



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



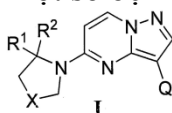
1-0028497

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 11/06; A61P 17/00; (13) B
A61P 35/00; A61P 43/00; A61K 31/519;
A61P 29/00

- (21) 1-2017-02703 (22) 14/12/2015
(86) PCT/IB2015/002521 14/12/2015 (87) WO 2016/097869 23/06/2016
(30) 62/092,193 15/12/2014 US
(45) 25/06/2021 399 (43) 27/11/2017 356A
(73) 1. CMG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
14, Dosan-daero 66-gil, Gangnam-gu, Seoul 06064, Republic of Korea
2. HANDOK INC. (KR)
132, Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06235, Republic of Korea
(72) KIM, Moonsoo (KR); LEE, Chaewoon (KR); LEE, Gilnam (KR); YOON,
Cheolhwan (KR); SEO, Jeongbeob (KR); KIM, Jay Hak (KR); LEE, MinWoo (KR);
JEONG, Hankyul (KR); CHOI, Hyang (KR); JUNG, Myung Eun (KR); LEE, Ki
Nam (KR); KIM, Hyun, Jung (KR); KIM, Hye Kyoung (KR); LEE, Jae Il (KR);
KIM, Misoon (KR); CHOI, Soongyu (US).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL DẠNG VÒNG NGỪNG TỰ ĐƯỢC SỬ DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ TRK

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất hóa học có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó. Hợp chất này có thể được sử dụng làm chất ức chế Trk và hữu dụng trong điều trị cơn đau, bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh thoái hóa thần kinh và một số bệnh lây nhiễm nhất định.



Trong một số hợp chất có công thức I, Q là $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, hoặc



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hóa học mới và hợp chất hóa học này được sử dụng làm chất ức chế TRK.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trk là thụ thể tyrosin kinaza có ái lực cao được hoạt hóa bởi các neurotrophin (NT). Họ thụ thể Trk có ba thành viên: TrkA, TrkB và TrkC. Trong số các neurotrophin là nhóm yếu tố tăng trưởng hòa tan yếu tố tăng trưởng thần kinh (Nerve Growth Factor - NGF) hoạt hóa TrkA, yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (Brain-Derived Neurotrophic Factor - BDNF) và NT-4/5 hoạt hóa TrkB, và Neurotrophin-3 (NT3) hoạt hóa TrkC. Trk được biểu hiện phổ biến trong mô thần kinh và liên quan đến việc duy trì, phát tín hiệu và sự sống sót của tế bào thần kinh (Patapoutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

Chất ức chế con đường Trk/neutrophin đã được chứng tỏ là hữu hiệu trong nhiều mô hình đau tiền lâm sàng ở động vật. Các kháng thể NGF và TrkA đối kháng đã thể hiện là có hiệu quả trong các mô hình viêm và đau thần kinh ở động vật và trong các thử nghiệm lâm sàng trên người. (Woolf, C.J. et al. Neuroscience 1994, 62, 327-331; Zahn, P.K. et al. J. Pain 2004, 5, 157-163; McMahon, S.B. et al. Nat. Med. 1995, 1, 774-780; Ma, Q.P. and Woolf, C. J. Neuroreport 1997, 8, 807-810; Shelton, D.L. et al. Pain 2005, 116, 8-16; Delafoy, L. et al. Pain 2003, 105, 489-497; Lamb, K. et al. Neurogastroenterol. Motil. 2003, 15, 355-361; Jaggar, S.I. et al. Br. J. Anaesth. 1999, 83, 442-448.)

Người ta đã chỉ ra rằng NGF được tiết từ tế bào khối u và đại thực bào xâm lấn khối u trực tiếp kích thích TrkA nằm trên các sợi thần kinh ngoại biên cảm nhận đau. Bằng cách sử dụng các mô hình khối u khác nhau ở cả chuột nhắt và chuột cống, đã chứng tỏ được rằng việc trung hòa NGF bằng kháng thể đơn dòng ức chế con đau liên quan đến ung thư đến mức độ tương tự hoặc vượt trội hơn so với liều morphin dung chịu cao nhất. Việc hoạt hóa con đường BDNF/TrkB có liên quan trong nhiều nghiên cứu làm chất điều biến nhiều loại bao gồm đau do viêm (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-695), đau thần kinh (Thompson, S.W. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-7718) và đau sau phẫu thuật (Li, C.-Q. et al. Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Do TrkA và TrkB kinaza có thể sử dụng làm chất môi giới của các

đáp ứng sinh học được điều khiển bởi NGF, nên chất ức chế TrkA và/hoặc Trk kinaza khác có thể được sử dụng để điều trị tình trạng mạn tính hữu hiệu.

Mối liên quan giữa sự biểu hiện quá mức, hoạt hóa, khuếch đại và/hoặc đột biến của Trk kinaza và một vài bệnh ung thư đã thể hiện bằng cách thực hiện các nghiên cứu trên u nguyên bào thần kinh (Brodeur, G.M. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), ung thư buồng trứng (Kruettgen et al. *Brain Pathology* 2006, 16:304-310), ung thư tuyến tiền liệt (Dionne et al. *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(8), 1887-1898), ung thư tuyến tụy (Dang et al. *J. of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21(5), 850-858), khối u thần kinh nội tiết tế bào lớn (Marchetti et al. *Human Mutation* 2008, 29(5), 609-616), và ung thư đại trực tràng (Bardelli, A. *Science* 2003, 300, 949) hỗ trợ cho lý luận rằng hệ quả điều trị bệnh của chất ức chế Trk hữu hiệu có thể mở rộng vượt xa trị liệu đau. Trong các mô hình ung thư tiền lâm sàng, chất ức chế phân tử nhỏ không chọn lọc của TrkA, B và C có hiệu quả trong việc ức chế cả sự tăng sinh của khối u và làm ngừng sự di căn của khối u (Nakagawara, A. *Cancer Letters* 2001, 169:107-114; Meyer, J. et al. *Leukemia* 2007, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A. *Cancer Letters*, 2006, 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* 2008, 68(2), 346-351).

Ngoài ra, việc ức chế con đường neurotrophin/Trk cũng đã cho thấy rằng có hiệu quả trong việc điều trị bệnh viêm phổi bao gồm bệnh hen (Freund-Michel, V. et. al. *Pharmacology & Therapeutics* 2008, 117(1), 52-76), viêm bàng quang kẽ (Hu Vivian Y, et. al. *The Journal of Urology* 2005, 173(3), 1016-1021), bệnh viêm ruột bao gồm viêm loét đại tràng và bệnh Crohn (Di Mola, F.F, et. al. *Gut* 2000, 46(5), 670-678) và bệnh viêm da như viêm da dị ứng (Dou, Y.C. et. al. *Archives of Dermatological Research* 2006, 298(1), 31-37), chàm và bệnh vẩy nến (Raychaudhuri, S.P. et. al. *J. Investigative Dermatology* 2004, 122(3), 812-819).

Việc điều biến con đường neurotrophin/Trk cũng đã cho thấy rằng có hiệu quả đối với các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm đa xơ cứng, bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer (Sohrabji, F. et. al. *Neuroendocrinology* 2006, 27(4), 404-414).

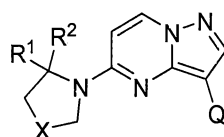
Các tài liệu gần đây đã nhận biết được sự dung hợp gen mới ở bệnh nhân bị ung thư phổi có miền kinaza của gen NTRK1 mà mã hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh ái lực cao-protein TrkA (Vaishnavi, A. et. al. *Nature Medicine* 2013, 19(11), 1469-1472).

Thông tin trên đây đã cung cấp tình trạng kỹ thuật để hiểu được các dấu hiệu của sáng chế và không cấu thành tình trạng kỹ thuật.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hóa học. Các hợp chất hóa học mới này có thể hoạt động như chất ức chế Trk và được tin là hữu dụng trong điều trị nhiều loại đau cấp tính và mạn tính bao gồm nhưng không bị giới hạn ở đau do viêm, đau thần kinh, và đau liên quan đến ung thư, phẫu thuật và gãy xương. Các hợp chất này cũng được tin là hữu dụng trong điều trị các bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh thoái hóa thần kinh và một số bệnh lây nhiễm nhất định.

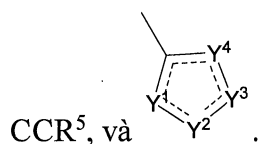
Một khía cạnh của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó:



Công thức I

Theo một số phương án, R^1 của công thức I là vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, trong đó một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-CF_3$, $-CHF_2$, NH_2 , hydroxyl, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, C1-C4 alkoxy mạch thẳng, và C1-C4 alkoxy mạch nhánh. Ngoài ra, trong công thức I, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng và C1-C4 alkyl mạch thẳng phân nhánh. Ngoài ra, trong công thức I, X được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(C1-C4 \text{ alkyl})-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(Cl)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, hoặc $-C(CH_3)_2-$. Ngoài ra, trong công thức I, Q được chọn từ nhóm bao gồm $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$,

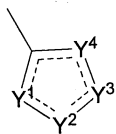
$-CH=CR^3NR^4C(O)R^5$, $-CH=CR^3NR^4C(O)NR^4R^5$, $-CH=CR^3R^5$, $-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, $-C\equiv$



Trong Q của công thức I, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh. Trong Q của công thức I, $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc không tạo thành cấu trúc vòng, vòng dị vòng là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl. Khi $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh này bao gồm một nguyên tử khác loại thứ hai tùy ý ngoài

nitơ của $-NR^4R^5$ và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng, C1-C6 alkyl mạch nhánh, hydroxyl, axit carboxylic, axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch thẳng, và axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch nhánh. Khi $-NR^4R^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, C1-C6 alkyl mạch nhánh tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, và C1-C6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl. Ngoài ra, trong Q của công thức I, mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH, N, O, S, $-CR^6$, và $-NR^6$, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, vòng aryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, $-NHCO-$ (vòng aryl), và $-CH_2CO-$ (vòng dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh).

