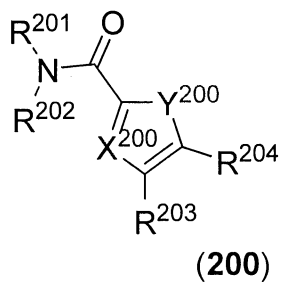
Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/RE N)
19/7	5,8/6,8/6,8	19/8	7,0/7,7/7,8	19/9	6,3/7,0/7,1
19/10	6,7/8,4/8,5	19/11	nt/7,6/7,7	19/12	6,1/6,8/6,7
19/13	6,5/6,9/6,9	19/14	6,4/6,8/6,9		
20	nt/8,7/8,9	21	7,0/8,1/8,2	21/1	6,6/7,5/7,4
21/2	6,8/8,4/8,5	21/3	6,4/8,0/8,3	21/4	6,9/8,2/8,4
21/5	6,0/7,8/7,8	21/6	6,3/7,6/7,8	21/7	nt/8,0/8,2
21/8	nt/7,7/7,8	21/9	6,2/7,3/7,4	21/10	5,9/6,7/6,7
21/11	nt/8,0/8,2	21/12	nt/8,0/8,2	21/13	6,3/7,9/7,9
21/14	nt/8,3/8,4	21/15	nt/7,7/7,7	21/16	nt/8,4/8,4
21/17	nt/8,1/8,2	21/18	nt/8,0/8,1	21/19	nt/7,9/7,9
21/20	nt/7,7/7,7	21/21	nt/7,7/7,8	21/22	nt/7,5/7,6
21/23	nt/8,7/8,6	21/24	nt/7,5/7,6	21/25	nt/7,7/7,8
22	6,4/7,1/7,1	22/1	6,4/7,5/7,5	22/2	6,4/7,5/7,6
23	6,2/8,2/8,2	24	6,5/7,5/7,5	25	nt/ <u>6,1/6,1</u>
25/1	nt/8,9/8,8	25/2	nt/9,0/9,0		
100	6,6/ <u>5,8/5,8</u>	100/1	5,9/6,3/6,3	100/2	5,5/6,4/6,3
100/3	6,7/7,8/7,9	100/4	6,6/7,1/7,3	100/5	6,3/8,1/8,2
100/6	6,4/8,5/8,4	100/7	6,6/7,7/7,9	100/8	6,5/8,0/8,2
100/9	6,3/8,5/8,5	100/10	6,4/7,2/7,4	100/1	6,8/7,1/7,3
				1	
100/1	4,8/5,9/6,1	100/13	6,1/7,0/7,1	100/1	5,8/7,9/7,9
2				4	
100/1	6,4/7,4/7,5	100/16	6,6/8,4/8,2	100/1	6,1/7,1/7,0
5				7	
100/1	6,9/6,9/6,9	100/19	5,9/6,6/6,6	100/2	6,0/6,8/7,0
8				0	

Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/RE N)
100/2 1	nt/7,2/7,1	100/22	5,9/6,8/7,0	100/2 3	6,1/8,3/8,4
100/2 4	nt/7,5/7,7	100/25	6,6/8,4/8,2	100/2 6	6,4/7,4/7,5
100/2 7	6,1/7,1/7,0	100/28	nt/7,1/7,2		
101	6,0/<4,7/<4,7	102	6,0/7,3/7,4	102/1	6,1/6,7/6,7
103	6,3/7,2/7,3	103/1	6,2/7,4/7,4	103/2	nt/6,4/6,6
103/3	nt/6,6/6,6	104	6,6/7,5/7,9		
200	6,6/7,5/7,8	200/1	<u>7,1/7,4/7,8</u>	201	6,0/ <u>6,5/6,6</u>
202	7,2/7,9/8,0	203	6,1/<4,7/<4,7		
205	7,0/8,7/8,7	206	5,9/6,3/6,2	207	5,4/ <u>6,4/6,5</u>
207/1	6,0/6,2/6,1	208	6,5/6,3/6,3	209	6,4/6,2/6,2
211	<u>5,8/6,3/6,4</u>				
300	7,1/8,2/8,4	300/1	7,2/7,8/7,9	300/2	6,9/8,2/8,2
300/3	6,2/6,7/6,9	300/4	5,9/6,8/6,9	300/5	7,0/7,4/7,5
300/6	6,7/6,9/6,8	300/7	nt/7,7/7,9	300/8	nt/7,1/7,2
300/9	nt/7,9/7,9	300/10	nt/7,2/7,3	300/1	nt/8,0/8,2
				1	
300/1 2	nt/6,1/6,2	300/13	nt/6,4/6,6	300/1 4	nt/8,2/8,2
300/1 5	nt/7,3/7,4	300/16	nt/6,0/6,1	300/1 7	nt/8,0/8,0
300/1 8	nt/7,5/7,6				
301	nt/7,8/7,9	301/1	nt/8,5/8,5	301/2	nt/7,7/7,8

Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)	Ví dụ #	pIC ₅₀ (FRET/FF/REN)
302	nt/7,3/ <u>7,5</u>	303	nt/7,7/7,7	304	6,0/7,1/7,2
304/1	5,8/6,6/6,9	304/2	5,9/7,6/7,5	304/3	5,9/7,6/7,5
304/4	5,8/7,4/7,3	304/5	5,9/7,4/7,3	304/6	nt/6,6/6,8
304/7	6,1/7,3/7,3	304/8	6,0/6,9/6,9	304/9	nt/7,3/7,4
304/1	nt/7,5/7,5	304/11	5,9/7,2/7,3	304/1	nt/7,7/7,7
0				2	
304/1	nt/7,6/7,7	304/14	nt/7,5/7,6	304/1	nt/7,6/7,7
3				5	
304/1	nt/6,6/6,6	304/17	nt/7,2/7,2	304/1	nt/7,5/7,7
6				8	
304/1	nt/7,4/7,5	304/20	nt/7,4/ <u>7,7</u>	304/2	nt/7,4/7,4
9				1	
304/2	nt/5,8/5,8	304/23	nt/7,5/7,7	304/2	nt/6,6/6,7
2				4	
304/2	nt/8,0/ <u>7,6</u>	304/26	nt/8,0/7,9	304/2	nt/7,6/7,5
5				7	
305	nt/6,6/7,2	304/1	nt/6,5/6,6	306	nt/5,6/5,6
307	nt/8,2/8,3	307/1	nt/8,4/8,5		

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (200) hoặc công thức (200'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, chế phẩm hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^{201} và R^{202} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(aryl 6-cạnh), C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 6-cạnh), SO_2 - C_{1-10} -alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, CN, OR^{211} , $O-C_{2-6}$ -alkylen- OR^{211} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{211} , $CONR^{211}R^{212}$, $CONR^{211}SO_2R^{211}$, COR^{211} , SO_xR^{211} , SO_3H , $SO_2NR^{211}R^{212}$, $NR^{211}COR^{211}$, $NR^{211}SO_2R^{211}$, $NR^{211}-CO-NR^{211}R^{212}$, $NR^{211}-SO_2-NR^{211}R^{212}$, C_{3-10} -xycloalkyl, $O-C_{3-10}$ -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, $O-C_{3-10}$ -heteroxycloalkyl và $NR^{211}R^{212}$;

hoặc R^{201} và R^{202} khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, CN, OR^{211} ,

$\text{SO}_x\text{R}^{211}$, SO_3H , $\text{NR}^{211}\text{SO}_2\text{R}^{211}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{211}\text{R}^{212}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-CO}_2\text{R}^{211}$, $\text{CONR}^{211}\text{R}^{212}$, $\text{CONR}^{211}\text{SO}_2\text{R}^{211}$, COR^{211} , $\text{NR}^{211}\text{-CO-R}^{211}$, $\text{NR}^{211}\text{-CO-NR}^{211}\text{R}^{212}$, $\text{NR}^{211}\text{-SO}_2\text{-NR}^{211}\text{R}^{212}$, $\text{NR}^{211}\text{R}^{212}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, hydroxy- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, O- $\text{C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$ và O- $\text{C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$,

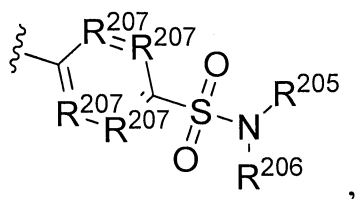
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, OH, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, COOH và oxo;

R^{203} được chọn từ $\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, flo- $\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(aryl 6- đến 10-cạnh)}$, và $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-(heteroaryl 5- đến 10-cạnh)}$,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, CN, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$, OR^{212} , $\text{CO}_2\text{R}^{212}$, $\text{CONR}^{212}\text{R}^{212}$ và COR^{212} ; và

trong đó một đơn vị CH_2 tùy ý trong alkyl hoặc alkylen có thể được thế bởi O, SO_x , NH hoặc $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alkyl})$;

R^{204} là:



trong đó:

R^{205} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xyclolalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl, $NR^{211}R^{212}$, CO_2R^{212} và $CONR^{211}R^{212}$;

R^{206} được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xyclolalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl, $NR^{211}R^{212}$, CO_2R^{212} và $CONR^{211}R^{212}$;

và trong đó R^{205} và R^{206} tùy ý khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

R^{207} độc lập được chọn từ N và CR^{208} ; hoặc

hai R^{207} liền kề tạo thành vòng 5- hoặc 6-cạnh bão hòa một phần hoặc không bão hòa chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và flo- C_{1-4} -alkyl;

R^{208} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl và C_{3-10} -xycloalkyl,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{211} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, C_{3-6} -xycloalkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, oxo, CH_3 và CF_3 ;

R^{212} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

X^{200} là N;

Y^{200} là S;

x độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^{201} được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen-

(heteroaryl 5-cạnh), C₁₋₁₀-alkylen-(aryl 6-cạnh), C₁₋₁₀-alkylen-(heteroaryl 6-cạnh) và SO₂-C₁₋₁₀-alkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, CN, OR²¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR²¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R²¹¹, CONR²¹¹R²¹², CONR²¹¹SO₂R²¹¹, COR²¹¹, SO_xR²¹¹, SO₃H, SO₂NR²¹¹R²¹², NR²¹¹COR²¹¹, NR²¹¹SO₂R²¹¹, NR²¹¹-CO-NR²¹¹R²¹², NR²¹¹-SO₂-NR²¹¹R²¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR²¹¹R²¹²;

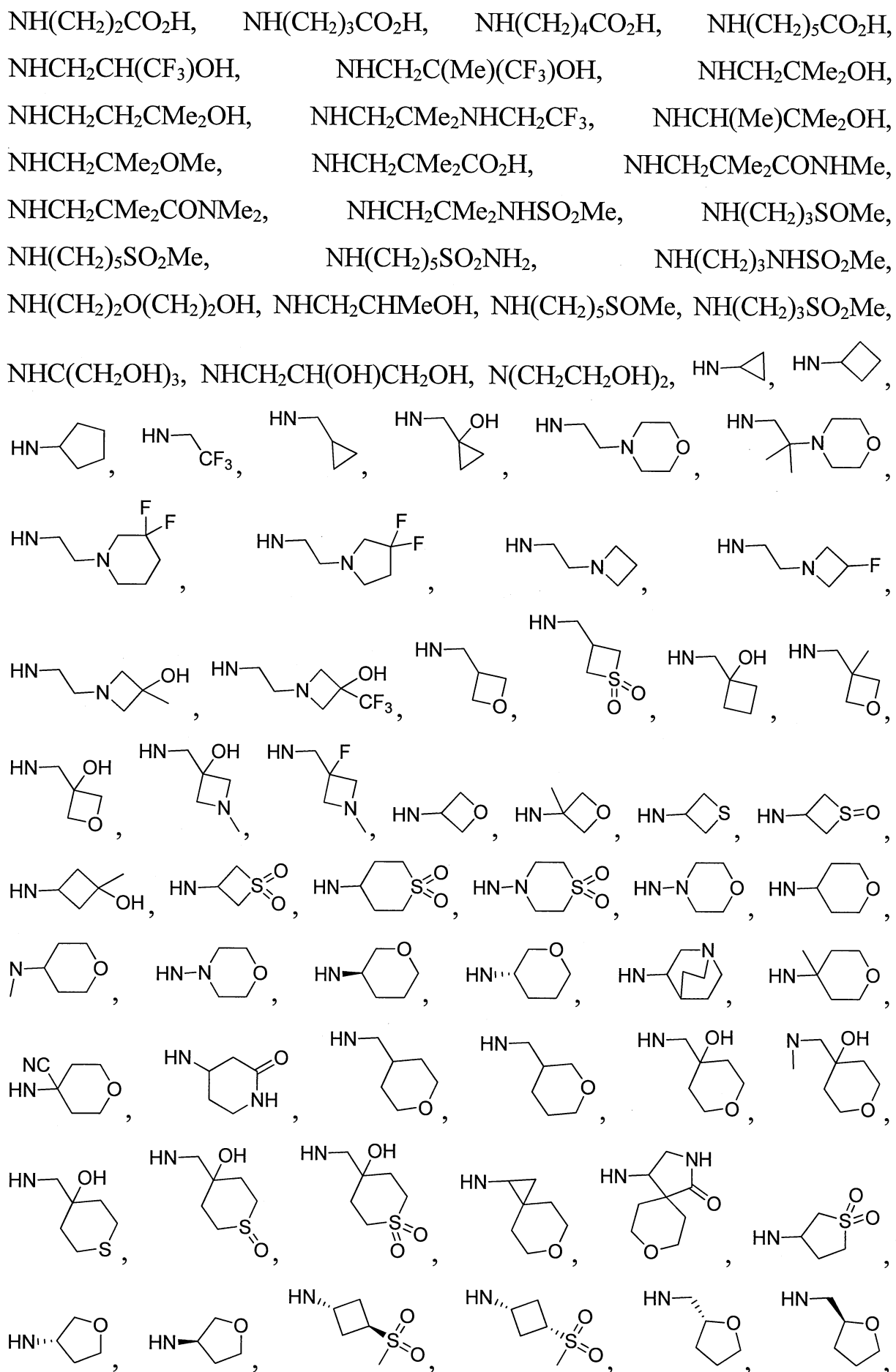
R²⁰² được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl và hydroxy-C₁₋₆-alkyl;

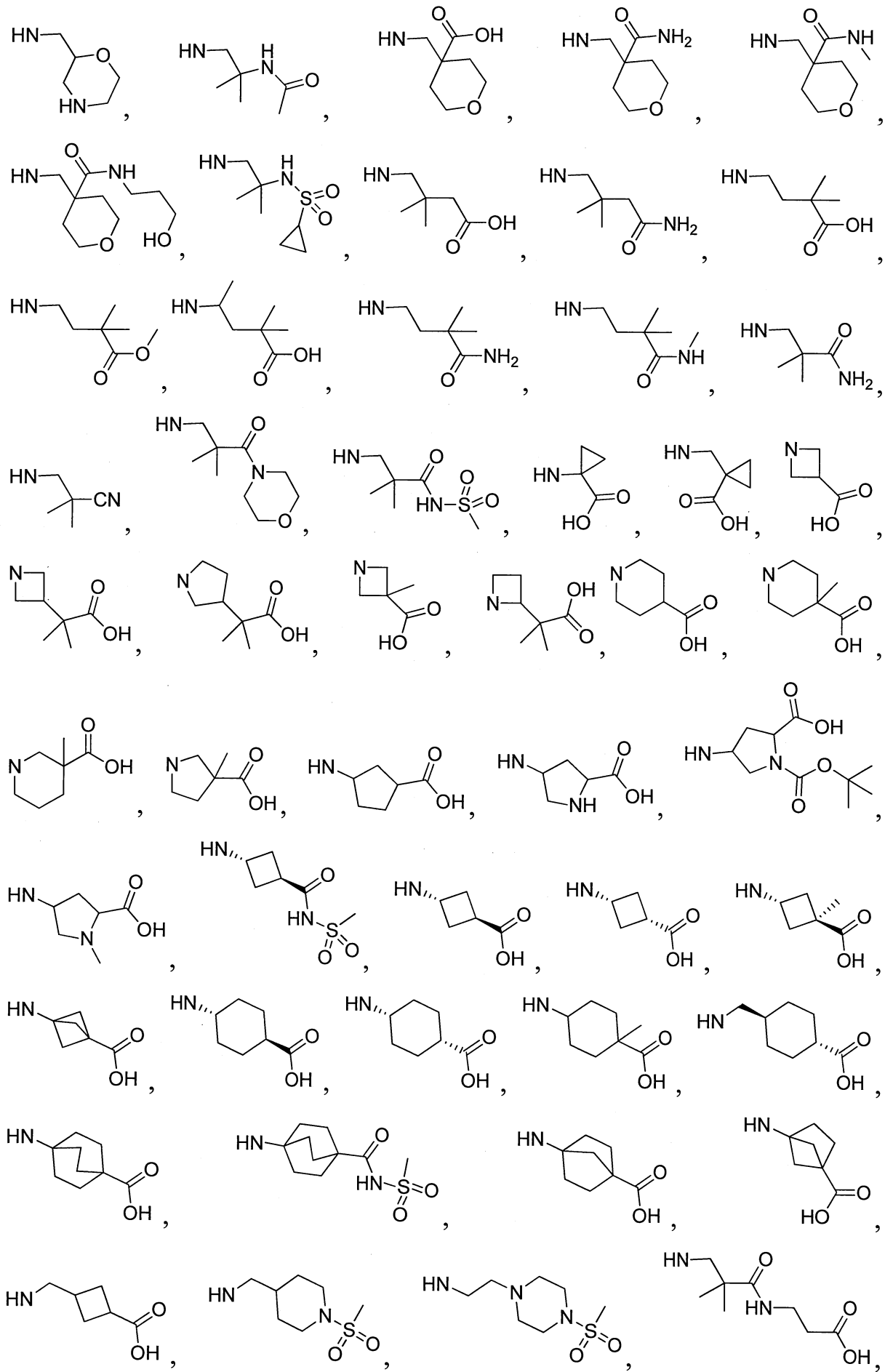
hoặc R²⁰¹ và R²⁰² khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, CN, OR²¹¹, SO_xR²¹¹, SO₃H, NR²¹¹SO₂R²¹¹, SO₂NR²¹¹R²¹², C₀₋₆-alkylen-CO₂R²¹¹, CONR²¹¹R²¹², CONR²¹¹SO₂R²¹¹, COR²¹¹, NR²¹¹-CO-R²¹¹, NR²¹¹-CO-NR²¹¹R²¹², NR²¹¹-SO₂-NR²¹¹R²¹², NR²¹¹R²¹², C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl, O-C₃₋₈-xycloalkyl, C₃₋₈-heteroxycloalkyl và O-C₃₋₈-heteroxycloalkyl,

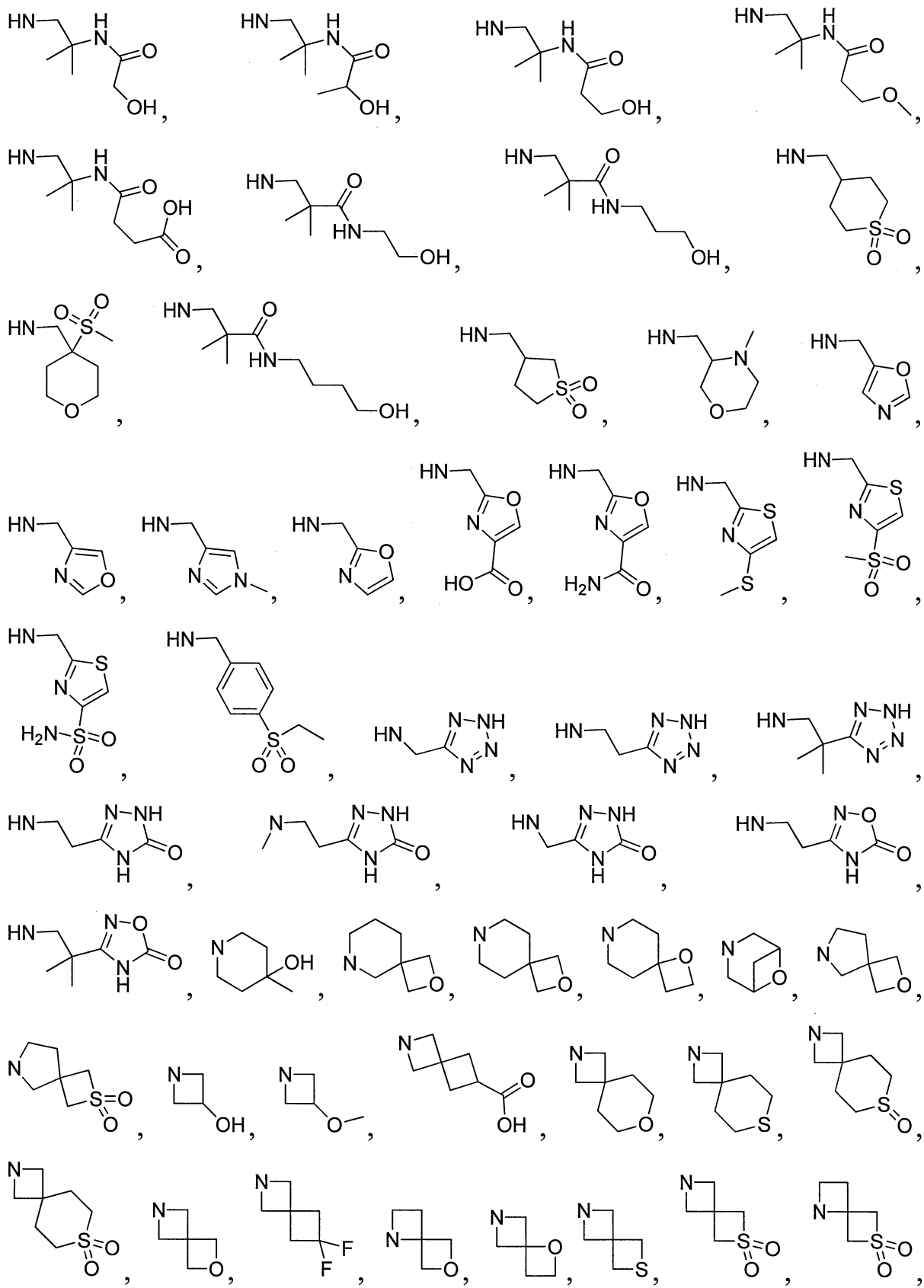
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, COOH và oxo.

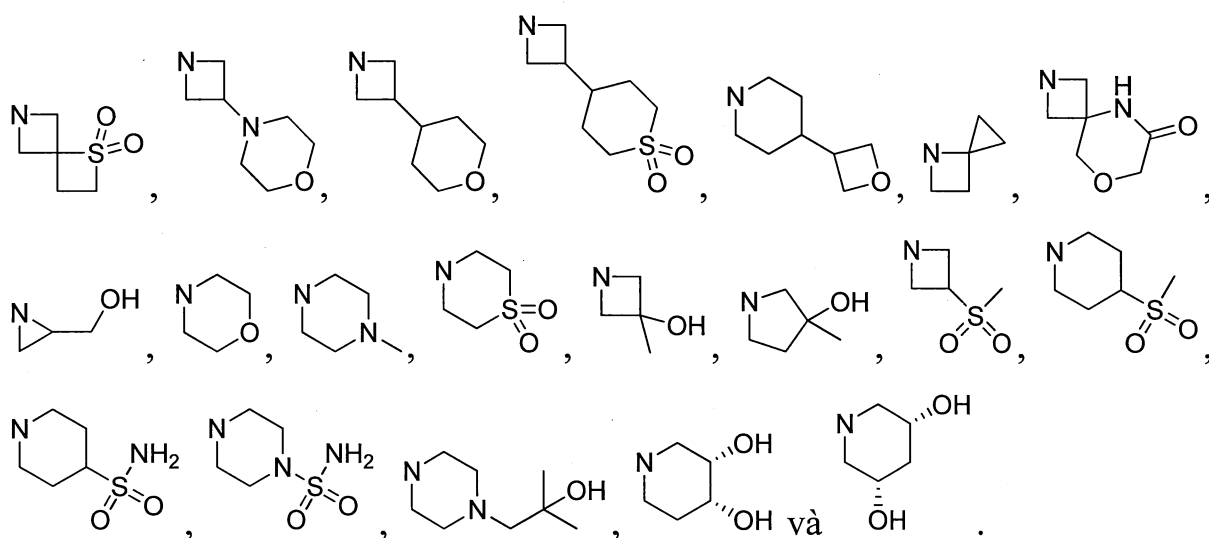
3. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó NR²⁰¹R²⁰² được chọn từ:

NHMe, NH₂Et, NHⁱPr, NH^tBu, NHCH₂CONH₂, NHCH₂CONMe₂, NHCH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OMe, NHCH₂CH₂SO₂Me, NHCH₂CH₂SO₂NH₂, NH(CH₂)₃OH, NH(CH₂)₃OMe, NH(CH₂)₄OH, NH(CH₂)₄OMe, NH(CH₂)₅OH,

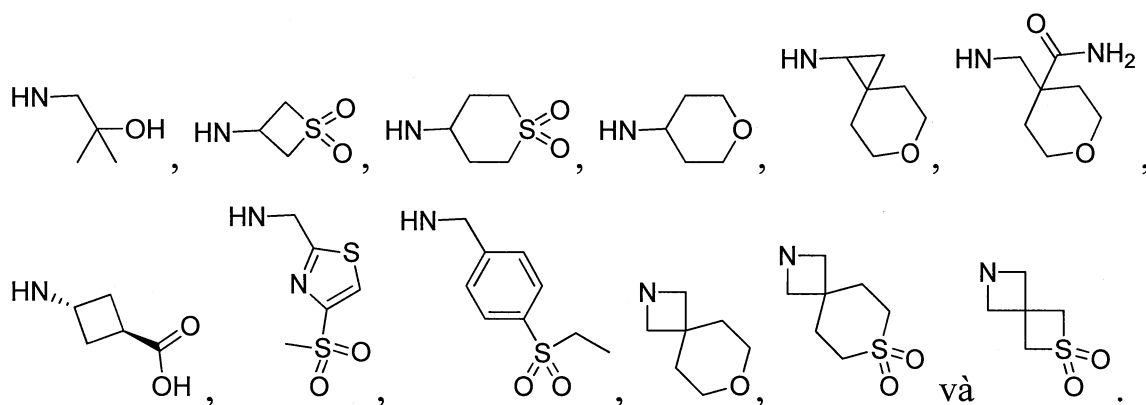




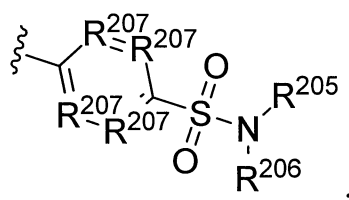




4. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó $\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ được chọn từ:

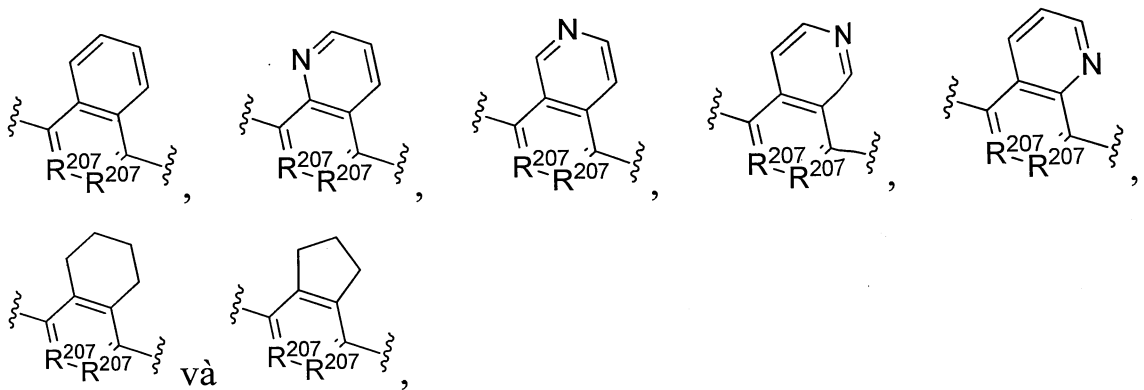


5. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^{204} được chọn từ:



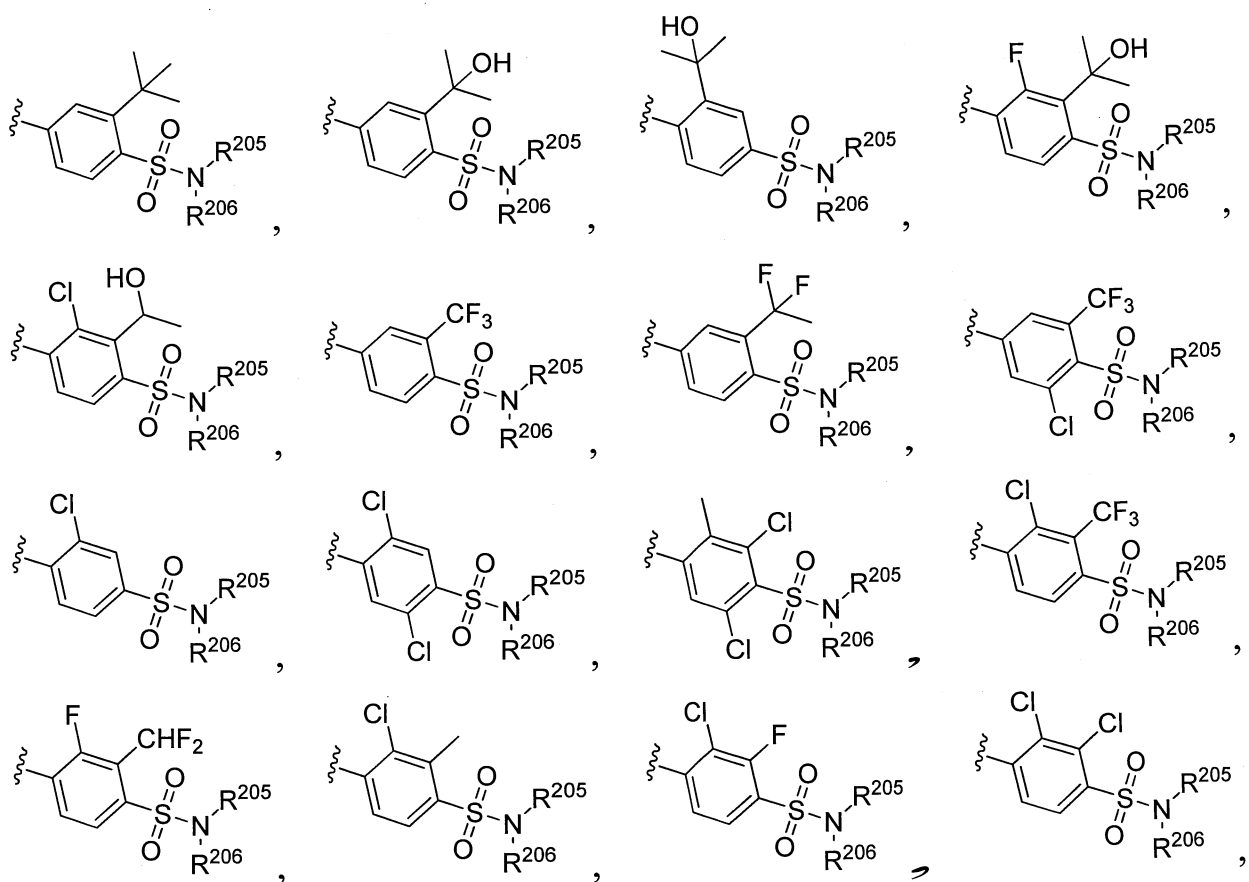
trong đó tất cả R^{207} là CR^{208} hoặc một R^{207} là N và và ba R^{207} là CR^{208} khác; hoặc

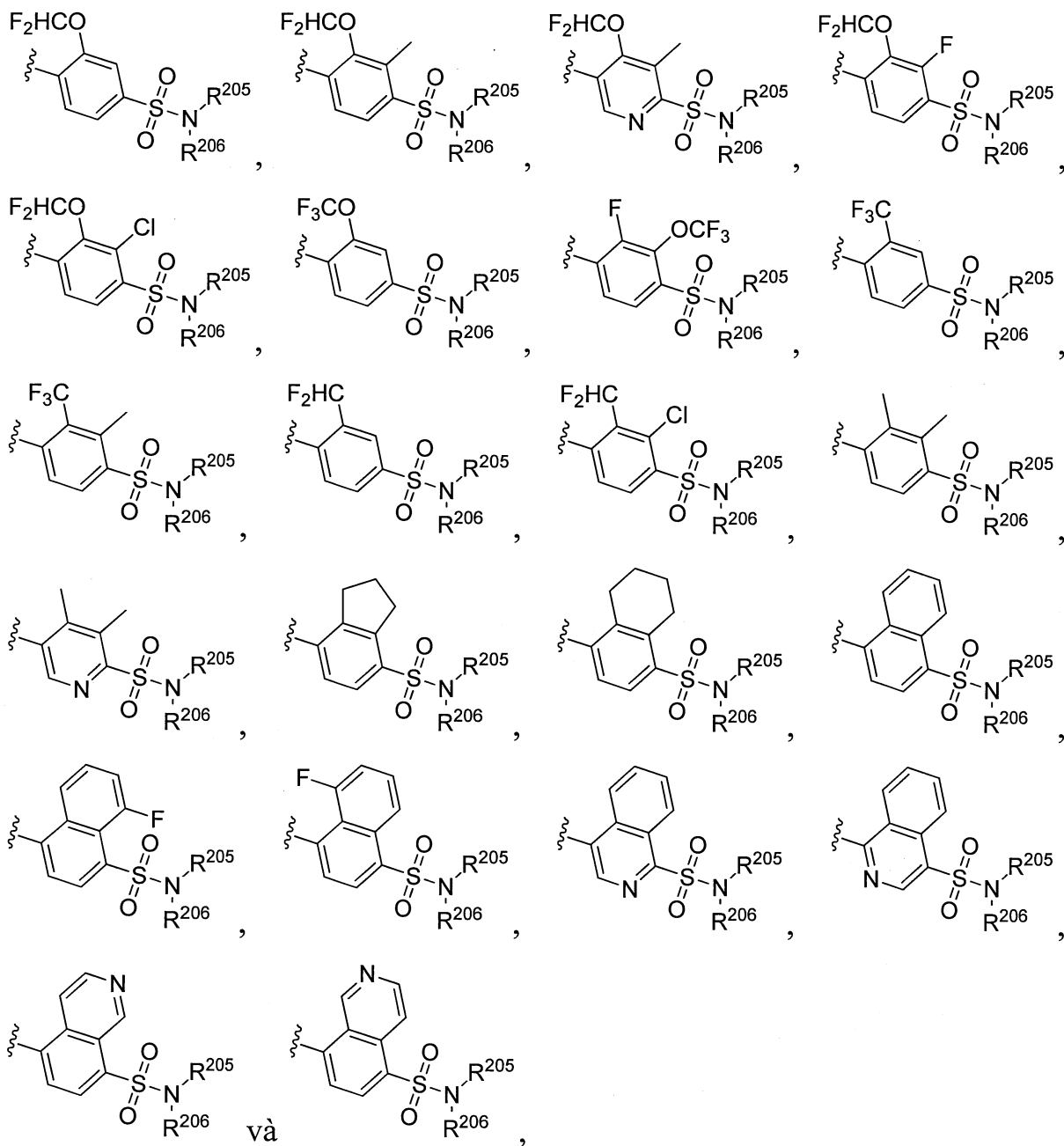
trong đó được chọn từ:



trong đó vòng thêm vào không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phân tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và flo- C_{1-4} -alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{204} được chọn từ:



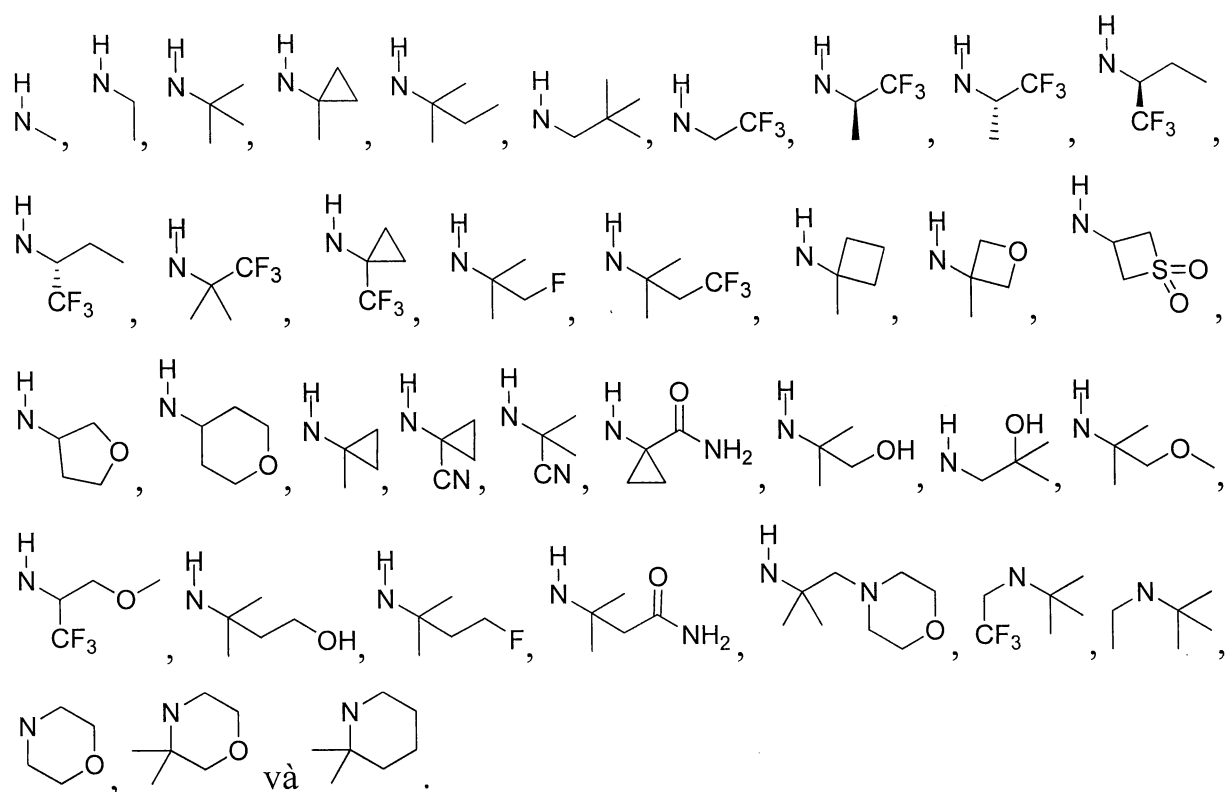


trong đó:

R^{205} và R^{206} độc lập được chọn từ C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-8} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, SO_2 - C_{1-3} -alkyl, $NR^{211}R^{212}$, CO_2R^{212} và $CONR^{211}R^{212}$;

và trong đó R²⁰⁵ và R²⁰⁶ tùy ý khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, OH, oxo, C₁₋₄-alkyl và halo-C₁₋₄-alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó $\text{NR}^{205}\text{R}^{206}$ được chọn từ:



8. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

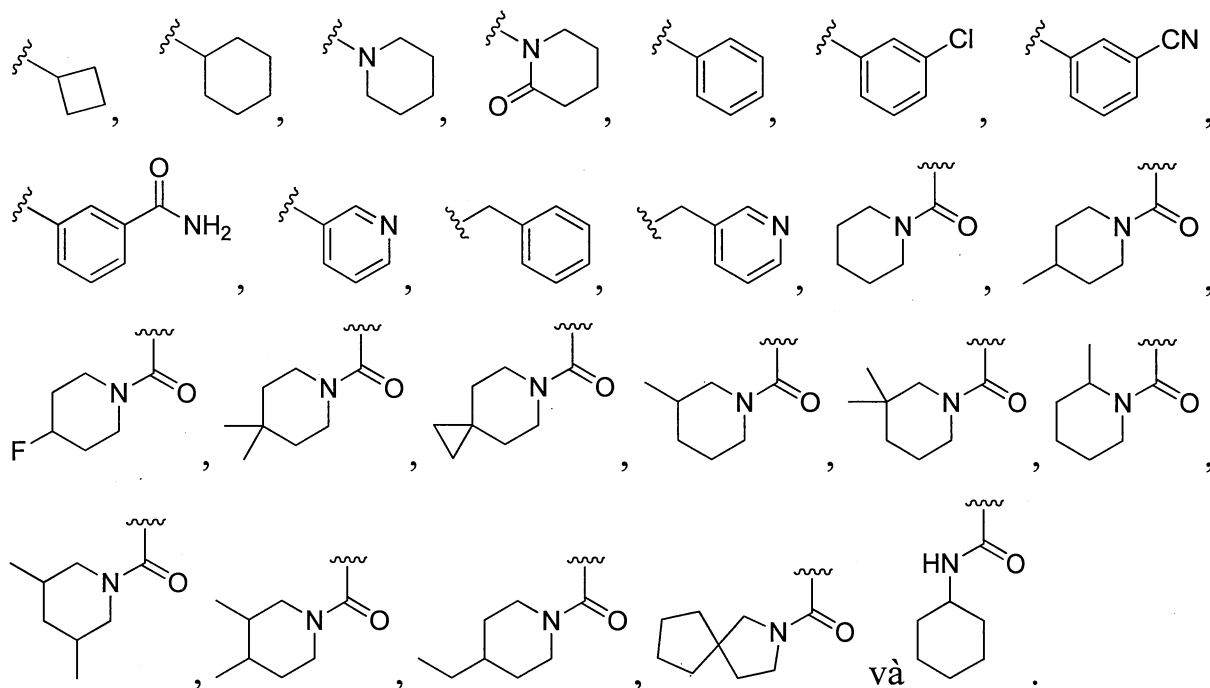
R²⁰³ được chọn từ C₁₋₈-alkyl, flo-C₁₋₈-alkyl, C₀₋₂-alkylen-C₃₋₈-xycloalkyl, C₀₋₂-alkylen-C₃₋₈-heteroxycloalkyl, C₀₋₂-alkylen-(aryl 6- đến 10-cạnh) và C₀₋₂-alkylen-(heteroaryl 5- đến 10-cạnh),

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ

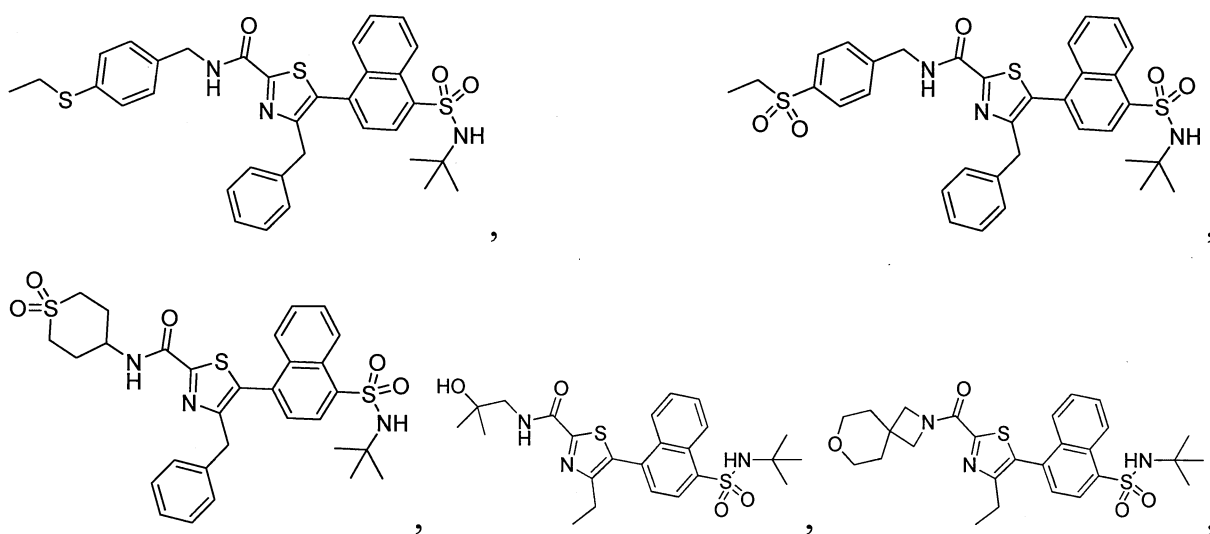
nhóm bao gồm oxo, flo, clo, CN, CONH₂, C₁₋₃-alkyl, flo-C₁₋₃-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl và OC₁₋₄-alkyl.

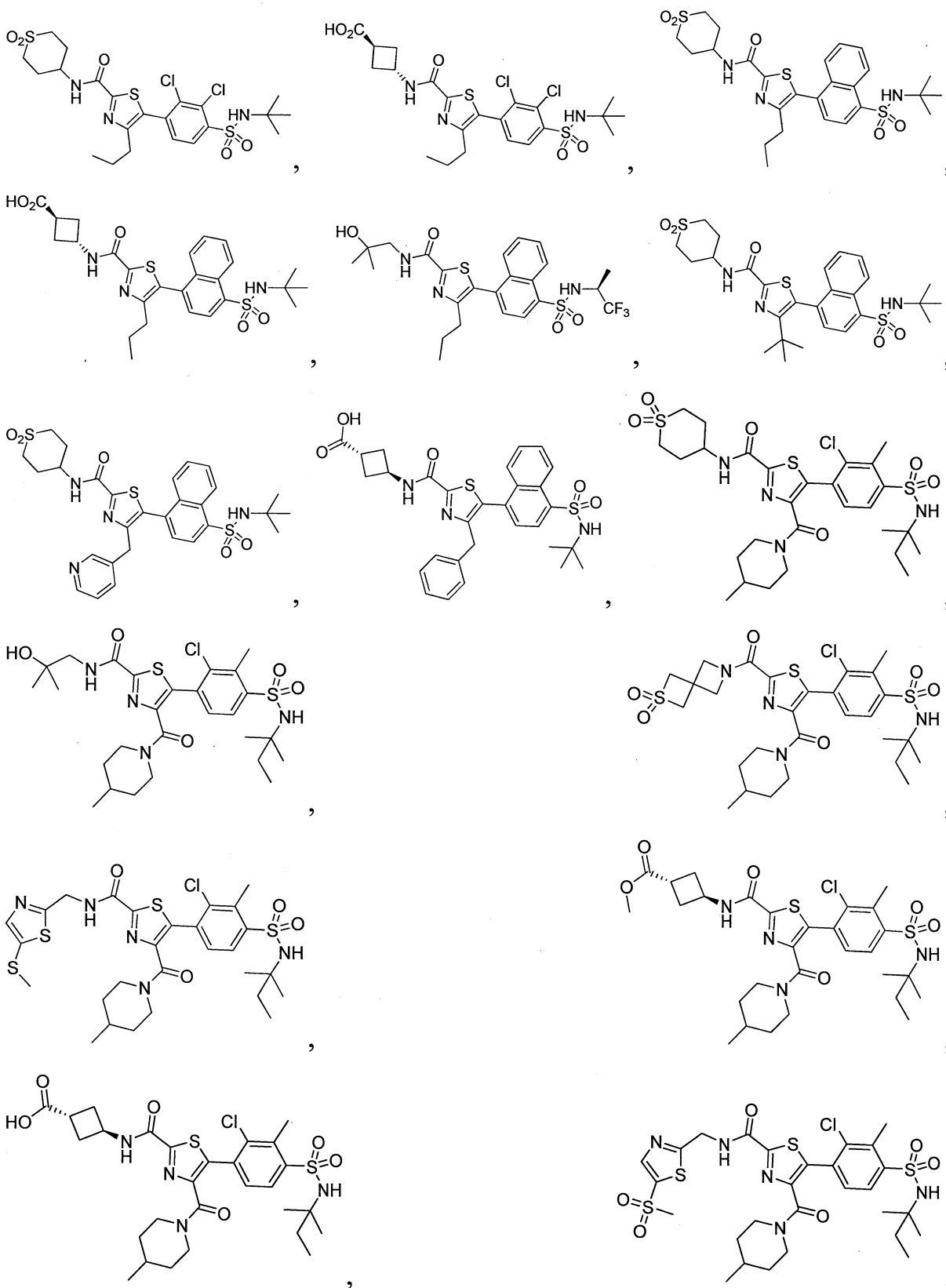
9. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

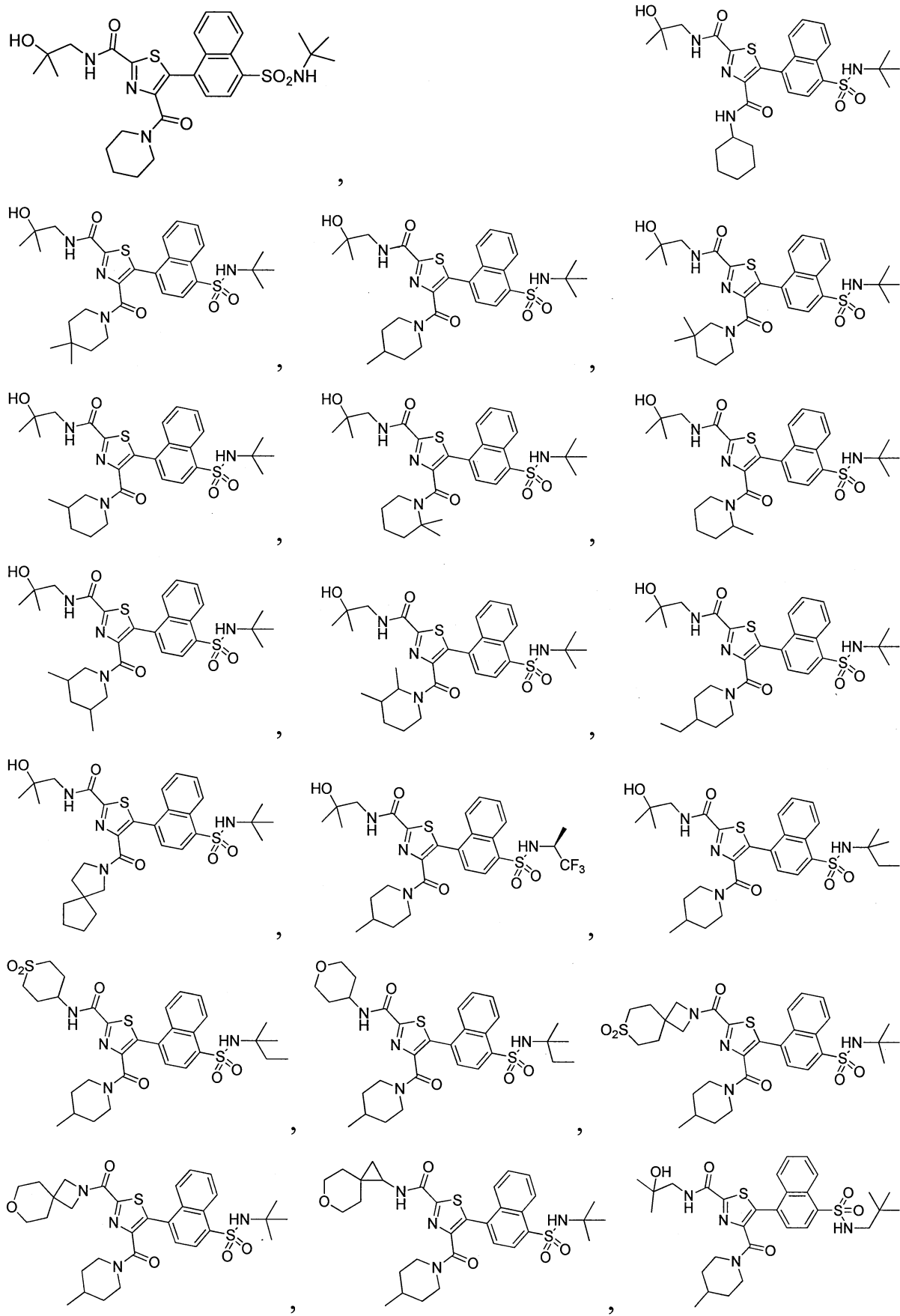
R²⁰³ được chọn từ CHF₂, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH₂OC(CH₃)₃,

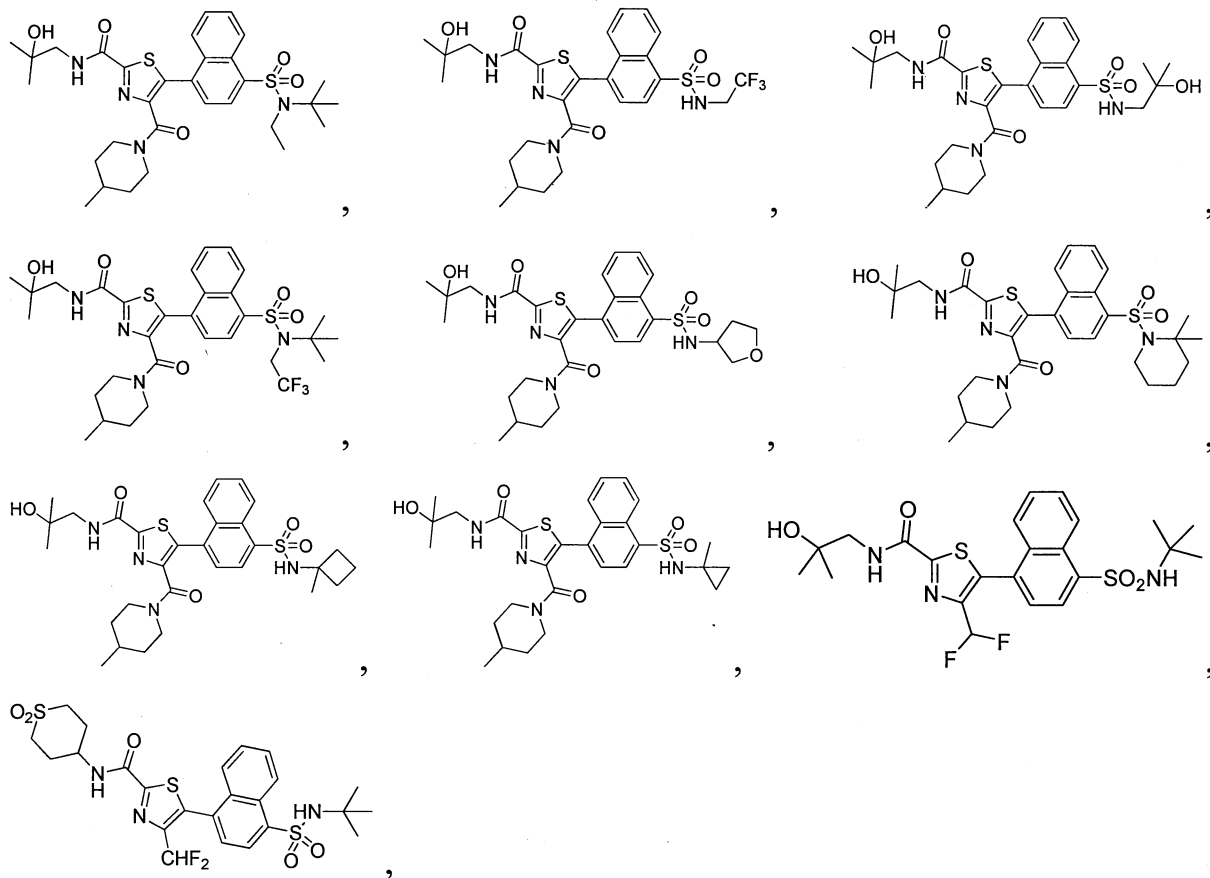


10. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất được chọn từ:



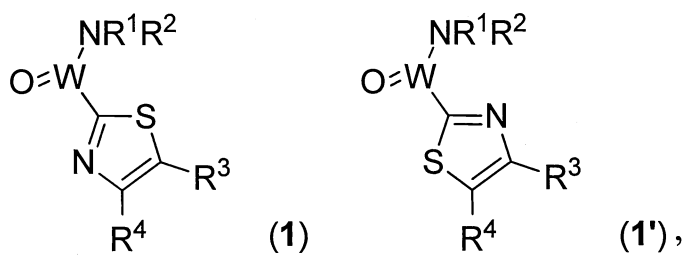






và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hồ biến, *N*-oxit, và muối được dung của chúng.

11. Hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1'):



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hồ biến, *N*-oxit, chế phẩm hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

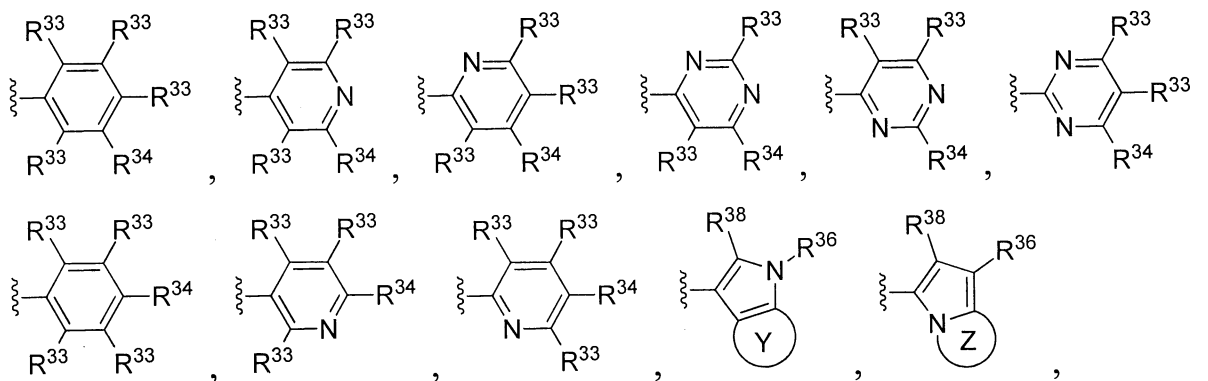
R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₁₋₁₀-alkylen-(heteroaryl 5-cạnh) và SO₂-C₁₋₁₀-alkyl,

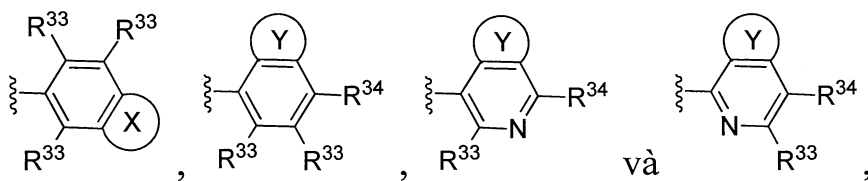
trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thể hoặc được thể với 1 đến 7 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, CN, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR¹¹R¹²;

hoặc R¹ và R² khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8- cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, CN, OR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, NR¹¹SO₂R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₆-alkylen-CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, NR¹¹-CO-R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², NR¹¹R¹², C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-xycloalkyl, O-C₃₋₈-xycloalkyl, C₃₋₈-heteroxycloalkyl và O-C₃₋₈-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thể hoặc được thể với 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, COOH và oxo;

R³ được chọn từ:





trong đó:

R^{33} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

R^{34} độc lập được chọn từ H, halogen, CN, C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-OH, C_{1-4} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -alkylen-O-flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-6} -alkyl, O-flo- C_{1-6} -alkyl, NH- C_{1-6} -alkyl, NH-flo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, heteroaryl 5-cạnh, heteroaryl 6-cạnh, $C(O)N(R^{37})_2$ và $SO_2N(R^{37})_2$,

trong đó alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ F và xycloalkyl, heteroxycloalkyl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl, OH, O- C_{1-3} -alkyl, flo-O- C_{1-3} -alkyl;

R^{35} được chọn từ halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, oxo, OH, O- C_{1-6} -alkyl và O-halo- C_{1-6} -alkyl;

R^{36} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, flo- C_{1-6} -alkyl, $C(O)N(R^{37})_2$, $SO_2N(R^{37})_2$;

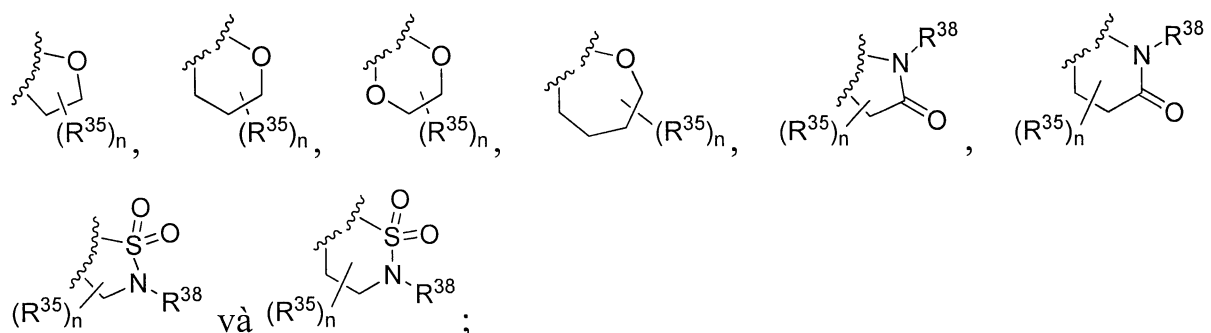
R^{37} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{0-4} -alkylen- C_{3-6} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl và alkylen không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ halogen, OH, O-

C_{1-3} -alkyl, CN, $CONH_2$; và xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

hoặc trong đó hai R^{37} khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

R^{38} được chọn từ H, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

X là dị vòng bão hòa anelat hóa được chọn từ nhóm bao gồm:



Y là vòng cacbon 5- hoặc 6-cạnh anelat hóa, aryl 6-cạnh anelat hóa hoặc heteroaryl 6-cạnh anelat hóa chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó vòng cacbon, aryl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ halogen, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

Z là vòng 6-cạnh anelat hóa tạo thành heteroaryl chứa 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo, C_{1-3} -alkyl và flo- C_{1-3} -alkyl;

n được chọn từ 1 đến 4;

R^4 được chọn từ $(CR^8R^9)R^{40}$, $(C=O)R^{40}$, OR^{40} , $NR^{41}R^{40}$, SO_y-R^7 và C_{3-6} -xycloalkyl, là vòng xoắn được nối với R^{40} ,

trong đó xycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, CH₃ và CF₃;

R⁷ được chọn từ C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O-C₁₋₆-alkyl, O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ H, F, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, OH, O-C₁₋₃-alkyl và O-halo-C₁₋₃-alkyl;

R¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, NH₂, NH(C₁₋₃-alkyl), N(C₁₋₃-alkyl)₂, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và SO₂-C₁₋₃-alkyl,

trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, OH, oxo, CH₃ và CF₃;

R¹² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

R³¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₈-xycloalkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₈-heteroxycloalkyl, heteroaryl 5- hoặc 6-cạnh và aryl 6-cạnh, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế với 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ

nhóm bao gồm halogen, CN, OH, oxo, $=N-OR^{32}$, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl và SO_2 - C_{1-3} -alkyl;

và trong đó hai R^{31} tùy ý khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, OH, oxo, C_{1-4} -alkyl và halo- C_{1-4} -alkyl;

R^{32} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

R^{40} là C_{3-10} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, oxo, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl và C_{3-8} -heteroxycloalkyl;

R^{41} được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{3-6} -heteroxycloalkyl,

trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, oxo, CN, halogen, O- C_{1-6} -alkyl, O-halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

x và y độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

W được chọn từ C hoặc S=O;

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó W là C.

13. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 11 đến 12, trong đó:

R^4 được chọn từ $(CR^8R^9)R^{40}$, $(C=O)R^{40}$ và OR^{40} ;

R^8 được chọn từ H, F, CH_3 , CF_3 và O- CH_3 ;

R^9 được chọn từ H, F và CH_3 ;

R^{40} là C_{3-8} -xycloalkyl, mà không được thế hoặc được thế với 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, CH_3 và CF_3 .

14. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 11 đến 13, trong đó:

R^1 được chọn từ H, C_{1-10} -alkyl, C_{3-10} -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{1-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl và C_{1-10} -alkylen-(heteroaryl 5-cạnh), trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxo, CN, OR^{11} , $O-C_{2-6}$ -alkylen- OR^{11} , C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} -xycloalkyl, $O-C_{3-10}$ -xycloalkyl, C_{3-10} -heteroxycloalkyl, $O-C_{3-10}$ -heteroxycloalkyl và $NR^{11}R^{12}$;

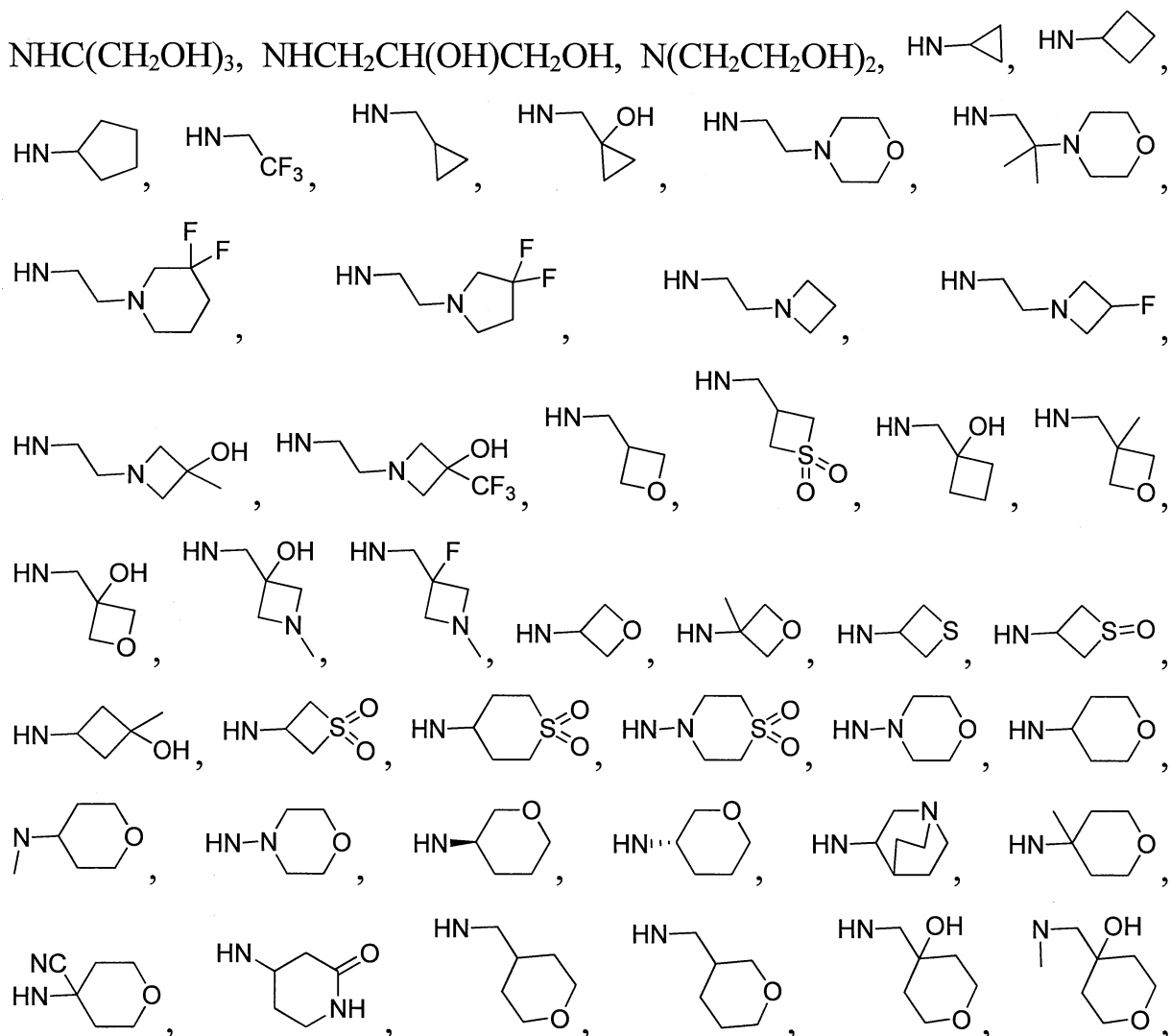
R^2 được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và hydroxy- C_{1-6} -alkyl;

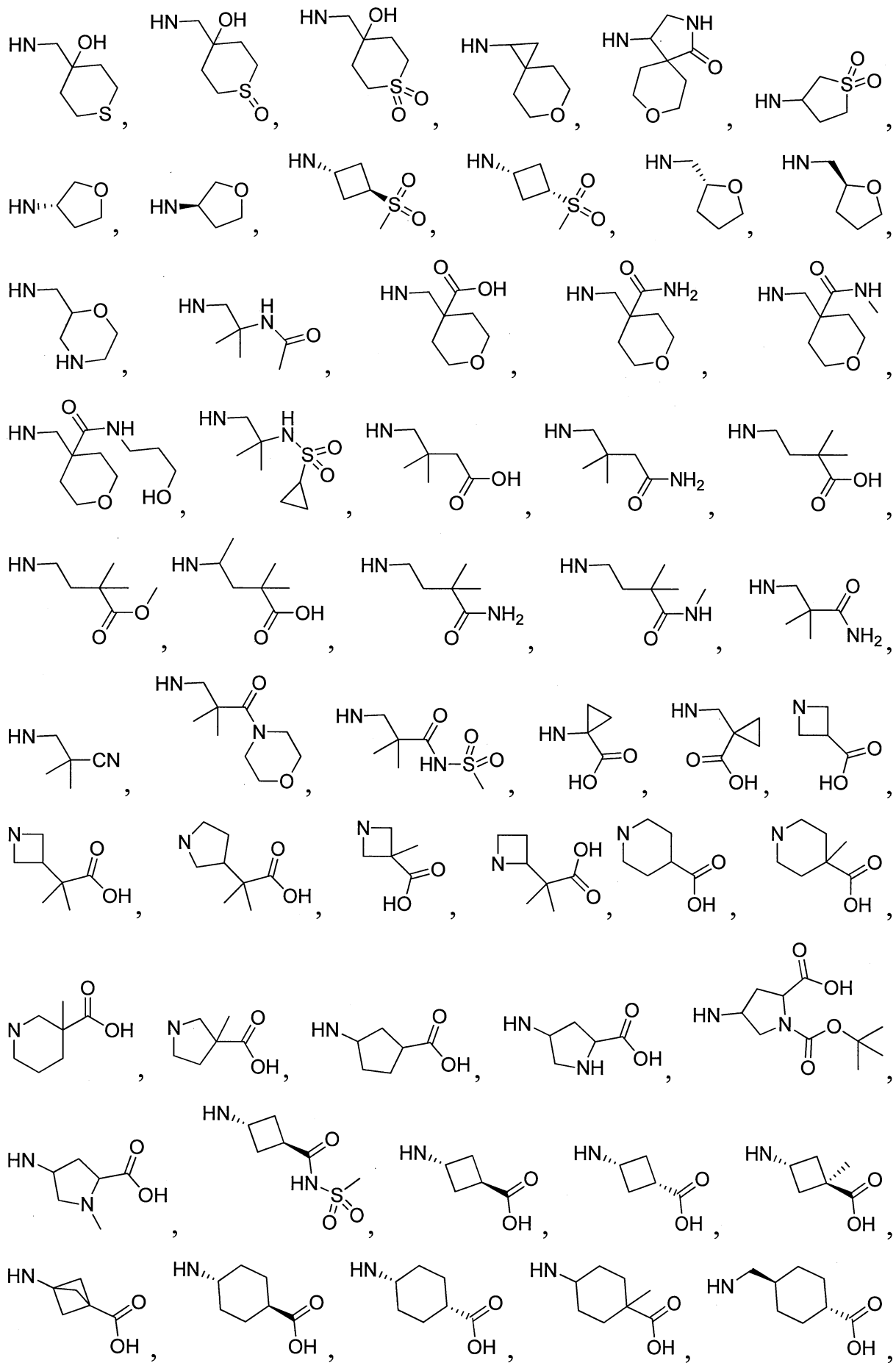
hoặc R^1 và R^2 khi cùng với nitơ mà chúng được gắn tạo thành vòng 3- đến 8-cạnh chứa nguyên tử cacbon và chứa tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo, CN, OR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $NR^{11}SO_2R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-6} -alkylen- CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , $NR^{11}-CO-R^{11}$, $NR^{11}-CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}-SO_2-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -xycloalkyl, $O-C_{3-8}$ -xycloalkyl, C_{3-8} -heteroxycloalkyl và $O-C_{3-8}$ -heteroxycloalkyl,

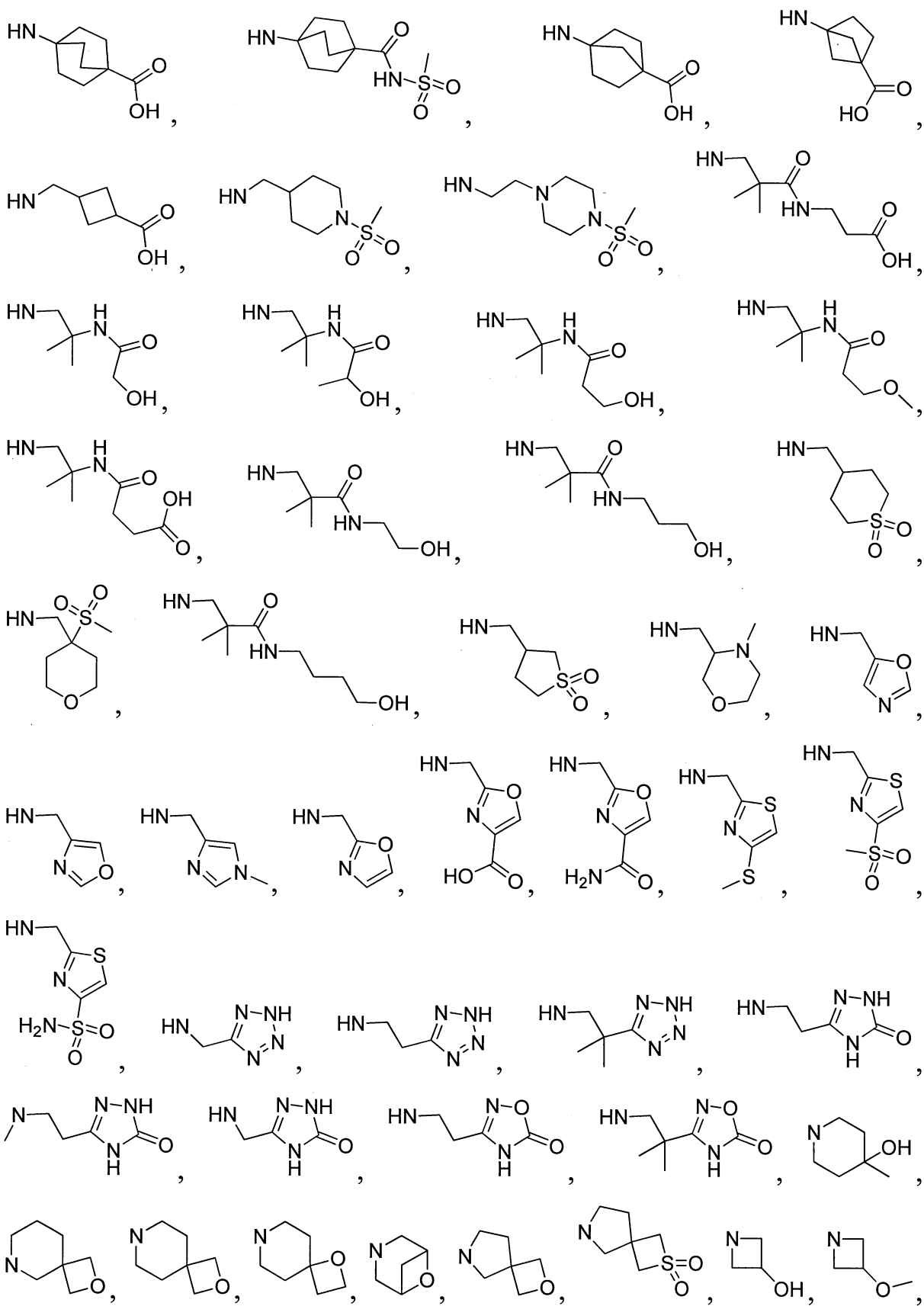
trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế với 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, OH, $O-C_{1-3}$ -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, SO_2-C_{1-3} -alkyl, COOH và oxo.