Theo các phương án khác, R^1 của công thức I là vòng aryl hoặc heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, C1-C4 alkoxy mạch thẳng, và C1-C4 alkoxy mạch nhánh. Ngoài ra, trong công thức I, R^2 là hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng hoặc C1-C4 alkyl mạch thẳng phân nhánh; và X là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ hoặc $-CH(Z)-$, trong đó Z là halogen; và Q là $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$, $-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, hoặc



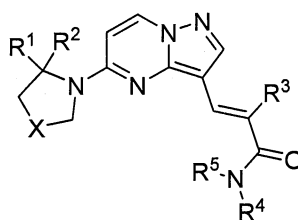
Ngoài ra, trong Q của công thức I, R^3 là hydro hoặc halogen. Ngoài ra, trong Q của công thức I, $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc không tạo thành cấu trúc vòng, vòng dị vòng là nhân heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl. Khi $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, thì vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh này bao gồm một nguyên tử khác loại thứ hai tùy ý ngoài nitơ của $-NR^4R^5$ và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng, C1-C6 alkyl mạch nhánh, hydroxyl, axit carboxylic, axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch thẳng, và axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch nhánh. Khi $-NR^4R^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng tùy ý được thế bằng ít nhất

một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, C1-C6 alkyl mạch nhánh tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, và C1-C6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl. Trong Q của công thức I, mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH, N, O, S, -CR⁶, và -NR⁶, trong đó R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, vòng aryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, -NHCO-(vòng aryl), và -CH₂CO-(vòng dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh).

Trong hợp chất có công thức I nêu trên, R¹ là vòng phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metoxy và etoxy; R² và R³ là H; R⁵ có thể được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, iso-propyl, xyclopropyl, t-butyl, metoxyetyl và hydroxyetyl. Trong hợp chất có công thức I, R¹ có thể là pyridin được thế bằng ít nhất một gốc được chọn từ nhóm bao gồm flo và metoxy; R² và R³ là H; R⁵ có thể được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, iso-propyl, xyclopropyl, t-butyl, metoxyetyl và hydroxyetyl. Trong hợp chất có công thức I, R¹ có thể là vòng pyrid-2-on-3-yl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C1-C4 alkyl.

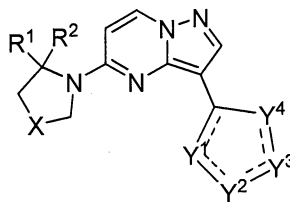
Trong hợp chất có công thức I, khi -NR⁴R⁵ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 floalkyl mạch thẳng, C1-C6 floalkyl mạch nhánh, C1-C6 difloalkyl mạch thẳng, C1-C6 difloalkyl mạch nhánh, C1-C6 trifloalkyl mạch thẳng, C1-C6 trifloalkyl mạch nhánh, C1-C6 hydroxyalkyl mạch thẳng, C1-C6 hydroxyalkyl mạch nhánh, C2-C6 difloalkyl mạch thẳng, và C2-C6 difloalkyl mạch nhánh. Trong hợp chất có công thức I, -NR⁴R⁵ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có thể là heteroxycloalkyl từ 4 đến 7 cạnh. Trong hợp chất có công thức I, khi -NR⁴R⁵ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, thì nguyên tử khác loại thứ hai trong vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có thể được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức II:



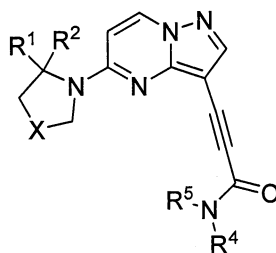
Công thức II

Hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức III:



Công thức III

Hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức IV:



Công thức IV

Muối của hợp chất có công thức I có thể được chọn từ nhóm bao gồm axetat, benzoat, besylat, bitrat, bromua, cacbonat, clorua, edetat, edisylat, estolat, fumarat, gluxepat, gluconat, hydrobromua, hydroclorua, iodua, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metyl bromua, metyl sulfat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, phosphat, diphosphat, salixylat, disalixylat, stearat, suxinat, sulfat, tatrát, tosylat, trietiodua, trifloaxetat và valerat.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh qua trung gian TRK được chọn từ nhóm bao gồm caxinom tuyến giáp dạng nhú, ung thư tuyến tụy, ung thư phổi, ung thư ruột kết, caxinom vú, u nguyên bào thần kinh, đau, chứng suy mòn, viêm da và hen suyễn cho đối tượng có nhu cầu điều trị.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó được dùng để ức chế enzym TRK ở đối tượng có nhu cầu ức chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các dấu hiệu mới của sáng chế được nêu cụ thể trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các dấu hiệu và các ưu điểm của sáng chế được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo phần

mô tả chi tiết dưới đây được nêu dưới dạng các phương án minh họa, trong đó các nguyên tắc của sáng chế được sử dụng. Mặc dù một số phương án của sáng chế được thể hiện và được mô tả ở đây nhưng các phương án này chỉ được nêu nhằm lấy làm ví dụ. Nên hiểu rằng các lựa chọn thay thế khác cho các phương án của sáng chế được mô tả trong sáng chế có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng nhiều biến thể, thay đổi, và thay thế có thể được bao gồm mà không nằm ngoài sáng chế. Các tác giả sáng chế dự định là các yêu cầu bảo hộ dưới đây xác định phạm vi của các khía cạnh của sáng chế và các phương pháp và cấu trúc nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ này và các dạng tương đương của nó được bao hàm trong sáng chế.

Các đề mục của các phần được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích bố cục và không nên hiểu là nhằm giới hạn đối tượng được mô tả. Tất cả các tài liệu, hoặc các phần của tài liệu, được nêu trong đơn sáng chế này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, patent, đơn patent, bài báo, sách, sách hướng dẫn, và chuyên luận được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này một cách rõ ràng bằng cách viện dẫn cho mục đích bất kỳ.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này đều có nghĩa giống như nghĩa thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trong phạm vi mà đối tượng được yêu cầu bảo hộ thuộc về. Tất cả các patent, đơn patent, các tài liệu đã được công bố được đề cập trong toàn bộ bản mô tả, trừ khi được lưu ý khác đi, được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho các thuật ngữ trong bản mô tả này, thì các định nghĩa trong phần định nghĩa này được ưu tiên. Khi đề cập đến URL hoặc các định danh hoặc địa chỉ khác, thì cần phải hiểu rằng các định danh này có thể thay đổi và thông tin cụ thể trên internet có thể xuất hiện và biến mất, nhưng các thông tin tương đương có thể được tìm thấy bằng cách tra cứu trên internet hoặc các nguồn tham khảo thích hợp khác. Các tài liệu tham khảo dẫn chứng về sự sẵn có và sự phổ biến rộng rãi của các thông tin này.

Cần hiểu rằng phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ là ví dụ và nhằm mục đích giải thích và không giới hạn đối tượng được yêu cầu bảo hộ bất kỳ. Trong đơn sáng chế này, việc sử dụng dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi. Phải lưu ý là, như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít "một" bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được định nghĩa trái ngược

một cách rõ ràng trong ngữ cảnh. Lưu ý là việc sử dụng "hoặc" có nghĩa là "và/hoặc" trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ "bao gồm" cũng như các dạng khác, như "bao gồm", "gồm", và "được bao gồm" là không giới hạn. Tương tự, việc sử dụng thuật ngữ "chứa" cũng như các dạng khác, như "có chứa", "gồm có", và "được bao gồm" cũng không giới hạn.

Định nghĩa của các thuật ngữ hóa học chuẩn có thể được tìm thấy trong các ấn phẩm tham khảo, bao gồm Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi có quy định khác, các phương pháp phổ khối thông thường, NMR, HPLC, IR và UV/V là phổ học và được học, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sử dụng. Trừ khi nêu ra các định nghĩa cụ thể, danh pháp được sử dụng liên quan đến, và các quy trình và kỹ thuật trong phòng thí nghiệm của, hóa học phân tích, hóa học hữu cơ tổng hợp, và hóa học y và được mô tả trong sáng chế là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật chuẩn có thể được sử dụng để tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, bào chế, phối trộn, và phân phối dược phẩm, và điều trị cho bệnh nhân. Các phản ứng và kỹ thuật tinh chế có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng các bộ kit theo hướng dẫn của nhà sản xuất hoặc như thường được thực hiện trong lĩnh vực này hoặc như được mô tả trong bản mô tả này. Các kỹ thuật và quy trình nêu trên thường được thực hiện bằng các phương pháp thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực này và như đã được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung và cụ thể hơn mà được nêu và được thảo luận trong toàn bản mô tả này. Trong toàn bộ bản mô tả, các nhóm và phần tử thế của nó được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra các gốc và hợp chất bền.

Khi nhóm thế được xác định bởi công thức hóa học thông thường của chúng, được viết từ trái sang phải, thì chúng đều bao gồm phần tử thế giống về mặt hóa học có được từ cách viết cấu trúc từ trái sang phải. Một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế là, CH_2O tương đương với OCH_2 . Trừ khi được lưu ý khác đi, việc sử dụng các thuật ngữ hóa học chung, như, mặc dù không bị giới hạn ở "alkyl", "amin", "aryl", tương đương với các dạng được thể tùy ý của chúng. Ví dụ, "alkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm alkyl được thể tùy ý.