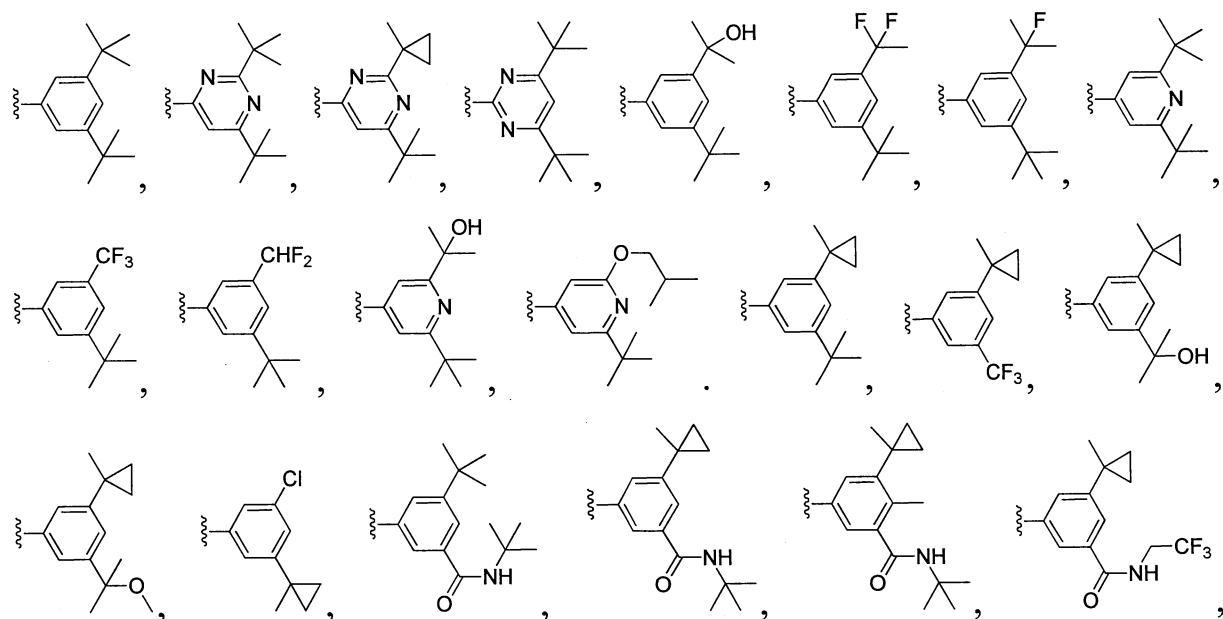
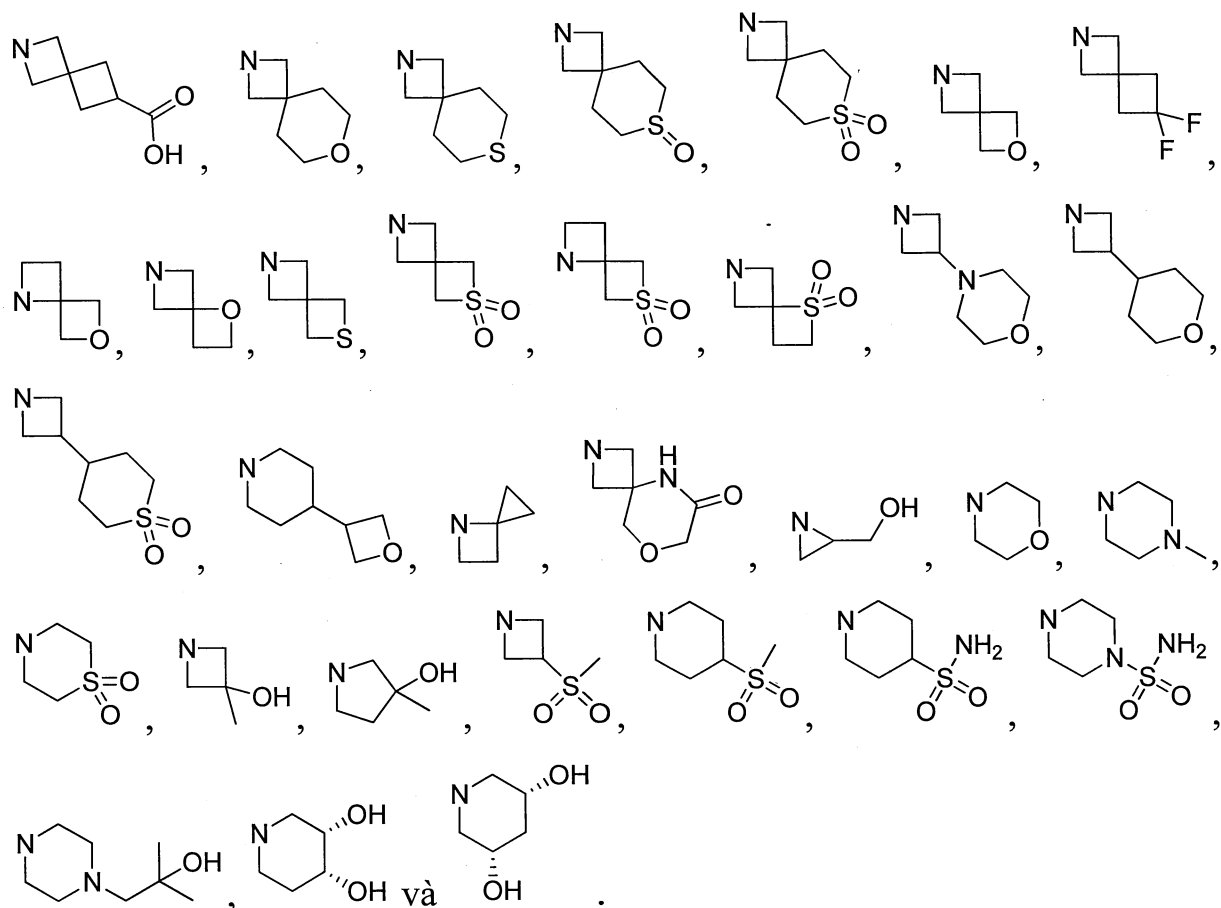
15. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 11 đến 14, trong đó NR^1R^2 được chọn từ:

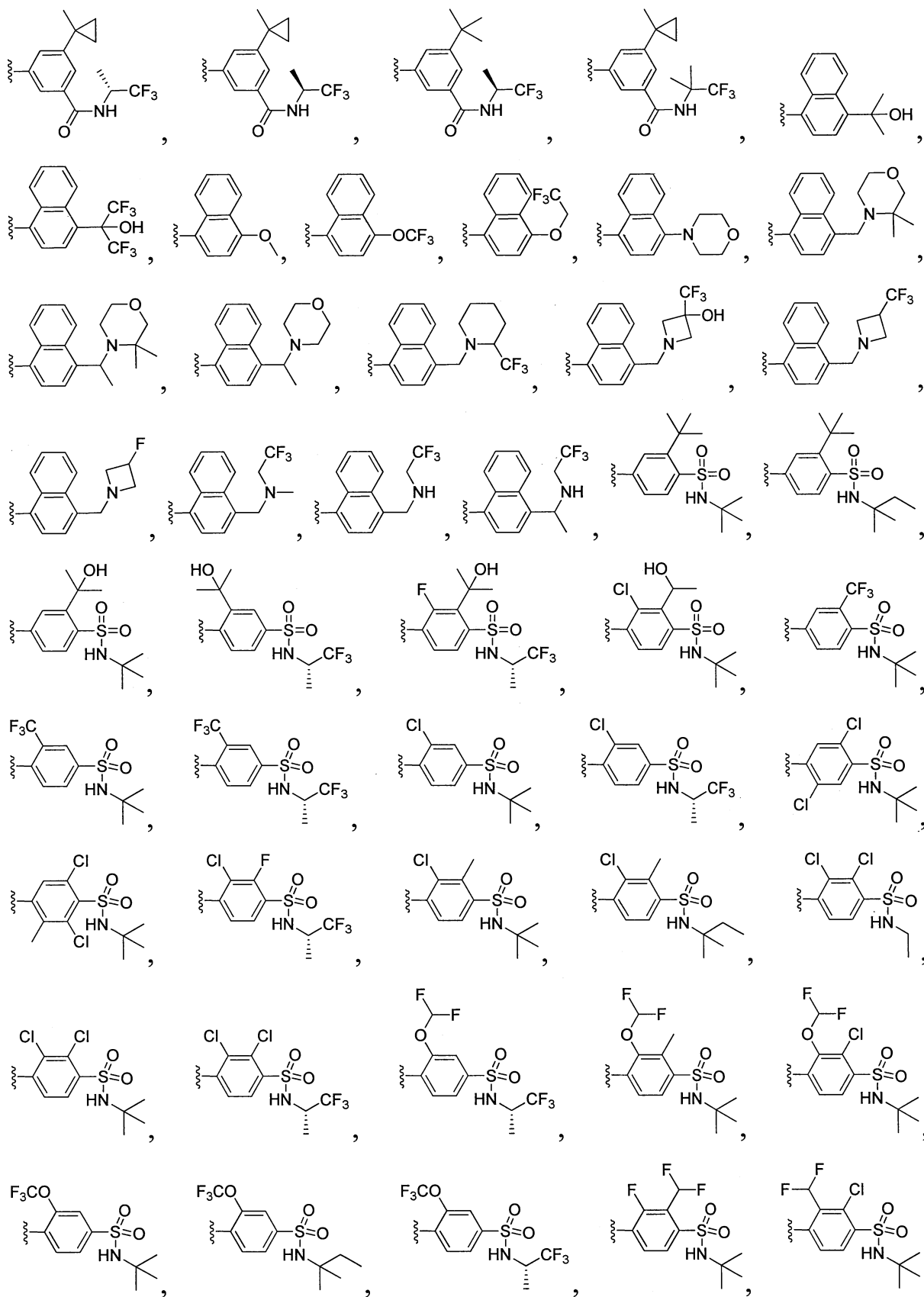
NHMe , NHEt , NH^iPr , NH^tBu , $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CONMe}_2$,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{Me})(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $\text{NHCH}(\text{Me})\text{CMe}_2\text{OH}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{OMe}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONHMe}$,
 $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{CONMe}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CMe}_2\text{NHSO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SOMe}$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{Me}$,
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CHMeOH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{SOMe}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Me}$,