Các hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều tâm lập thể và mỗi tâm này có thể tồn tại ở cấu hình R hoặc S, hoặc tổ hợp của chúng. Tương tự, các hợp chất được trình bày trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi và mỗi

hợp chất này có thể tồn tại ở cấu hình E (trans) hoặc Z (cis), hoặc tổ hợp của chúng. Việc trình bày một chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vùng, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc epime cụ thể nên được hiểu là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vùng, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh hoặc epime có thể có và các hỗn hợp của chúng. Vì thế, các hợp chất được trình bày trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng cấu hình đồng phân lập thể, đồng phân vùng, đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh, và epime riêng biệt cũng như các hỗn hợp tương ứng của chúng. Các kỹ thuật để nghịch chuyển hoặc rời chuyển không làm thay đổi tâm lập thể cụ thể, và các kỹ thuật để phân giải hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể chọn được phương pháp thích hợp cho từng trường hợp cụ thể. Xem trong tài liệu, ví dụ, Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5^{sup}.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; và Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128.

Thuật ngữ "liên kết" hoặc "liên kết đơn" để chỉ liên kết hóa học giữa hai nguyên tử, hoặc hai gốc khi các nguyên tử được nối bằng liên kết này được xem là một phần của cấu trúc lớn hơn.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể diễn ra hoặc không diễn ra, và việc mô tả bao gồm các trường hợp khi đó sự kiện hoặc tình huống này diễn ra và các trường hợp khi đó sự kiện hoặc tình huống này không diễn ra. Ví dụ, "alkyl được thế tùy ý" có nghĩa là "alkyl" hoặc "alkyl được thế" như được định nghĩa dưới đây. Ngoài ra, một nhóm được thế tùy ý có thể không được thế (ví dụ, CH_2CH_3), được thế hoàn toàn (ví dụ, CF_2CF_3), được thế một lần (ví dụ, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) hoặc được thế ở mức độ được thế hoàn toàn và được thế một lần ở vị trí bất kỳ ở giữa (ví dụ, CH_2CHF_2 , CF_2CH_3 , CFHCHF_2 , v.v.) Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng đối với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều phần tử thế mà các nhóm này không được dự định là nhằm đưa phần tử thế bất kỳ hoặc các mô hình thế bất kỳ (ví dụ, alkyl được thế bao gồm nhóm xycloalkyl được thế tùy ý, mà lần lượt được định nghĩa là bao gồm nhóm alkyl được thế tùy ý, có khả năng không giới hạn) mà không thực tế trong không gian và/hoặc không khả thi về mặt tổng hợp. Vì thế, phần tử thế bất kỳ được mô tả nên thường được hiểu là có phân tử lượng lớn nhất bằng khoảng 1000 dalton, và điển hình hơn, lên đến khoảng 500 dalton (ngoại trừ trường hợp trong đó các phần tử thế đại phân tử được dự định rõ

ràng, ví dụ, polypeptit, polysacarit, polyetylen glycol, ADN, ARN và loại tương tự).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, C_1-C_n , bao gồm C_1-C_2 , C_1-C_3 ,... C_1-C_n . Chỉ nhằm ví dụ, nhóm được viết là " C_1-C_4 " cho biết có một đến bốn nguyên tử cacbon trong gốc, tức là các nhóm này chứa 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon hoặc 4 nguyên tử cacbon, cũng như các khoảng C_1-C_2 và C_1-C_3 . Vì thế, chỉ nhằm ví dụ, " C_1-C_4 alkyl" cho biết có một đến bốn nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, tức là, nhóm alkyl này được chọn từ một nhóm trong số metyl, etyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, và t-butyl. Bất cứ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng bằng số như "1 đến 10" để chỉ mỗi số nguyên trong khoảng đó; ví dụ, "1 đến 10 nguyên tử cacbon" có nghĩa là nhóm này có thể có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon, 6 nguyên tử cacbon, 7 nguyên tử cacbon, 8 nguyên tử cacbon, 9 nguyên tử cacbon, hoặc 10 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ "nguyên tử khác loại" hoặc "hetero" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ một nguyên tử khác cacbon và hydro. Các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, silic, selen và thiếc nhưng không bị giới hạn ở các nguyên tử này. Khi hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có mặt, thì hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể giống nhau, hoặc một số hoặc tất cả hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại đều khác nhau.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch thẳng được thế tùy ý, hoặc mạch nhánh được thế tùy ý có từ một đến mười nguyên tử cacbon, tốt hơn là một đến sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-amyl và hexyl, và alkyl dài hơn, như heptyl, octyl và các nhóm tương tự. Bất cứ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng bằng số như " C_1-C_6 alkyl" hoặc " C_{1-6} alkyl", có nghĩa là nhóm alkyl có thể bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm sự xuất hiện của thuật ngữ "alkyl" khi không có khoảng bằng số.

Thuật ngữ "alkylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc hóa trị hai thu được từ gốc hóa trị một được định nghĩa ở trên, alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở metylen ($-\text{CH}_2$), etylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2$), propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), isopropylen ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$) và gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng được thể tùy ý, hoặc mạch nhánh được thể tùy ý có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ hai đến khoảng mười nguyên tử cacbon, tốt hơn là hai đến khoảng sáu nguyên tử cacbon. Nhóm này có thể có cấu hình cis hoặc trans quanh (các) liên kết đôi, và nên được hiểu là bao gồm cả hai chất đồng phân. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở etenyl ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenyl ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropenyl [$\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], butenyl, 1,3-butadienyl và nhóm tương tự. Bất cứ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng bằng số như " $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl" hoặc " C_{2-6} alkenyl", có nghĩa là nhóm alkenyl có thể bao gồm 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm cả thuật ngữ "alkenyl" khi không bao gồm khoảng bằng số.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng được thể tùy ý hoặc mạch nhánh được thể tùy ý có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và có từ hai đến khoảng mười nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ hai đến khoảng sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở etynyl, 2-propynyl, 2-butylnyl, 1,3-butadiynyl và nhóm tương tự. Bất cứ khi nào xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng bằng số như " $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl" hoặc " C_{2-6} alkynyl", có nghĩa là nhóm alkynyl có thể bao gồm 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm cả thuật ngữ "alkynyl" khi không bao gồm khoảng bằng số.

Thuật ngữ "béo" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ hydrocarbon không thơm không vòng, no, không no một phần, hoặc không no hoàn toàn, mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thể tùy ý. Vì thế, thuật ngữ này nói chung bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl.

Các thuật ngữ "heteroalkyl", "heteroalkenyl" và "heteroalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ các cấu trúc alkyl, alkenyl và alkynyl được thể tùy ý tương ứng, như được mô tả ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trên mạch

chính (và các nguyên tử hydro liên quan bất kỳ, nếu thích hợp) độc lập được thay thế bằng nguyên tử khác loại (tức là một nguyên tử khác nguyên tử cacbon, như mặc dù không bị giới hạn ở các nguyên tử oxy, nitơ, lưu huỳnh, silic, phospho, thiếc hoặc các tổ hợp của chúng).

Các thuật ngữ "haloalkyl", "haloalkenyl" và "haloalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được thay thế tùy ý tương ứng, như được định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot, hoặc các tổ hợp của chúng. Khi hai hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau (ví dụ, diflometyl). Khi hai hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được thay thế bằng các nguyên tử halogen không hoàn toàn giống nhau (ví dụ, 1-clo-1-flo-1-iodoetyl). Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các nhóm haloalkyl là flometyl và bromoetyl. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm haloalkenyl là bromoetenyl. Một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm haloalkynyl là cloetynyl.

Các thuật ngữ "vòng", "nhân" và "vòng bao gồm các cạnh" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ cấu trúc vòng đóng cộng hóa trị bất kỳ, bao gồm các hệ thống vòng béo, dị vòng, thơm, dị vòng thơm và vòng đa vòng ngưng tụ hoặc không ngưng tụ như được mô tả trong bản mô tả này. Vòng có thể được thay thế tùy ý. Vòng có thể là một phần của hệ vòng ngưng tụ. Thuật ngữ "cạnh" được sử dụng để chỉ số lượng các nguyên tử chính cấu thành nên vòng đó. Vì thế, chỉ nhằm ví dụ, xyclohexan, pyridin, pyran và pyrimidin là các vòng sáu cạnh và xyclopentan, pyrrol, tetrahydrofuran và thiophen là các vòng năm cạnh.

Thuật ngữ "được ngưng tụ" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ cấu trúc vòng trong đó hai hoặc nhiều vòng chia sẻ một hoặc nhiều liên kết.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ vòng hydrocacbon no hóa trị một được thay thế tùy ý, chứa từ ba đến khoảng mười lăm nguyên tử cacbon trên vòng hoặc từ ba đến khoảng mười nguyên tử cacbon trên vòng, mặc dù có thể bao gồm các nguyên tử cacbon không trên vòng bổ sung làm phần tử thế (ví dụ, metylxyclopropyl).

Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về "xycloalkyl" bao gồm azinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidiny, oxepanyl, thiepanyl, oxazepiny,

diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, 3-azabicyclo [4.1.0]heptyl, 3H-indolyl và quinolizinyl và nhóm tương tự. Các thuật ngữ này cũng bao gồm tất cả các dạng vòng của hydrat cacbon, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở monosacarit, đisacarit và oligosacarit.