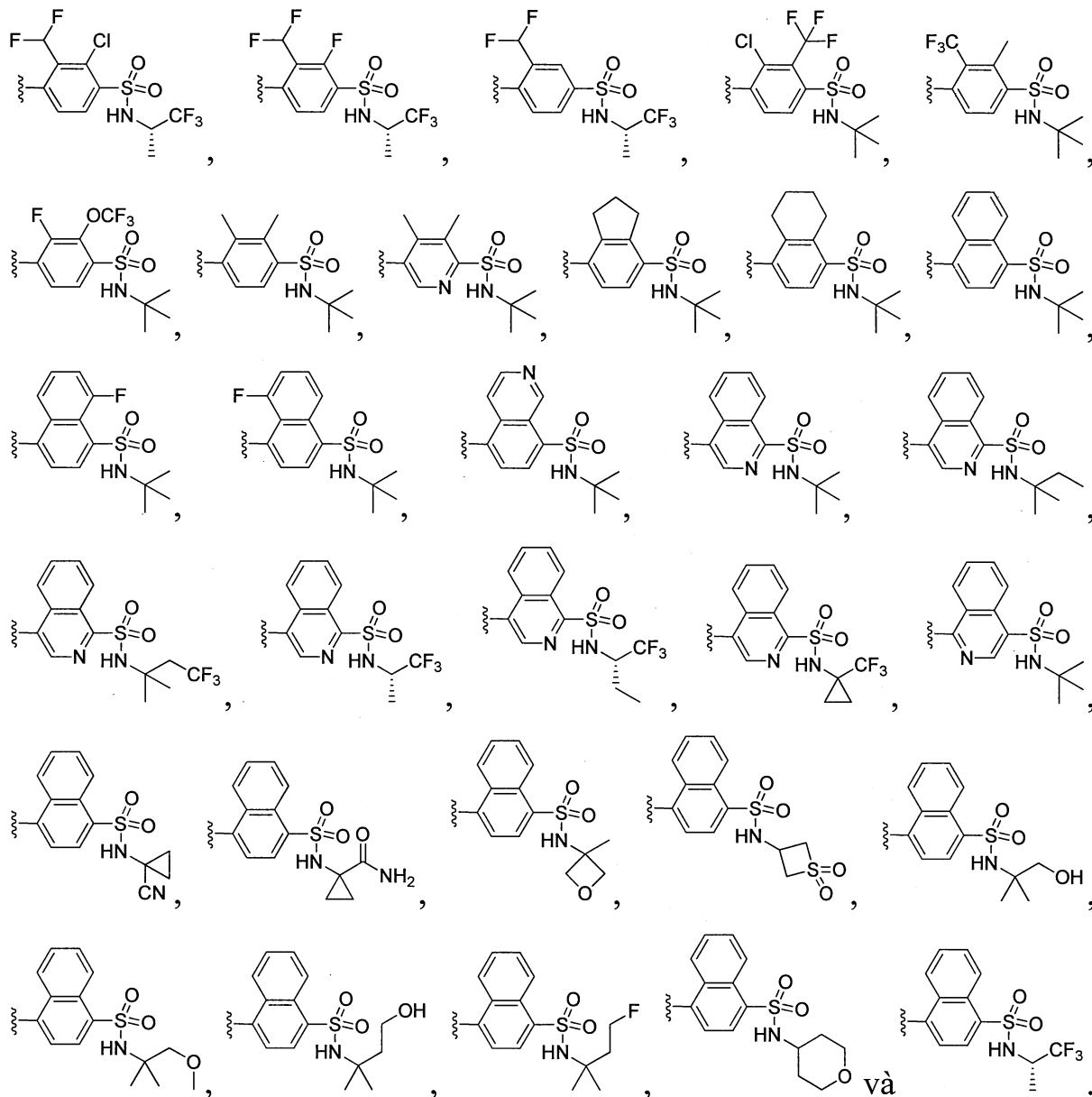






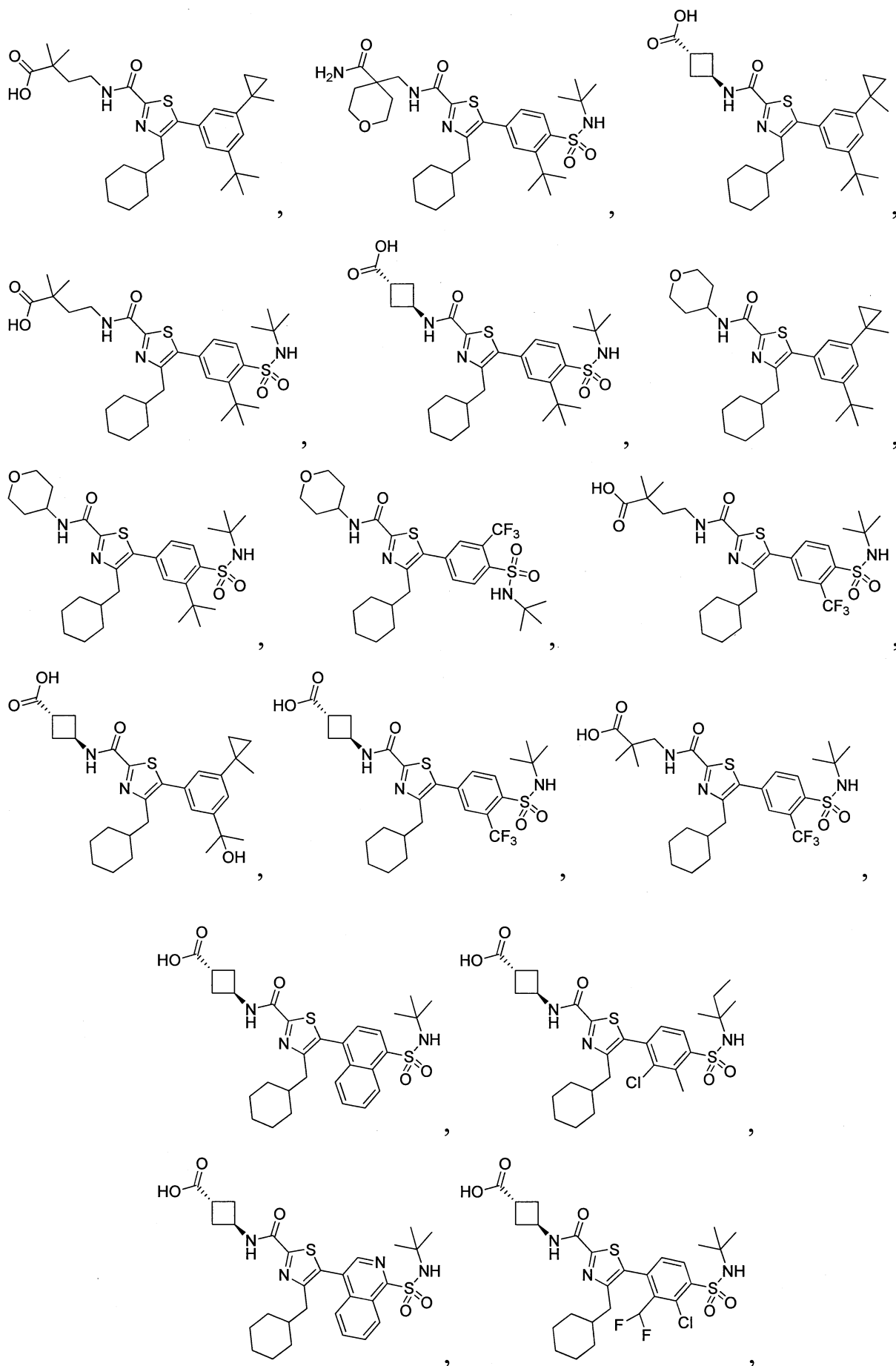


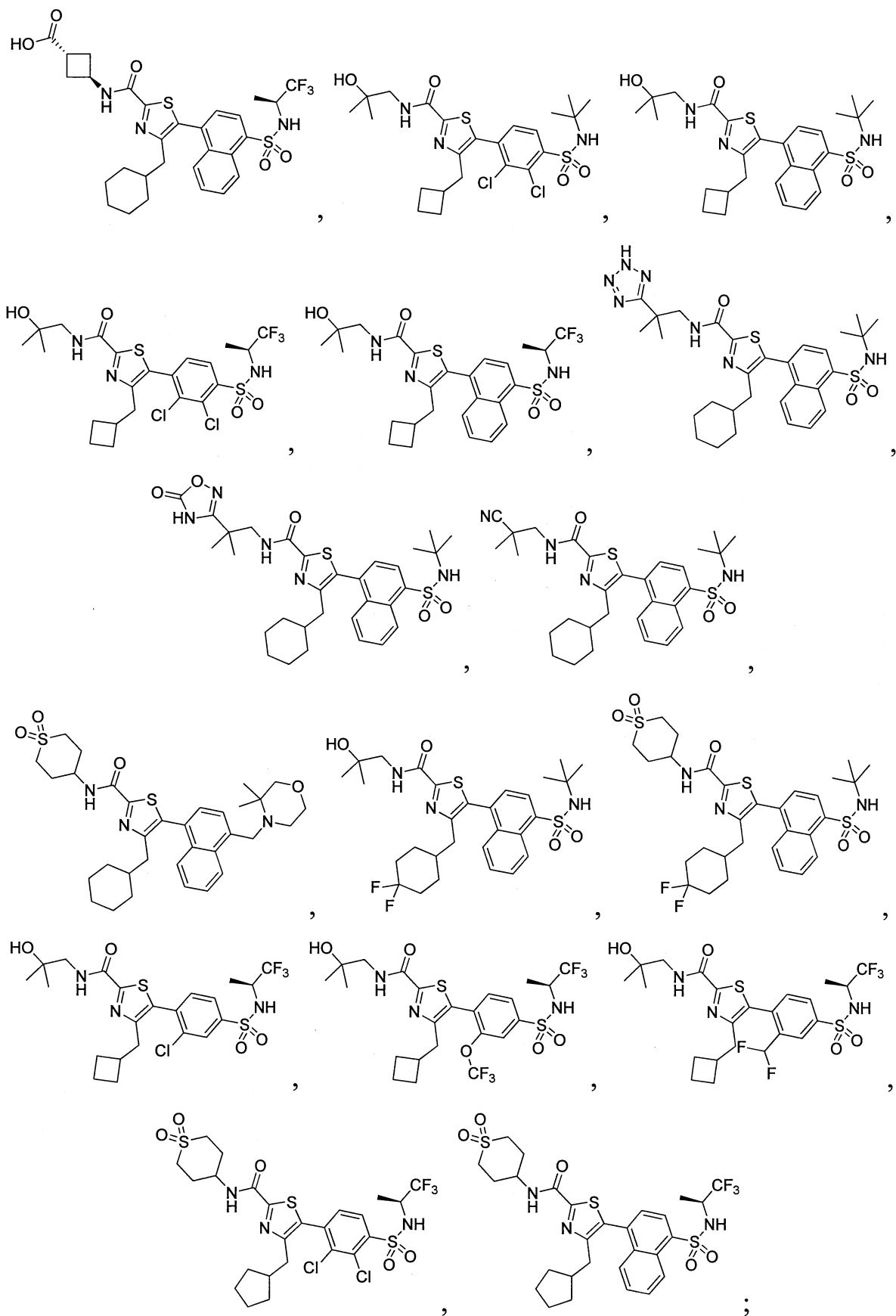




17. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 11 đến 16, trong đó hợp chất này có công thức (1) *như trên*.

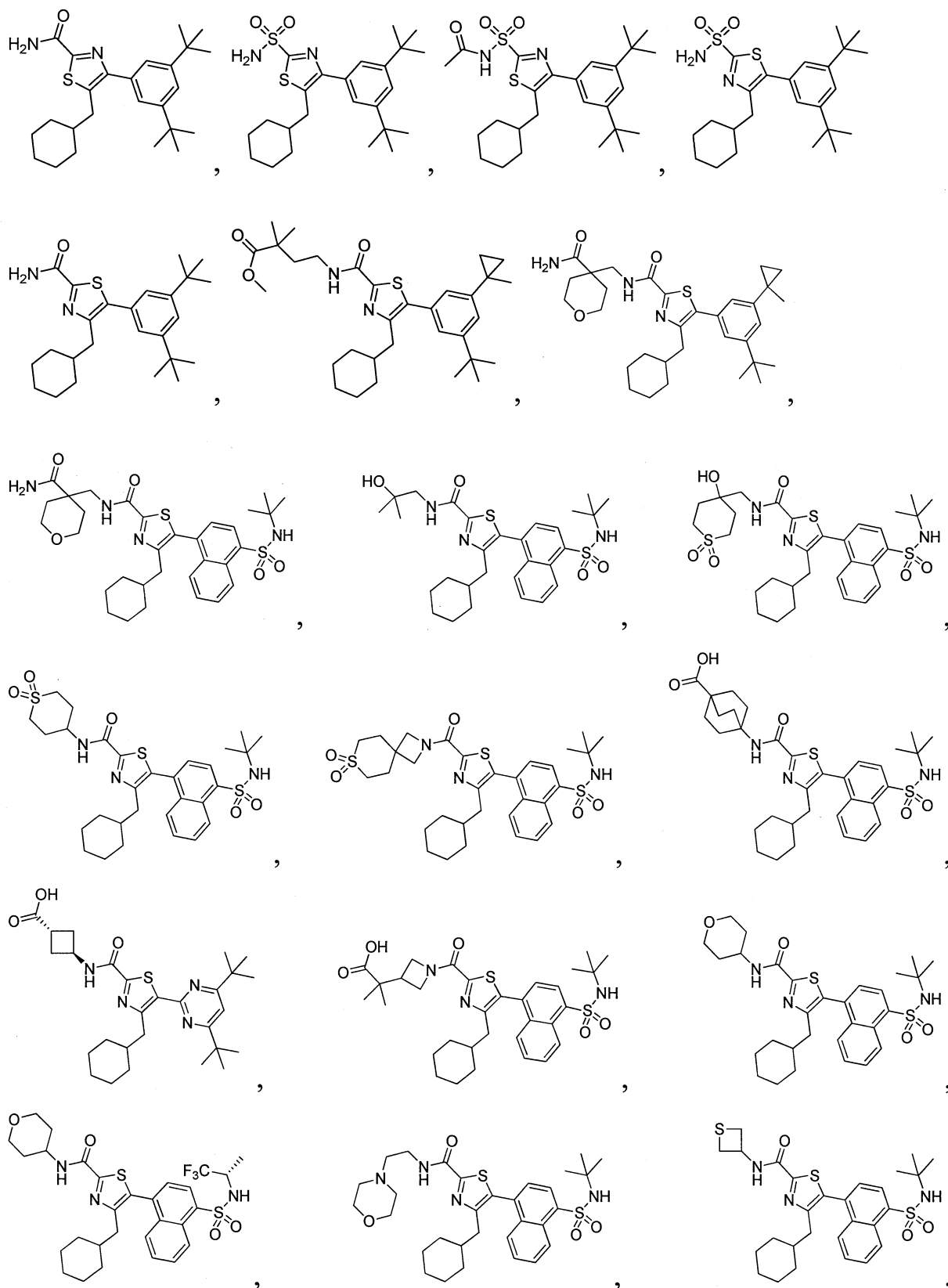
18. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 11 đến 17, trong đó hợp chất được chọn từ:

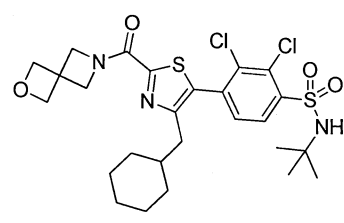
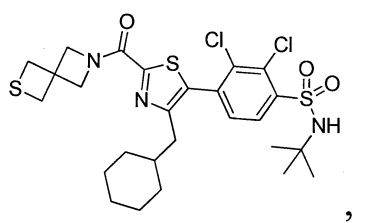
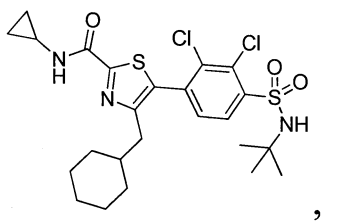
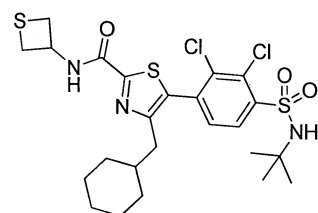
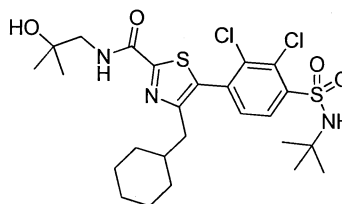
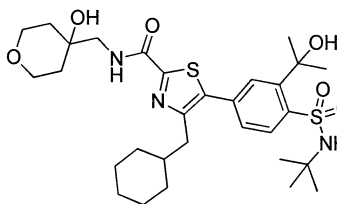
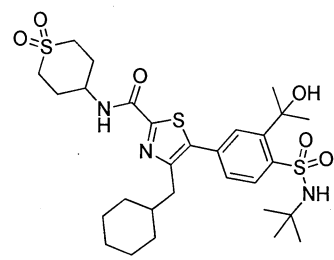
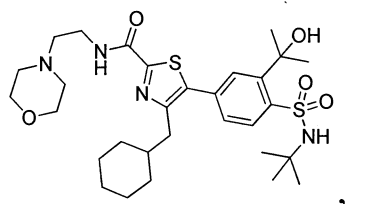
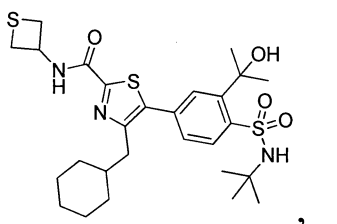
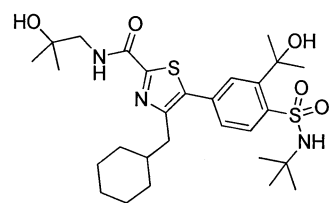
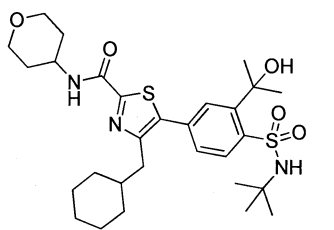
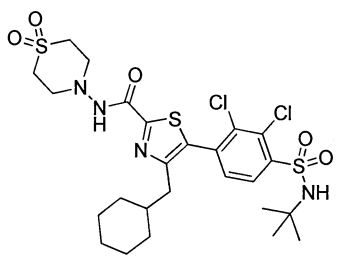
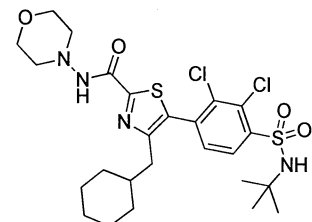
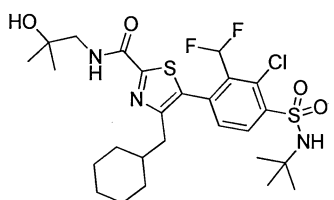
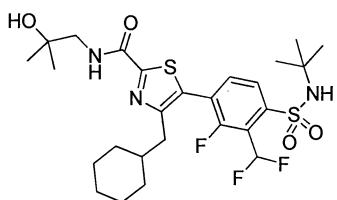
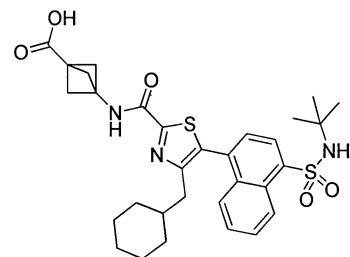
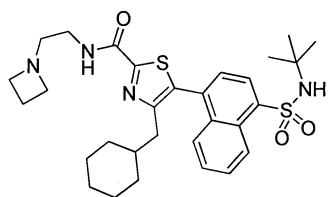
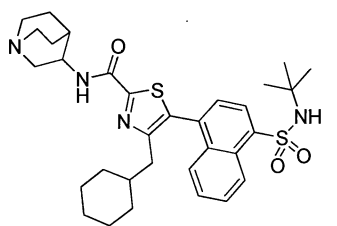


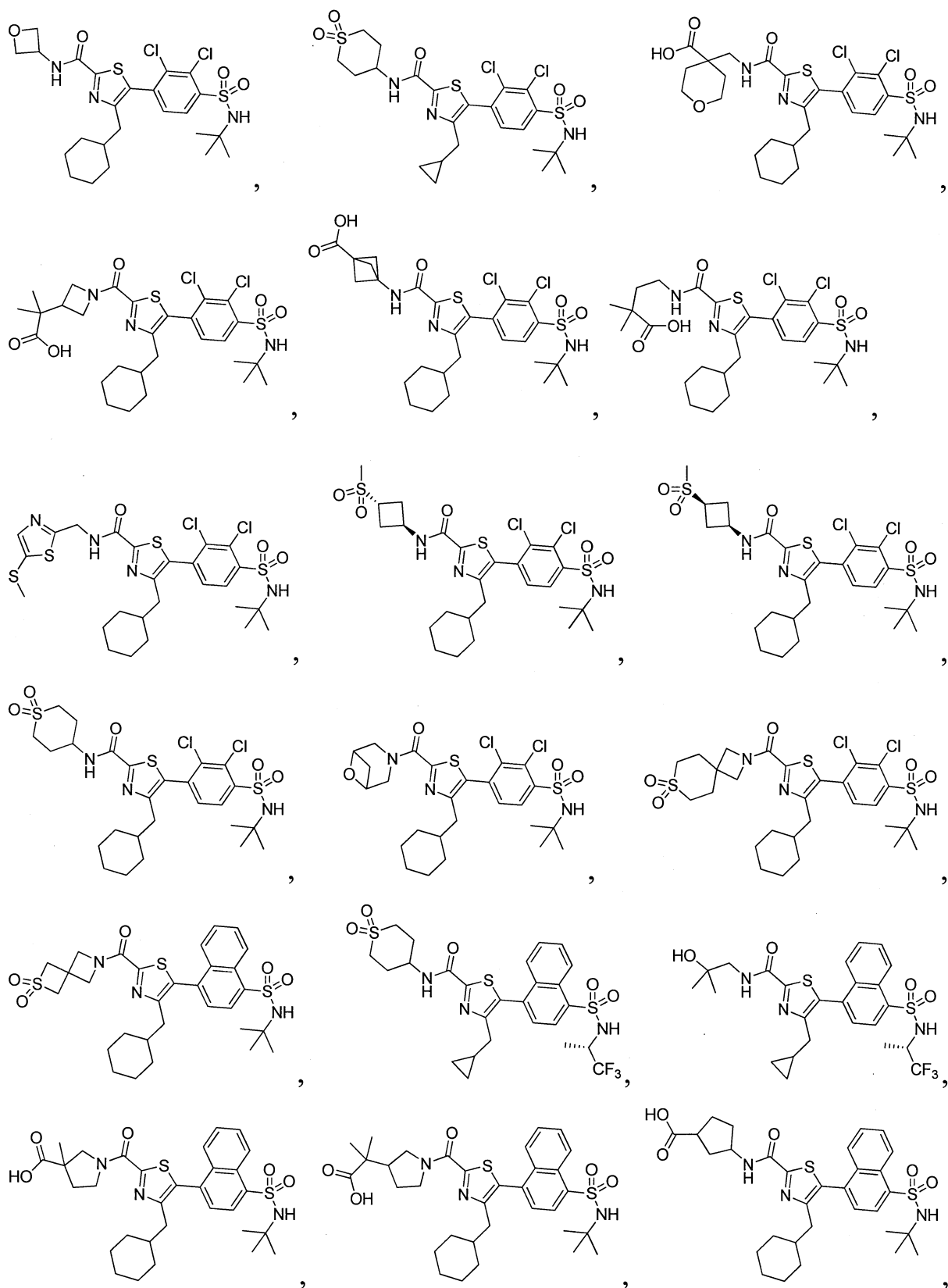


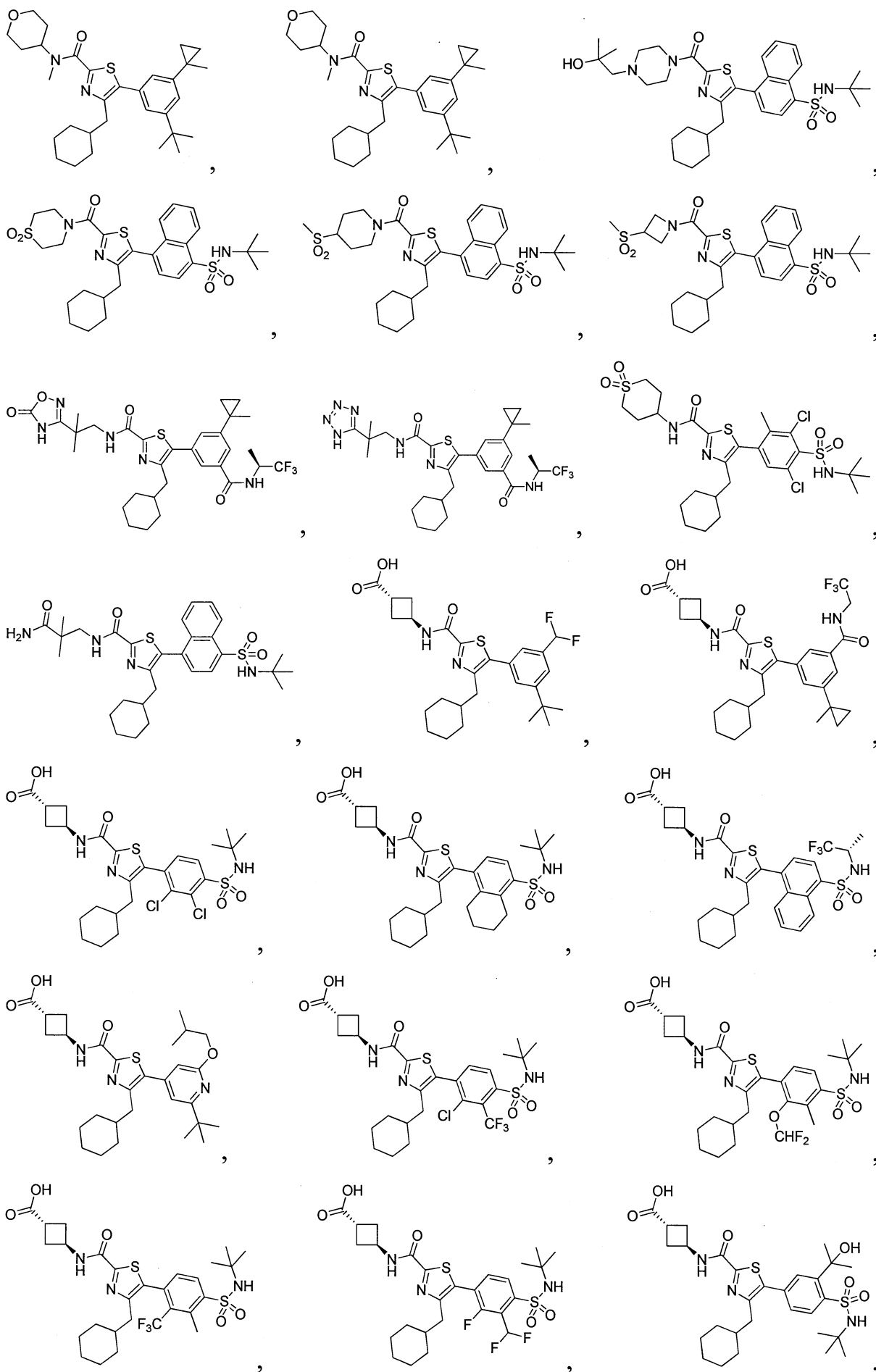
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, và muối được dụng của nó.