Thuật ngữ "thơm" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ gốc nhân trên mặt phẳng hai chiều, dạng vòng hoặc đa vòng có hệ electron chuyển ra khỏi vị trí chứa $4n+2$ electron, trong đó n là số nguyên. Vòng thơm có thể được tạo thành bởi năm, sáu, bảy, tám, chín, hoặc nhiều hơn chín nguyên tử. Vòng thơm có thể được thể tùy ý và có thể là đơn vòng hoặc đa vòng nhân ngưng tụ. Thuật ngữ thơm bao gồm cả vòng chỉ chứa nguyên tử cacbon (ví dụ, phenyl) và vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, pyridin).

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc hydrocacbon thơm được thể tùy ý có sáu đến khoảng hai mươi nguyên tử cacbon của vòng, và bao gồm các vòng aryl được ngưng tụ và không được ngưng tụ. Gốc vòng aryl được ngưng tụ chứa từ hai đến bốn vòng được ngưng tụ trong đó vòng để gắn là vòng aryl, và các vòng riêng rẽ khác có thể là vòng béo, dị vòng, thơm, dị vòng thơm hoặc các tổ hợp bất kỳ của chúng. Ngoài ra, thuật ngữ aryl bao gồm các vòng được ngưng tụ và không được ngưng tụ chứa từ sáu đến khoảng mười hai nguyên tử cacbon của vòng, cũng như các vòng chứa từ sáu đến khoảng mười nguyên tử cacbon của vòng. Một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm aryl vòng đơn bao gồm phenyl; nhóm aryl vòng ngưng tụ bao gồm naphthyl, phenanthrenyl, anthraxenyl, azulenyl; và nhóm hai aryl không ngưng tụ bao gồm biphenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc hóa trị một thơm được thể tùy ý chứa từ khoảng năm đến khoảng 20 nguyên tử trên khung chính của vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử của vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn trong số oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, silic, selen và thiếc nhưng không bị giới hạn ở các nguyên tử này và miễn là vòng của nhóm này không chứa hai nguyên tử O hoặc S liên kề. Khi hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có mặt trên vòng, thì hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể giống nhau, hoặc một số hoặc tất cả trong số hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có thể khác nhau. Thuật ngữ heteroaryl bao gồm gốc heteroaryl được ngưng tụ và không được ngưng tụ được thể tùy ý có ít nhất một nguyên tử khác loại. Thuật ngữ heteroaryl cũng bao gồm heteroaryl được ngưng tụ và không được ngưng tụ có từ 5 đến

khoảng mười hai nguyên tử trên khung chính của vòng, cũng như các heteroaryl có từ 5 đến khoảng 10 nguyên tử trên khung chính của vòng. Việc liên kết với nhóm heteroaryl có thể qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Vì thế, một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế là, nhóm imidiazol có thể được gắn với phân tử gốc qua bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon của nó (imidazol-2-yl, imidazol-4-yl hoặc imidazol-5-yl), hoặc các nguyên tử nito của nó (imidazol-1-yl hoặc imidazol-3-yl). Tương tự, nhóm heteroaryl có thể được thể tiếp qua bất kỳ hoặc tất cả các nguyên tử cacbon của nó, và/hoặc bất kỳ hoặc tất cả các nguyên tử khác loại của nó. Gốc heteroaryl được ngưng tụ có thể chứa từ hai đến bốn vòng được ngưng tụ khi vòng để gắn là vòng dị vòng thơm và các vòng riêng lẻ khác có thể là vòng béo, dị vòng, thơm, dị vòng thơm hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Một ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm heteroaryl vòng đơn bao gồm pyridyl; nhóm heteroaryl vòng được ngưng tụ bao gồm benzimidazolyl, quinoliny, acridinyl; và nhóm bi-heteroaryl không được ngưng tụ bao gồm bipyridinyl. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn, furanyl, thienyl, oxazolyl, acridinyl, phenazinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzothiophenyl, benzoxadiazolyl, benzotriazolyl, imidazolyl, indolyl, isoxazolyl, isoquinoliny, indoliziny, isothiazolyl, isoindolyloxadiazolyl, indazolyl, pyridyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyroryl, pyrazolyl, purinyl, phthalazinyl, pteridinyl, quinoliny, quinazolinyl, quinoxaliny, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, triazinyl, thiadiazolyl và các nhóm tương tự, và các oxit của chúng, như ví dụ pyridyl-*N*-oxit và các chất tương tự.

Thuật ngữ "heterocycl" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ chung các nhóm heterocycl và heteroaryl. Trong bản mô tả này, bất cứ khi nào số lượng nguyên tử cacbon trong dị vòng được nêu (ví dụ, C₁-C₆ dị vòng), thì ít nhất một nguyên tử khác nguyên tử cacbon (nguyên tử khác loại) phải có mặt trong vòng. Việc đặt tên như "C₁-C₆ dị vòng" chỉ cho biết số lượng nguyên tử cacbon trong vòng và không chỉ tổng số lượng các nguyên tử trong vòng. Việc đặt tên như "dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh" để chỉ tổng số nguyên tử được chứa trong vòng (tức là, vòng bốn, năm, hoặc sáu cạnh, trong đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử cacbon, ít nhất một nguyên tử là nguyên tử khác loại và hai đến bốn nguyên tử còn lại là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại). Đối với dị vòng có hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, thì hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Dị vòng có thể được thể tùy ý. Nhóm dị vòng không thơm bao gồm các nhóm chỉ có ba nguyên tử trong vòng, trong khi các nhóm dị vòng thơm phải có ít nhất

năm nguyên tử trong vòng. Việc liên kết (tức là việc gắn với phân tử gốc hoặc thế tiếp) với di vòng có thể qua nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng trong bản mô tả này, một mình hoặc kết hợp, để chỉ gốc alkyl ete, O-alkyl, bao gồm các nhóm O-béo và O-vòng cacbon, trong đó các nhóm alkyl, béo và vòng cacbon có thể được thế tùy ý, và trong đó các thuật ngữ alkyl, béo và vòng cacbon là như được định nghĩa trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các gốc alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tertbutoxy và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "dược phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ hợp chất có hoạt tính sinh học, tùy ý được trộn với ít nhất một thành phần hóa học được dùng, chẳng hạn, mặc dù không bị giới hạn ở chất mang, chất làm ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, và/hoặc tá dược.

Thuật ngữ "solvat" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế với phân tử dung môi được tạo ra bằng cách solvat hóa. Trong một số trường hợp, solvat để chỉ hydrat, tức là, phân tử dung môi là phân tử nước, hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và nước tạo ra hydrat.

Thuật ngữ "muối được dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ muối giữ lại được hiệu quả sinh học của axit và bazơ tự do của hợp chất cụ thể và không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể có các nhóm axit hoặc bazơ và vì thế có thể phản ứng với bất kỳ trong số nhiều bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và axit vô cơ và hữu cơ, để tạo ra muối được dụng. Các muối này có thể được điều chế *in situ* trong quá trình phân lập và tinh chế sau cùng của các hợp chất theo sáng chế, hoặc bằng cách cho riêng hợp chất đã tinh chế ở dạng bazơ tự do của nó phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, và phân lập muối được tạo thành từ đó. Các ví dụ về muối được dụng bao gồm các muối được điều chế bằng cách cho các hợp chất được mô tả trong sáng chế phản ứng với khoáng chất hoặc axit hữu cơ hoặc bazơ vô cơ, các muối này bao gồm, axetat, acrylat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, bisulfít, bromua, butyrat, butyn-1,4-dioat, camphorat, camphorsulfonat, caprylat, clobenzoat, clorua, xitrat, xyclopentanpropionat, decanoat, digluconat, dihydrophosphat, dinitrobenzoat, dodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptanoat, glyxerophosphat, glycolat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hexyn-1,6-dioat, hydroxybenzoat, hydroxybutyrat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, iodua, isobutytrat,

lactat, maleat, malonat, metansulfonat, mandelat, metaphosphat, metoxybenzoat, metylbenzoat, monohydrophosphat, 1-naptalensulfonat, 2-naptalensulfonat, nicotinat, nitrat, palmoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, pyrosulfat, pyrophosphat, propiolat, phtalat, phenylaxetat, phenylbutyrat, propansulfonat, salixylat, suxinat, sulfat, sulfit, suberat, sebacat, sulfonat, tatrát, thioxyanat, tosylat undeconat và xylensulfonat. Các axit khác, như oxalic, trong khi bản thân chúng không có tính dược dụng, có thể được sử dụng trong điều chế muối hữu dụng làm chất trung gian để thu được các hợp chất theo sáng chế và muối cộng axit được dụng của chúng (xem trong tài liệu, ví dụ, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19). Ngoài ra, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm nhóm axit tự do có thể phản ứng với bazơ thích hợp, như hydroxit, cacbonat hoặc bicarbonat của cation kim loại được dụng, với amoniác, hoặc với amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba hữu cơ được dụng. Các muối kiềm hoặc kiềm thổ điển hình bao gồm muối lithi, natri, kali, canxi, magie, và nhôm và muối tương tự. Các ví dụ minh họa của bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, cholin hydroxit, natri cacbonat, IV' (C₁₋₄ alkyl)₄, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ điển hình hữu dụng để tạo thành muối cộng bazơ bao gồm etylamin, dietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin và các amin tương tự. Nên hiểu rằng các hợp chất được mô tả trong sáng chế cũng bao gồm việc tạo bậc bốn cho nhóm chứa nitơ bazơ bất kỳ chúng có thể bao gồm. Sản phẩm có thể phân tán hoặc hòa tan trong nước hoặc trong dầu có thể thu được bằng quy trình tạo bậc bốn này. Xem trong tài liệu, ví dụ, Berge et al., nêu trên.

Thuật ngữ “dạng đa hình” hoặc “tính đa hình” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất theo sáng chế tồn tại ở các dạng lưới tinh thể khác nhau.

Thuật ngữ “este” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế thu được từ nhóm oxoaxit và nhóm hydroxyl, một trong hai nhóm này có thể có mặt trong hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ “chất hỗ biến” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ chất đồng phân dễ dàng được chuyển đổi từ hợp chất theo sáng chế bằng cách, ví dụ, dịch chuyển nguyên tử hydro hoặc proton.

Thuật ngữ “dẫn xuất hoặc tiền dược chất được dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ muối, este, muối của este hoặc dẫn xuất được dụng khác của hợp chất theo sáng chế, mà khi được dùng cho đối tượng nhận, thì có thể cung cấp, theo cách trực tiếp hoặc

gián tiếp, hợp chất theo sáng chế hoặc chất chuyển hóa hoặc gốc có hoạt tính dược lý của chúng. Các dẫn xuất hoặc tiền dược chất đặc biệt được ưu tiên là các chất làm tăng sinh khả dụng của các hợp chất theo sáng chế khi các hợp chất này được sử dụng cho bệnh nhân (ví dụ, bằng cách để cho hợp chất dùng qua đường miệng được hấp thụ vào máu dễ dàng hơn) hoặc tăng cường sự phân phối hợp chất gốc đến bộ phận sinh học (ví dụ, não hoặc hệ bạch huyết).

Tiền dược chất được dùng của các hợp chất được mô tả trong sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, este, cacbonat, thiocacbonat, dẫn xuất *N*-axyl, dẫn xuất *N*-axyloxyalkyl, dẫn xuất bậc bốn của amin bậc ba, bazơ *N*-Mannich, bazơ Schiff, thể liên hợp axit amin, phosphat este, muối kim loại và sulfonat este. Các dạng tiền dược chất khác nhau đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Xem trong các tài liệu, ví dụ, *Design of Prodrug*, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrug" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; và Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38, mỗi tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Tiền dược chất được mô tả trong sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm sau đây và tổ hợp của các nhóm này; tiền dược chất có nguồn gốc amin: tiền dược chất hydroxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axyloxyalkyl este, alkoxycarbonyloxyalkyl este, alkyl este, aryl este và este chứa disulfua.

Thuật ngữ "chất ức chế Trk" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất có IC_{50} , về hoạt tính Trk, không lớn hơn khoảng $100\mu M$ hoạt tính, không lớn hơn khoảng $50\mu M$, khi được đo trong thử nghiệm pan-Trk kinaza được mô tả chung trong bản mô tả này. " IC_{50} " là nồng độ của chất ức chế làm giảm một nửa hoạt tính tối đa của enzym (ví dụ, Trk). Các hợp chất được mô tả trong sáng chế được phát hiện ra là biểu hiện hoạt tính ức chế đối với Trk. Các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là có IC_{50} đối với Trk không lớn hơn khoảng $10\mu M$, tốt hơn nữa là không lớn hơn khoảng $5\mu M$, tốt hơn là không lớn hơn khoảng $1\mu M$, và tốt nhất là không lớn hơn khoảng 200 nM , khi được đo trong thử nghiệm Trk kinaza được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "chọn lọc", "một cách chọn lọc" hoặc "tính chọn lọc" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất theo sáng chế có giá trị IC_{50} thấp hơn đối với enzym Trk

khi được so sánh với các enzym khác (ví dụ, thấp hơn ít nhất 2, 5, 10 lần hoặc hơn 10 lần).

Thuật ngữ "đối tượng", "bệnh nhân" hoặc "cá thể" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các cá thể bị đau do rối loạn, có rối loạn, tình trạng bệnh lý, và dạng tương tự, bao gồm động vật có vú và động vật không có vú. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, thành viên bất kỳ thuộc lớp động vật có vú: người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh, và các loài vượn và khỉ khác; động vật nuôi trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; động vật nuôi trong nhà như chó, mèo, và gà; động vật thí nghiệm bao gồm loài gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang, và các động vật tương tự. Các ví dụ về động vật không có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chim, cá và loài tương tự. Theo một phương án của các phương pháp và chế phẩm được đề cập trong bản mô tả này, động vật có vú là người.

Các thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" và các dạng tương đương về mặt ngữ pháp khác như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm làm thuyên giảm, làm dịu hoặc cải thiện triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc ngăn ngừa các nguyên nhân trao đổi chất cơ bản của triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, ví dụ, làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, giảm bớt bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, đẩy lùi bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, giảm bớt tình trạng gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, và được dự định là bao gồm cả việc phòng ngừa bệnh. Các thuật ngữ này cũng bao gồm việc đạt được tác dụng chữa bệnh và/hoặc tác dụng phòng bệnh. Tác dụng chữa bệnh có nghĩa là tiết trừ hoặc cải thiện rối loạn cơ bản đang được điều trị. Ngoài ra, đạt được tác dụng chữa bệnh cùng với việc tiết trừ hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý liên quan đến rối loạn cơ bản sao cho quan sát thấy sự cải thiện ở bệnh nhân, mặc dù vậy bệnh nhân vẫn có thể bị đau bởi rối loạn cơ bản này. Đối với tác dụng phòng bệnh, thì các chế phẩm có thể được dùng cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh cụ thể, hoặc bệnh nhân thông báo một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của bệnh, ngay cả khi việc chẩn đoán bệnh này có thể chưa được thực hiện.

Các thuật ngữ "lượng hữu hiệu", "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" hoặc "lượng hữu hiệu dược lý" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ lượng thích hợp của ít nhất một chất hoặc hợp chất được sử dụng mà sẽ làm dịu một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đang được điều trị đến một mức độ nào đó. Kết quả này có thể làm giảm và/hoặc làm dịu các dấu hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân của bệnh, hoặc sự thay đổi

theo ý muốn khác bất kỳ của hệ thống sinh học. Ví dụ, "lượng hữu hiệu" cho tác dụng điều trị bệnh là lượng của chế phẩm chứa hợp chất được bọc lộ trong bản mô tả này cần để làm giảm bệnh đáng kể về mặt lâm sàng. Lượng "hữu hiệu" thích hợp trong trường hợp cụ thể bất kỳ có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu điều chỉnh liều.

Các thuật ngữ "dùng", "việc dùng", "sự dùng" và dạng tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ các phương pháp mà có thể được sử dụng để cho phép phân phối hợp chất hoặc chế phẩm đến vị trí mong muốn có tác động sinh học. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở dùng qua đường miệng, đường trong tá tràng, tiêu ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), dùng cục bộ và qua trực tràng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này quen thuộc với các kỹ thuật dùng mà có thể được sử dụng với các hợp chất và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, như được thảo luận trong tài liệu Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (phiên bản hiện nay), Mack Publishing Co., Easton, Pa. Theo các phương án ưu tiên, các hợp chất và chế phẩm được mô tả trong sáng chế được dùng qua đường miệng.

Thuật ngữ "có thể chấp nhận được" như được sử dụng trong bản mô tả này, liên quan đến dạng bào chế, chế phẩm hoặc thành phần, có nghĩa là không có ảnh hưởng bất lợi lâu dài lên sức khỏe tổng quát của đối tượng được điều trị.

Thuật ngữ "được dùng" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ nguyên liệu, như chất mang hoặc chất pha loãng, không phá hủy hoạt tính hoặc đặc tính sinh học của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và tương đối không độc, tức là, nguyên liệu này có thể được dùng cho cá thể mà không gây ra các tác động sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với thành phần bất kỳ của chế phẩm mà nó được chứa trong đó.

Thuật ngữ "chất mang" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ các hợp chất hoặc chất hóa học tương đối không độc tạo điều kiện cho sự kết hợp của hợp chất vào trong tế bào hoặc mô.

Thuật ngữ "chất chủ vận" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ phân tử như hợp chất, dược chất, chất hoạt hóa enzym hoặc chất điều biến hormon mà tăng cường hoạt tính của một phân tử khác hoặc hoạt tính của vị trí thụ thể.

Thuật ngữ "chất đối kháng", như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ phân tử

như hợp chất, dược chất, chất ức chế enzym, hoặc chất điều biến hormon, làm giảm, hoặc ngăn chặn tác động của phân tử khác hoặc hoạt tính của một vị trí thụ thể.

Thuật ngữ "điều biến", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là tương tác với đích theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp sao cho làm thay đổi hoạt tính của đích, bao gồm, chỉ nhằm ví dụ, tăng cường hoạt tính của đích, ức chế hoạt tính của đích, giới hạn hoạt tính của đích, hoặc kéo dài hoạt tính của đích.

Thuật ngữ "chất điều biến", như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ phân tử tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp. Các tương tác này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tương tác của chất chủ vận và chất đối kháng.

Các thuật ngữ "tăng cường" hoặc "việc tăng cường", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là làm tăng hoặc kéo dài công hiệu hoặc thời gian của tác dụng mong muốn. Vì thế, liên quan đến việc tăng cường tác dụng của các chất điều trị bệnh, thuật ngữ "việc tăng cường" để chỉ khả năng làm tăng hoặc kéo dài, công hiệu hoặc thời gian, tác dụng của các chất điều trị bệnh khác trên hệ thống.

"Lượng có tác dụng tăng cường" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ lượng thích hợp để tăng cường hiệu quả của chất điều trị bệnh khác trong hệ thống mong muốn.