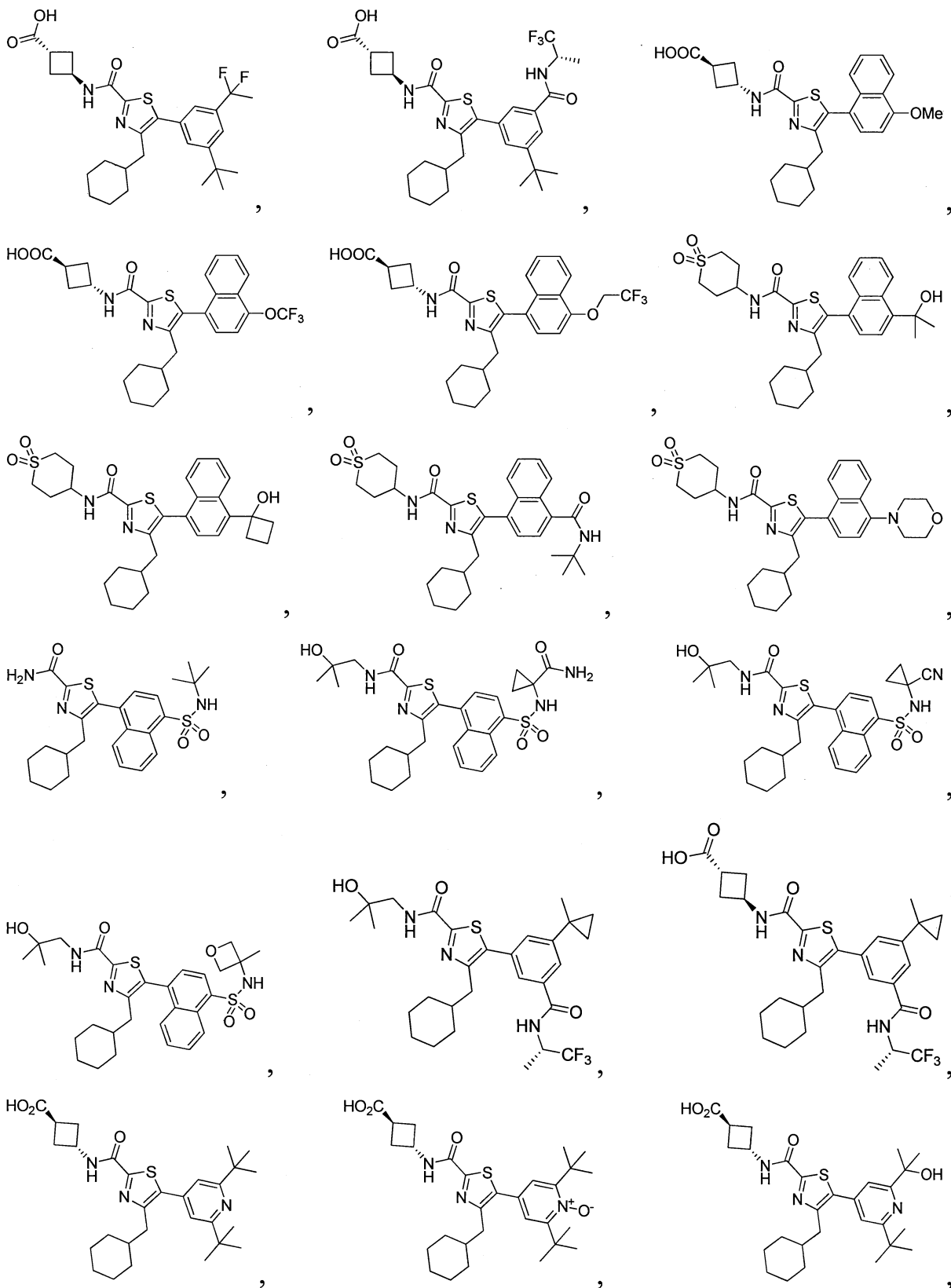
19. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 11 đến 17, trong đó hợp chất được chọn từ:

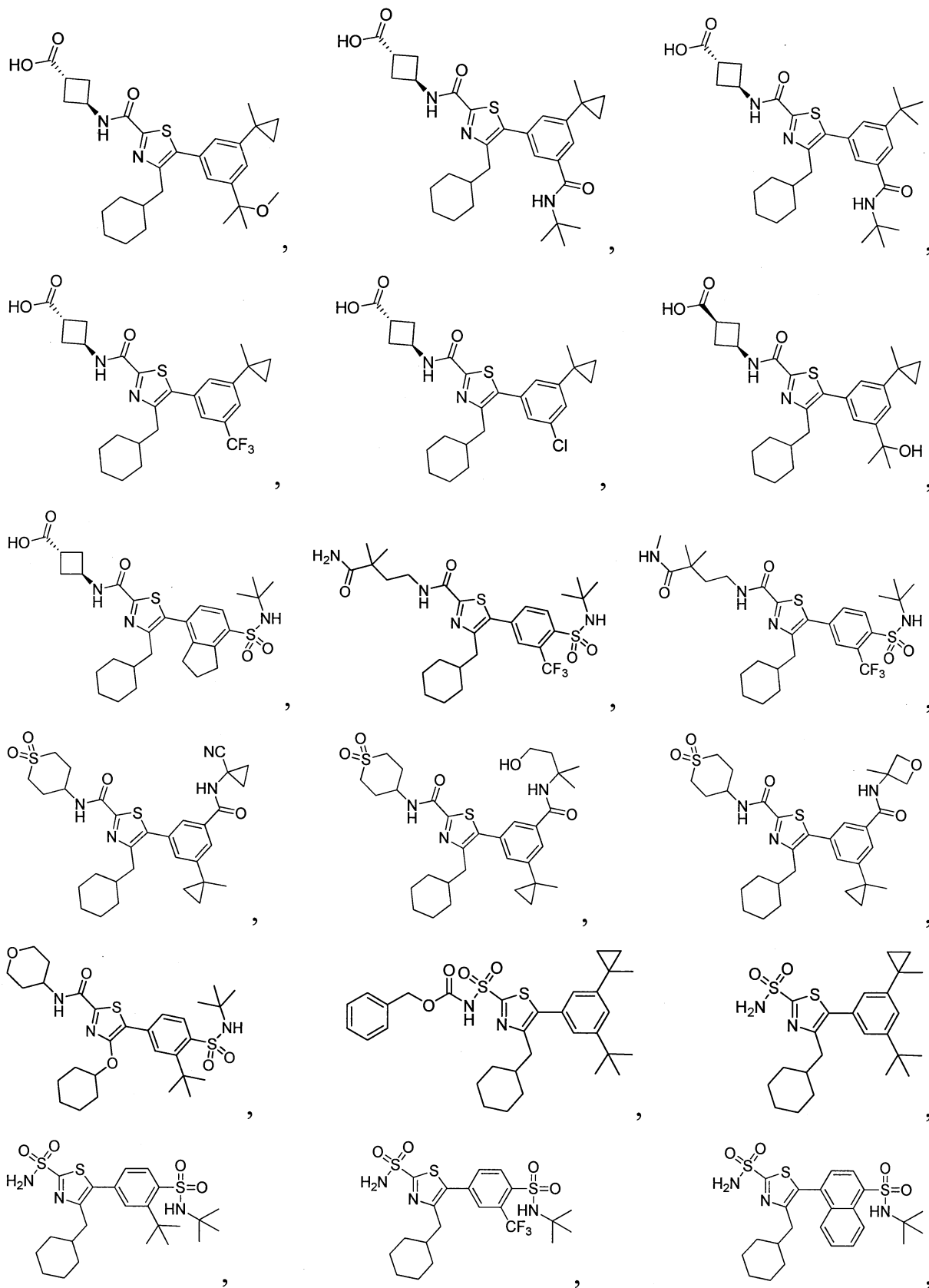


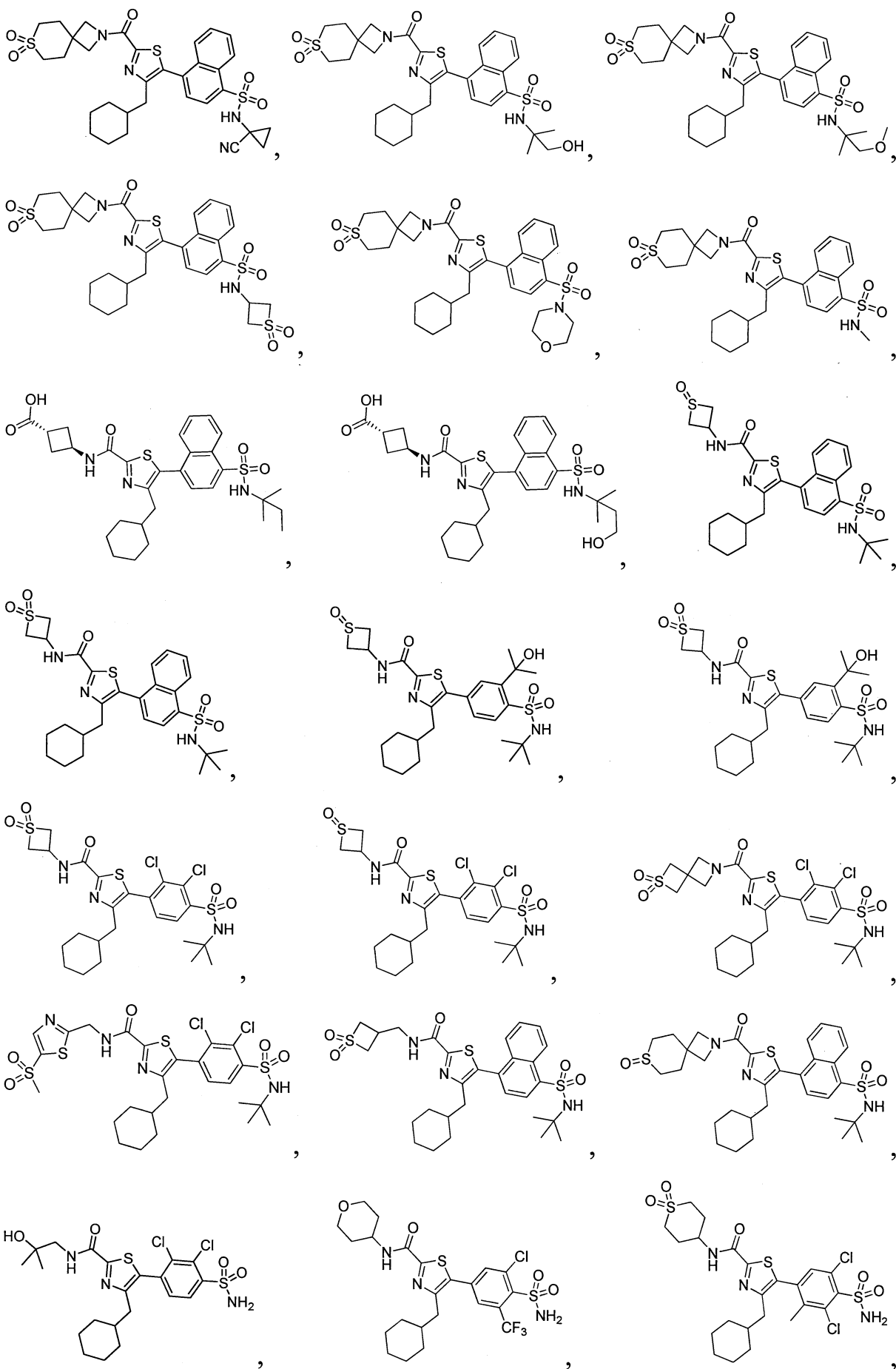


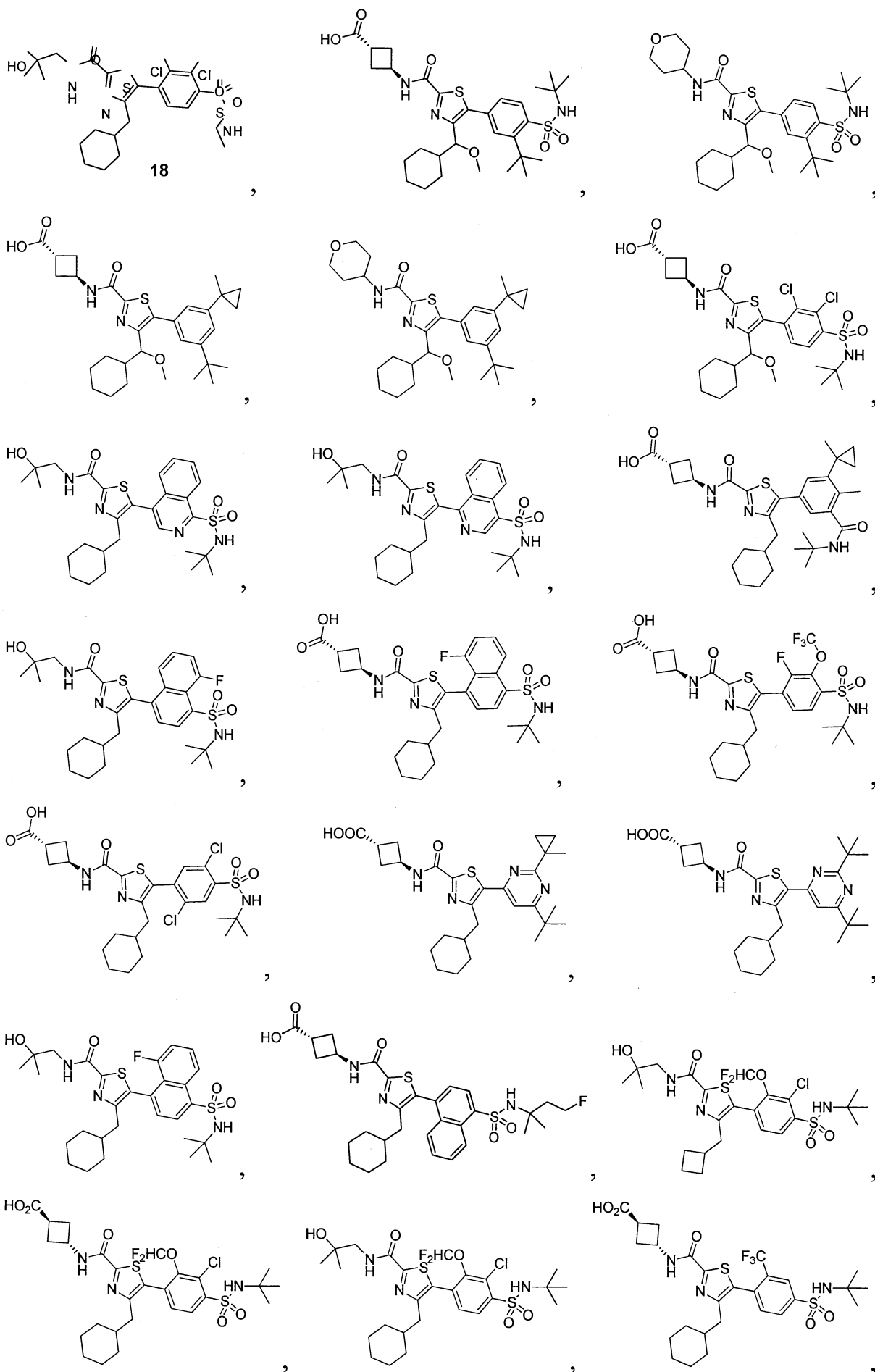


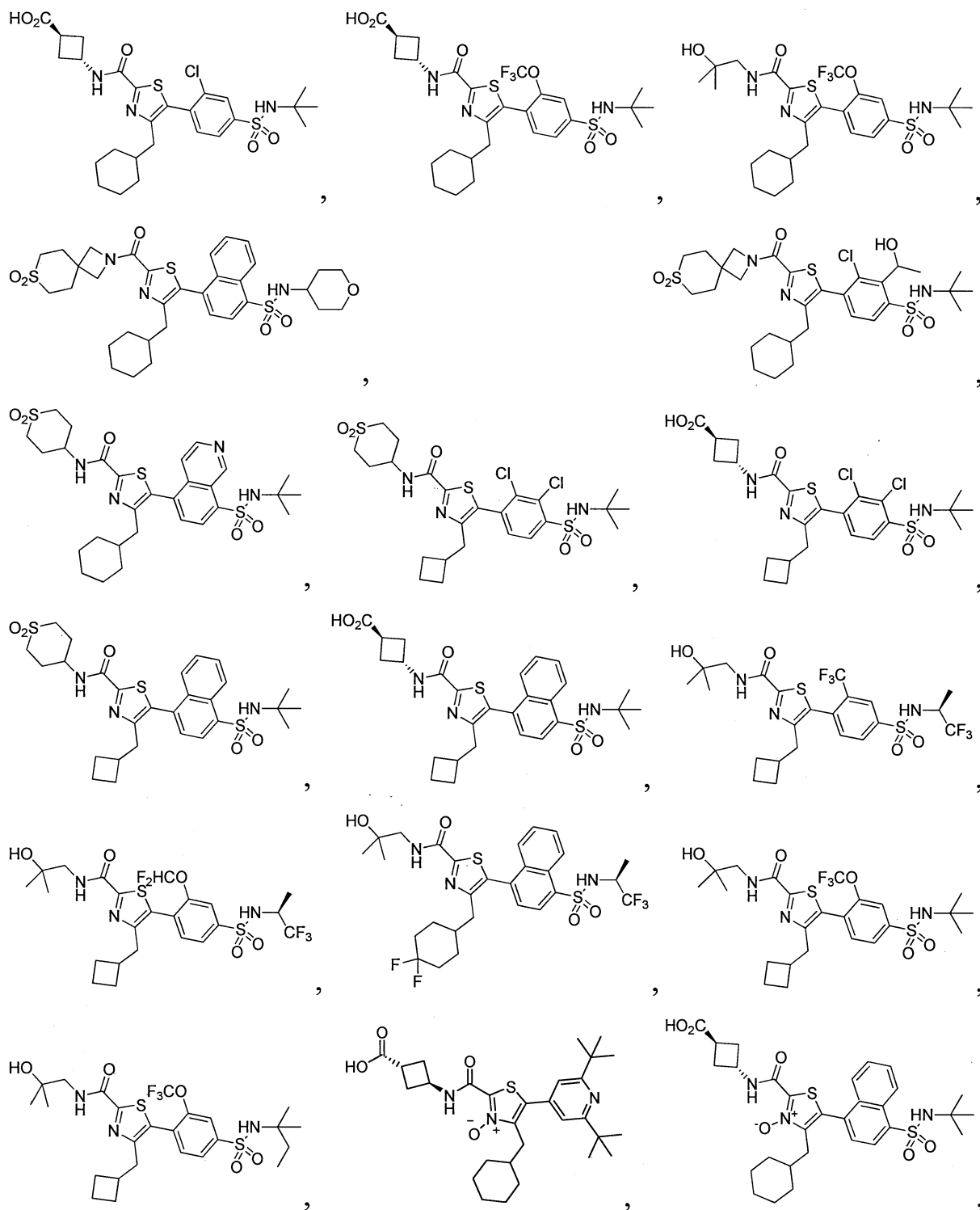


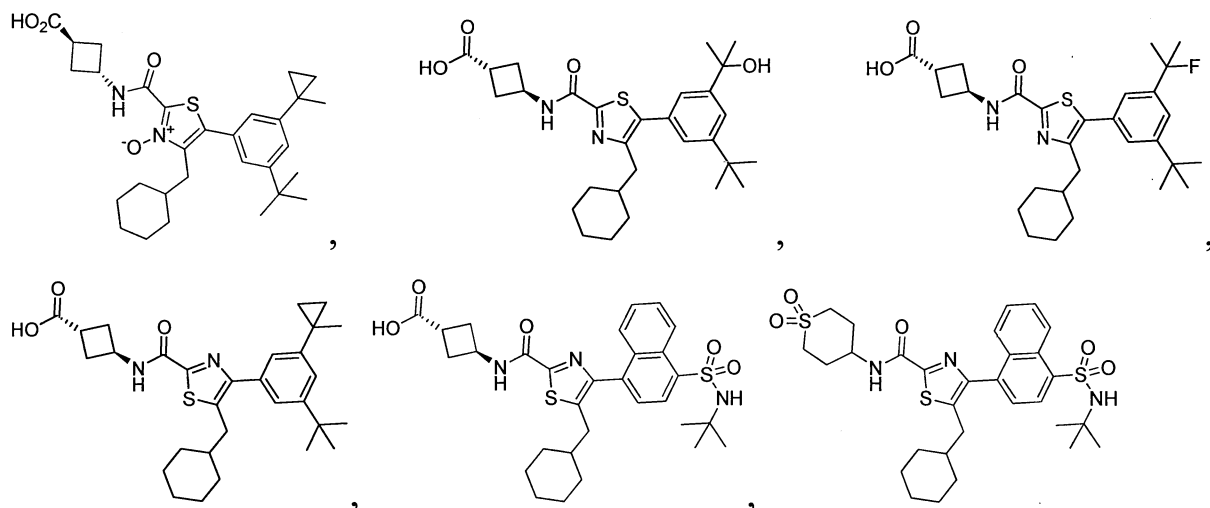








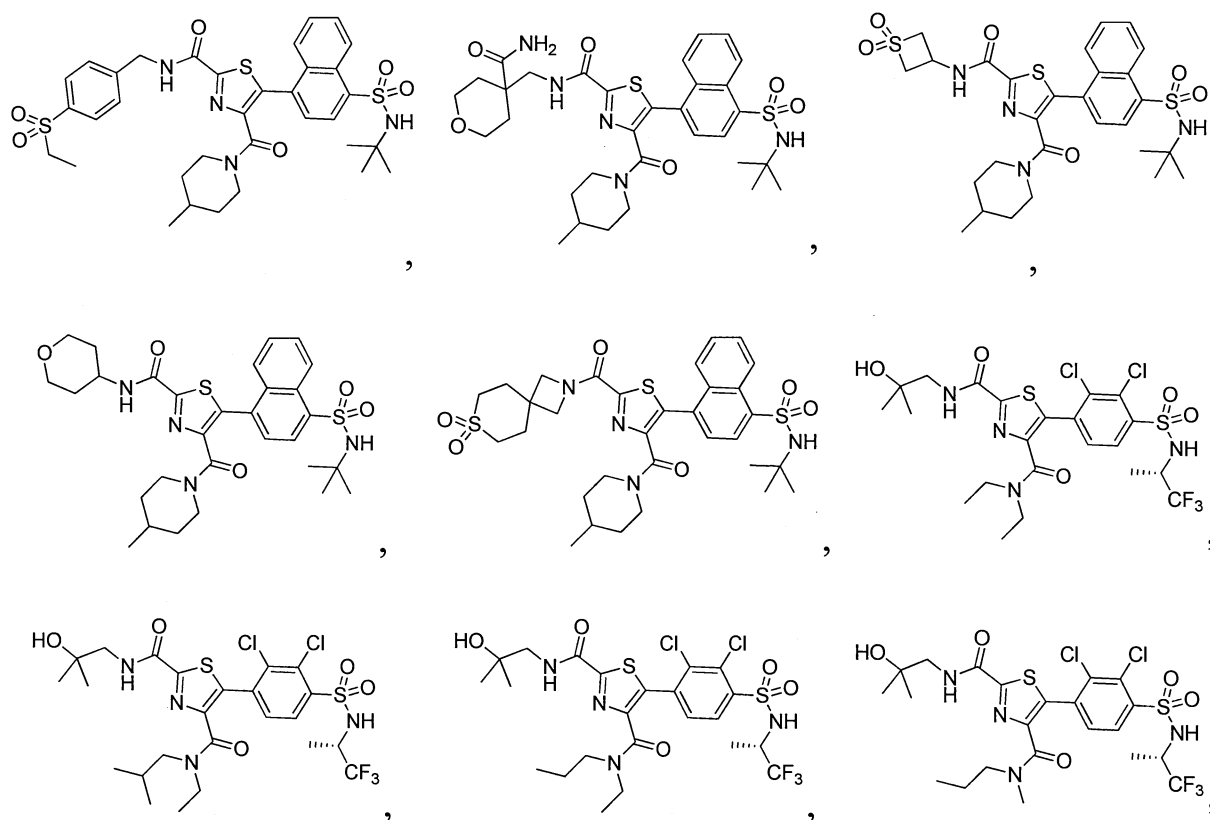


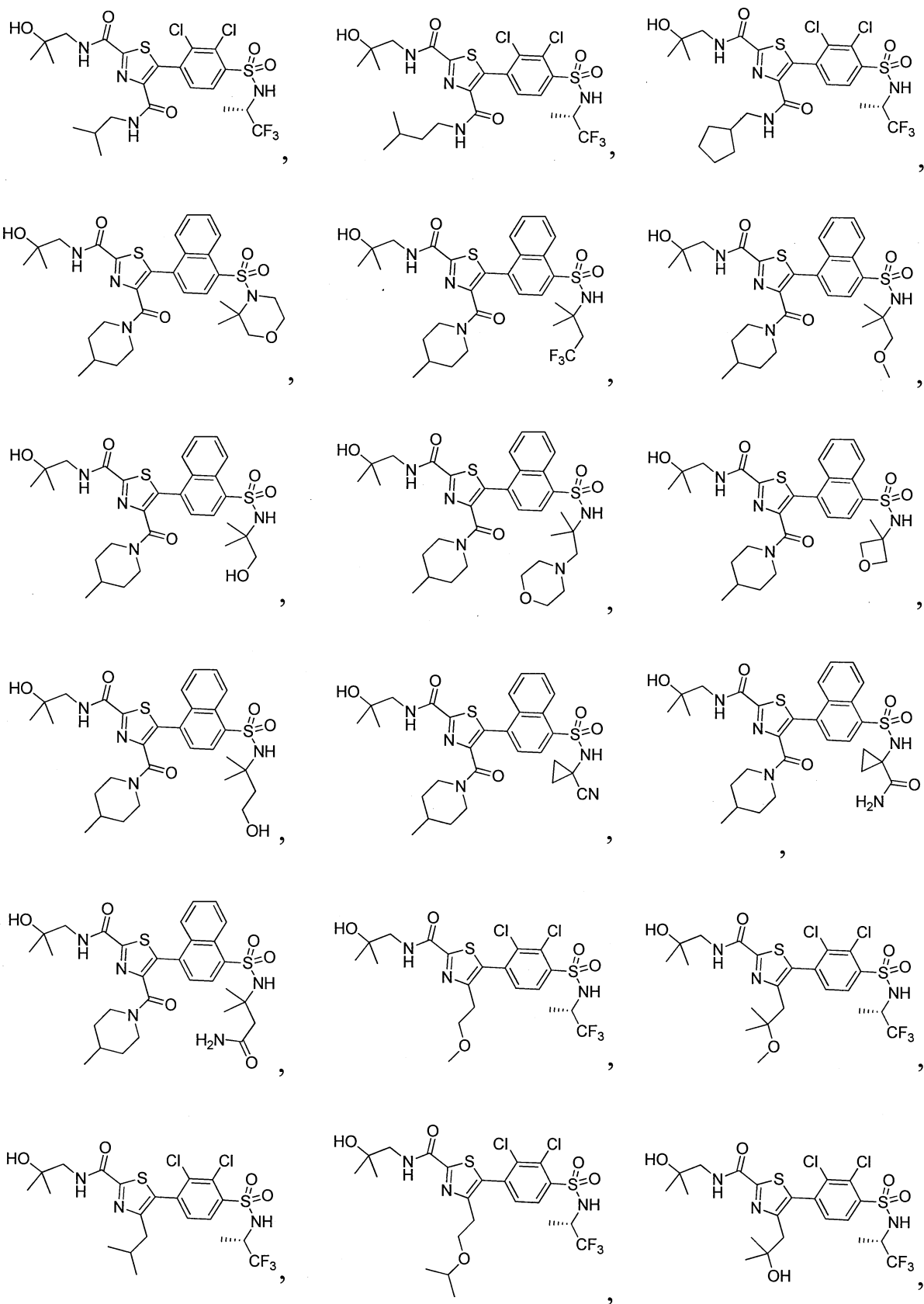


và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, và muối được dụng của nó.

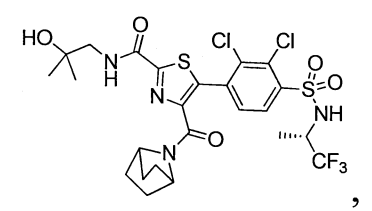
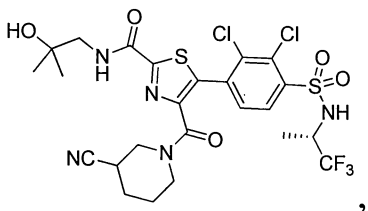
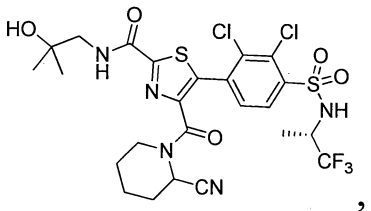
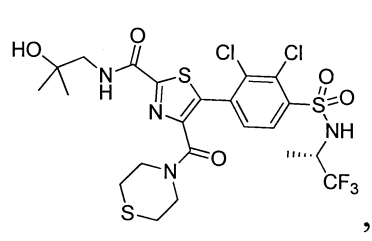
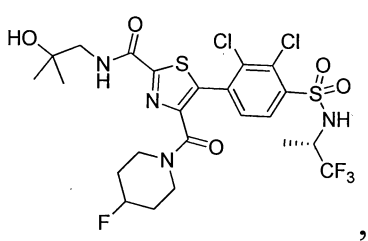
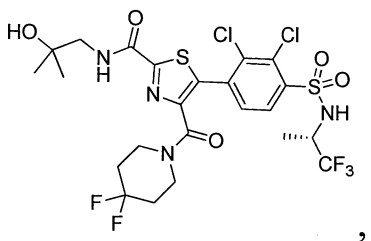
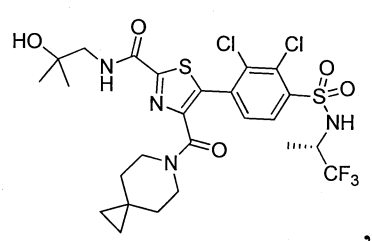
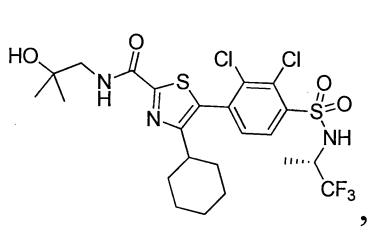
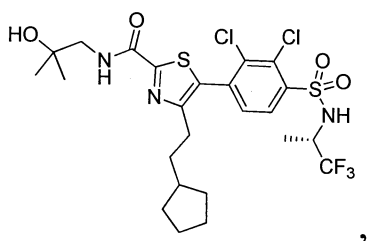
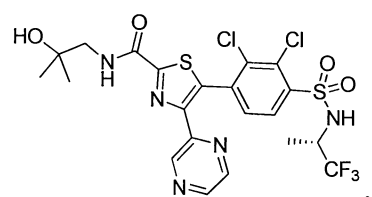
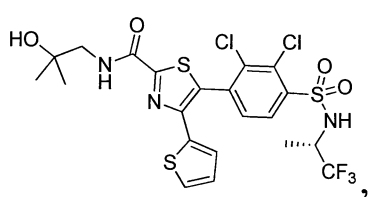
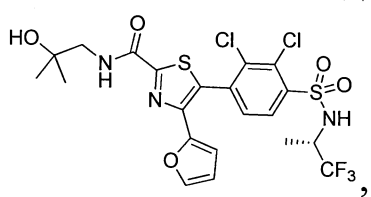
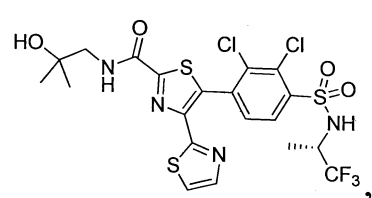
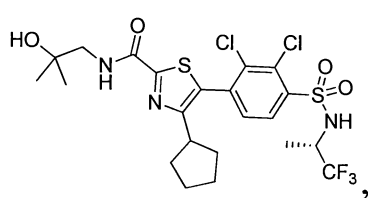
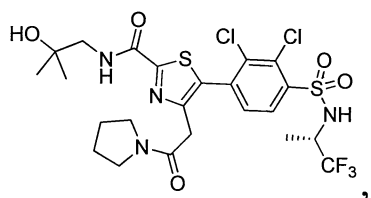
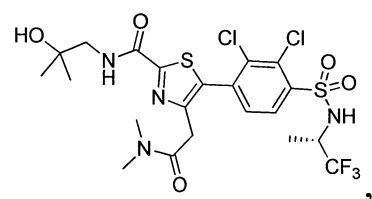
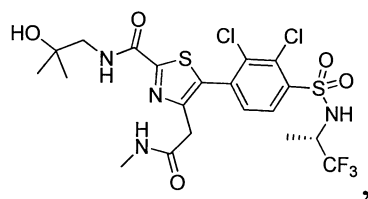
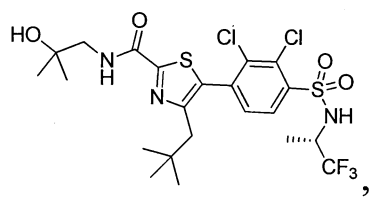
20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 19 và chất mang được dụng hoặc tá dược.

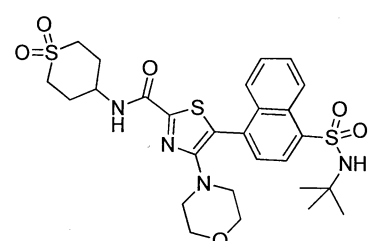
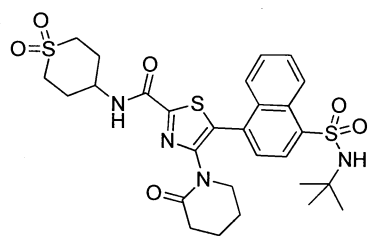
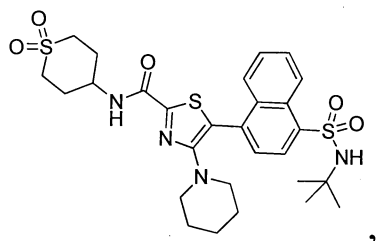
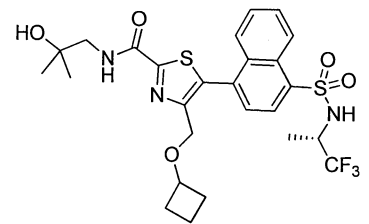
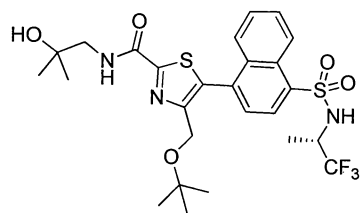
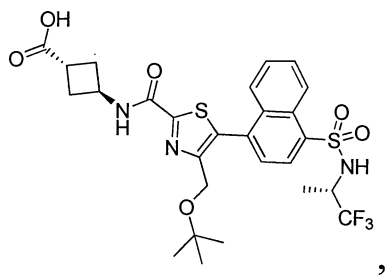
21. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 11, trong đó hợp chất này được chọn từ:





24106





và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối ảnh, chất hỗn biến, *N*-oxit, và muối được dụng của nó.