Các thuật ngữ "tổ hợp dược phẩm", "dùng liệu pháp bổ sung", "dùng chất điều trị bệnh bổ sung" và dạng tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ liệu pháp dược lý đạt được nhờ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả tổ hợp cố định và tổ hợp không cố định của các thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "tổ hợp cố định" có nghĩa là ít nhất một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và ít nhất một đồng tác nhân, đều được dùng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng thực thể hoặc liều đơn. Thuật ngữ "tổ hợp không cố định" có nghĩa là ít nhất một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và ít nhất một đồng tác nhân, được dùng cho bệnh nhân dưới dạng các thực thể riêng rẽ theo cách đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt với các giới hạn thời gian can thiệp có thể thay đổi, trong đó việc dùng này cung cấp lượng hữu hiệu của hai hoặc nhiều chất vào trong cơ thể của bệnh nhân. Việc dùng này cũng được áp dụng vào các liệu pháp kết hợp, ví dụ dùng ba hoặc nhiều hơn ba thành phần hoạt tính.

Các thuật ngữ "dùng đồng thời", "được dùng kết hợp với" và dạng ngữ pháp tương đương của chúng hoặc dạng tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, được hiểu là bao gồm việc dùng các chất điều trị bệnh được chọn cho một bệnh nhân, và được dự định là bao

gồm các chế độ điều trị trong đó các chất được dùng bằng các đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc ở các thời điểm giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong sáng chế sẽ được dùng đồng thời với các chất khác. Các thuật ngữ này bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều hơn hai chất cho động vật sao cho cả các chất này và/hoặc chất chuyển hóa của chúng đều có mặt trong cơ thể động vật cùng một lúc. Việc dùng này bao gồm bao gồm dùng đồng thời trong các chế phẩm riêng rẽ, dùng ở các thời điểm khác nhau trong các chế phẩm riêng rẽ, và/hoặc dùng trong cùng một chế phẩm trong đó cả hai chất đều có mặt. Vì thế, theo một số phương án, các hợp chất của sáng chế và (các) chất khác được dùng trong một chế phẩm.

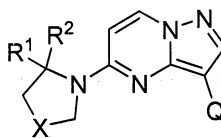
Thuật ngữ "chất chuyển hóa", như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ dẫn xuất của một hợp chất được tạo ra khi hợp chất đó được chuyển hóa.

Thuật ngữ "chất chuyển hóa có hoạt tính" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ dẫn xuất có hoạt tính sinh học của một hợp chất được tạo ra khi hợp chất đó được chuyển hóa.

Thuật ngữ "được chuyển hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ tổng các quy trình (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các phản ứng thủy phân và các phản ứng được enzym xúc tác) mà nhờ đó một chất cụ thể được thay đổi bởi một cơ quan. Vì thế, enzym có thể tạo ra sự thay đổi về cấu trúc cụ thể của hợp chất. Ví dụ, xytocrom P450 xúc tác nhiều phản ứng oxy hóa và khử trong khi uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác việc chuyển phân tử axit glucuronic đã hoạt hóa thành rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, amin và nhóm sulphydryl tự do. Các thông tin khác về cơ chế chuyển hóa có thể được tìm thấy trong tài liệu *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996).

Các hợp chất mới

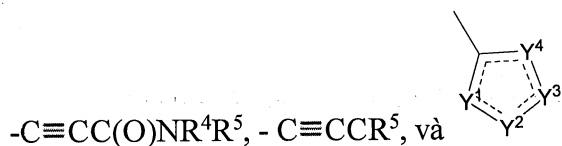
Theo các phương án của sáng chế, các hợp chất hóa học mới bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó.



Công thức I

Theo một số phương án, R^1 của công thức I là vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, trong đó một hoặc nhiều nhóm thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-CF_3$, $-CHF_2$, NH_2 , hydroxyl, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, C1-C4 alkoxy mạch thẳng, và C1-C4 alkoxy mạch nhánh.

Theo một số phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng và C1-C4 alkyl mạch thẳng phân nhánh. Ngoài ra, trong công thức I, X được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(C1-C4 \text{ alkyl})-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(Cl)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, hoặc $-C(CH_3)_2-$. Ngoài ra, trong công thức I, Q được chọn từ nhóm bao gồm $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$, $-CH=CR^3NR^4C(O)R^5$, $-CH=CR^3NR^4C(O)NR^4R^5$, $-CH=CR^3R^5$,



Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh.

Theo một số phương án, $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc không tạo thành cấu trúc vòng, thì vòng dị vòng này là vòng heteroaryl hoặc heterocycloalkyl.

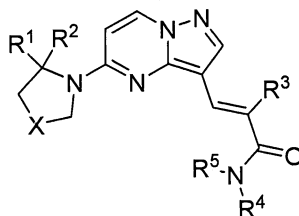
Theo các phương án, khi $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, thì vòng dị vòng này có từ 4 đến 7 cạnh bao gồm một nguyên tử khác loại thứ hai tùy ý ngoài nguyên tử nitơ của $-NR^4R^5$ và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng, C1-C6 alkyl mạch nhánh, hydroxyl, axit carboxylic, axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch thẳng, và axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch nhánh.

Theo các phương án, khi $-NR^4R^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, C1-C6 alkyl mạch nhánh tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, và C1-C6 cycloalkyl được thế tùy ý bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl.

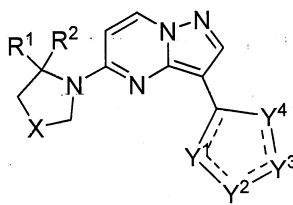
Theo một số phương án, mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

-CH, N, O, S, -CR⁶, và -NR⁶, trong đó R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, vòng aryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, -NHCO-(vòng aryl), và -CH₂CO-(vòng dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh).

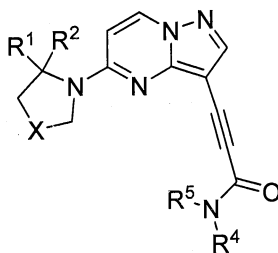
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức II, III hoặc IV:



Công thức II



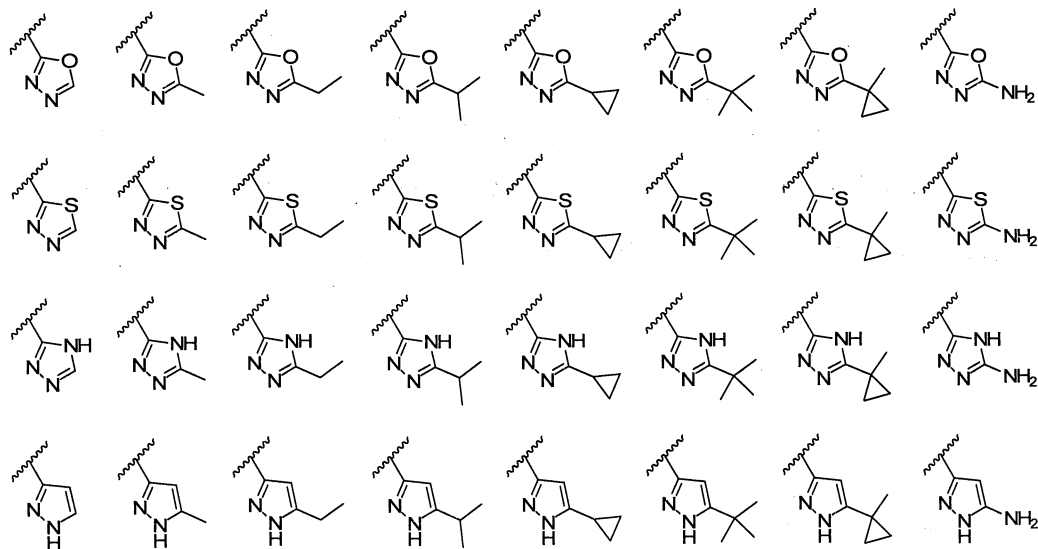
Công thức III



Công thức IV

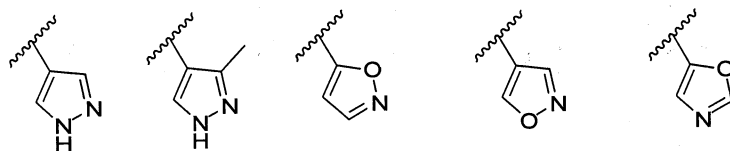
Theo một số phương án, một số hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó có cấu trúc trong đó,

Q là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các cấu trúc sau:



và các chất hỗ biến của các hợp chất này.

Các ví dụ khác nữa về Q bao gồm các cấu trúc sau:



Theo một số phương án nhất định, R^5 được chọn từ methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-CHCF_2$, CH_2CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 và $CH(CH_3)CF_3$,

Theo một số phương án nhất định, R^5 là $-(C1-C6)hydroxyalkyl$ hoặc $[(C1-C6)alkoxy](C1-C6)alkyl-$. Các ví dụ bao gồm $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(OCH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_2OCH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OCH_3$, và $-CH(CH_2OCH_3)C(CH_3)_3$. Một ví dụ là $-CH_2CH_2OH$ hoặc $CH_2CH_2OCH_3$,

Theo một phương án, R^5 là $-(C1-C6)hydroxyalkyl$ hoặc $[(C1-C6)alkoxy](C1-C6)alkyl-$ và R^4 là hydro.

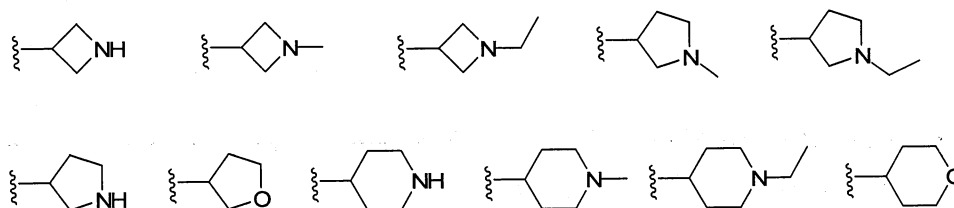
Theo một phương án, R^5 là $-(C1-C6)hydroxyalkyl$ hoặc $[(C1-C6)alkoxy](C1-$

C6)alkyl- và R⁴ là -(C1-C6)alkyl.

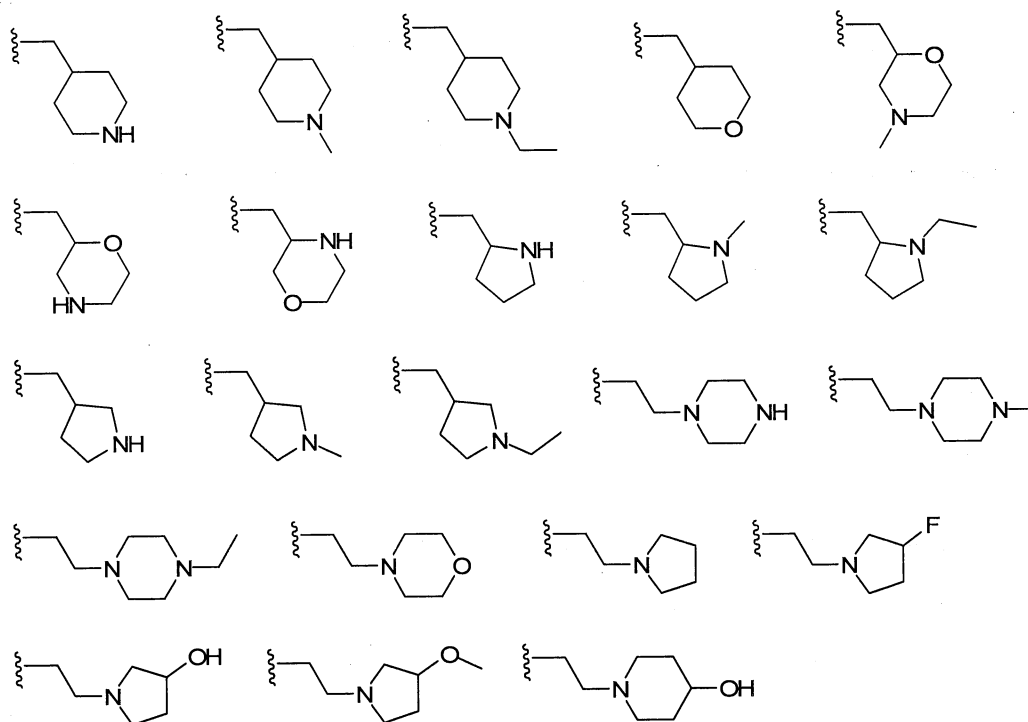
Theo một số phương án nhất định, R⁵ là -(C2-C6)dihydroxyalkyl. Các ví dụ bao gồm -CH₂CH(OH)CH₂OH, -C(CH₃)(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)₂ và -CH(CH₂OH)(CHOHCH₃). Các ví dụ cụ thể bao gồm -CH₂CH(OH)CH₂OH và -C(CH₃)(CH₂OH)₂. Theo một phương án, R⁵ là -(C2-C6)dihydroxyalkyl và R⁴ là hydro. Theo một phương án, R⁵ là -(C2-C6)dihydroxyalkyl và R⁴ là -(C1-C6)alkyl.

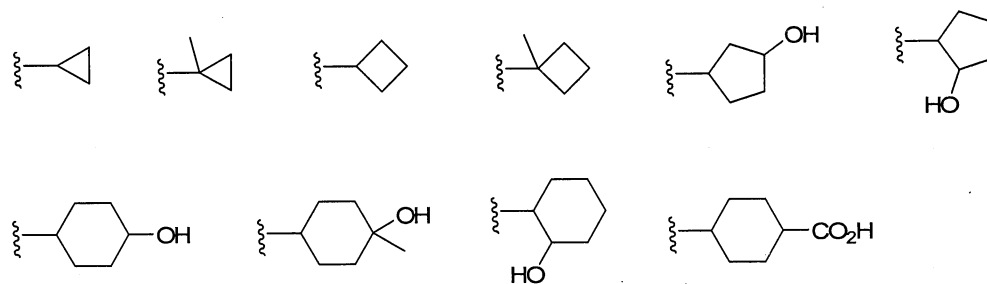
Theo một số phương án nhất định, R⁵ là -O(C1-C6)alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc (C1-C4)alkoxy, và R⁴ là hydro. Các ví dụ về R⁵ bao gồm -OMe, -OEt, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, và -OCH₂CH(OCH₃)CH₃.

Theo một số phương án nhất định, R⁵ là:

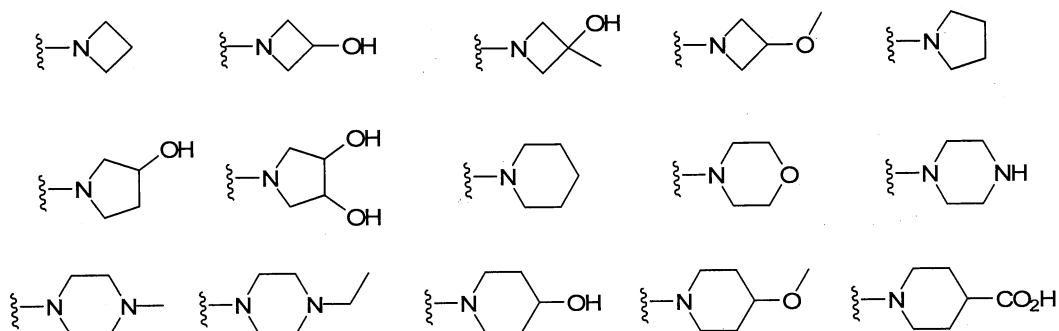


Theo một số phương án nhất định, R⁵ là:

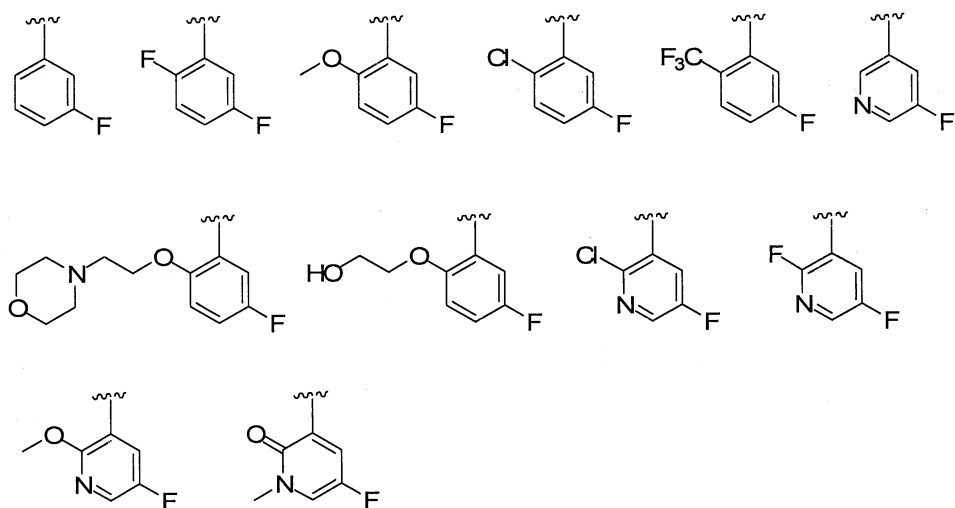




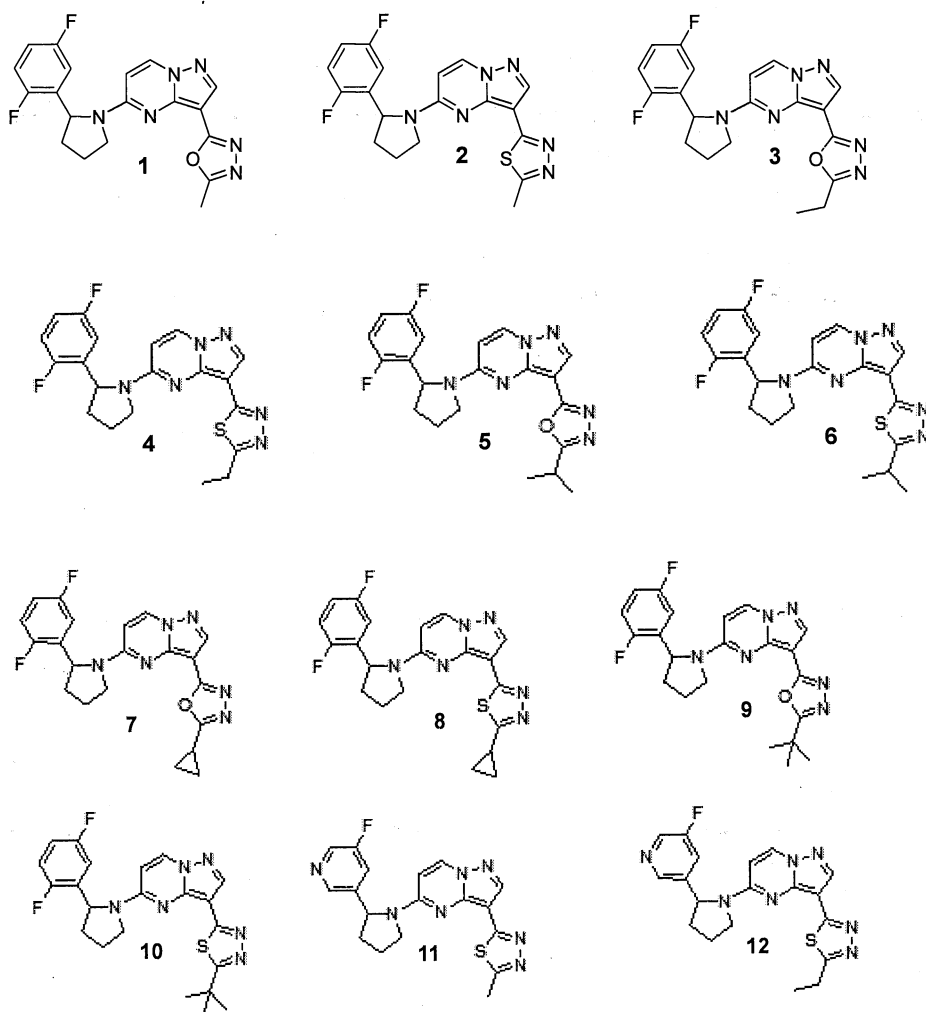
Theo một số phương án nhất định, NR^4R^5 tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh có nguyên tử nitơ trên vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại trên vòng thứ hai được chọn từ nguyên tử N và nguyên tử O, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ (C1-C6)alkyl, OH, COOH, và (C1-C3 alkyl)COOH. Theo một số phương án nhất định, vòng dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế này. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các cấu trúc sau:

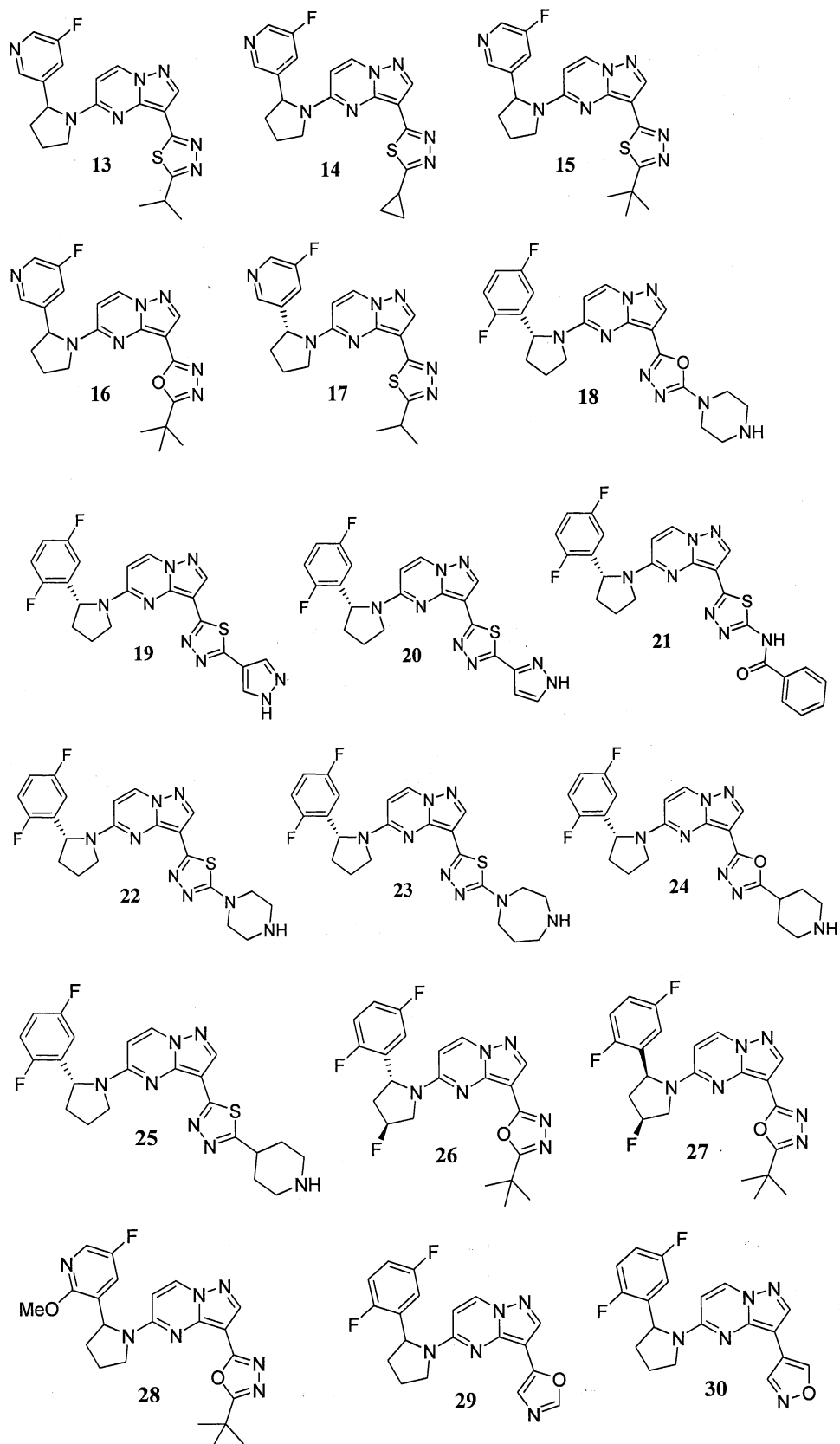


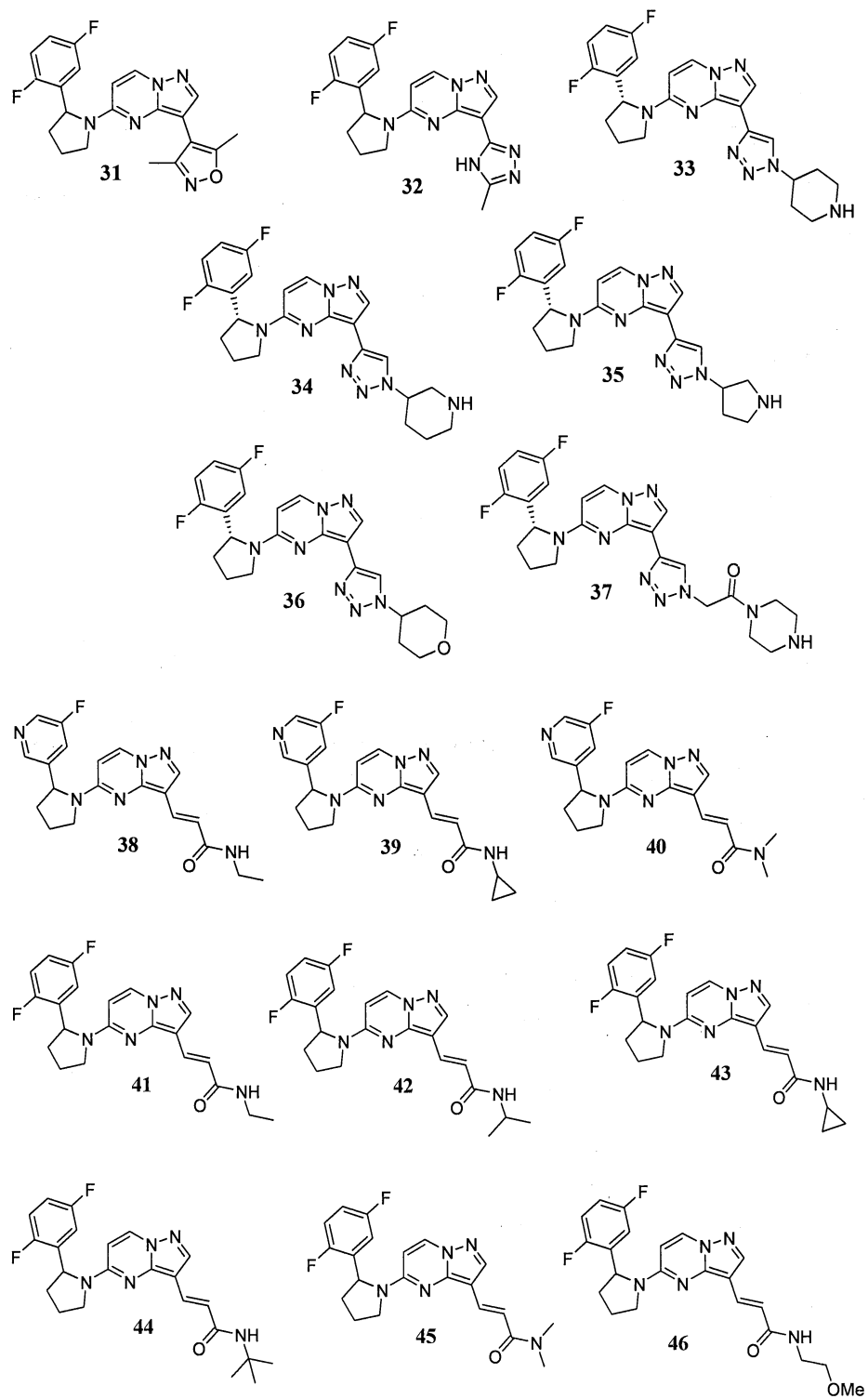
Theo một số phương án, R^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C1-C4)alkoxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{O}(\text{C1-C4 alkyl})$, $-(\text{C1-C4})\text{alkyl}$ và NH_2 , hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nguyên tử N và nguyên tử S, trong đó vòng heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-\text{O}(\text{C1-C4 alkyl})$, (C1-C4)alkyl và NH_2 , hoặc vòng pyrid-2-on-3-yl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và (C1-C4)alkyl. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các cấu trúc sau:

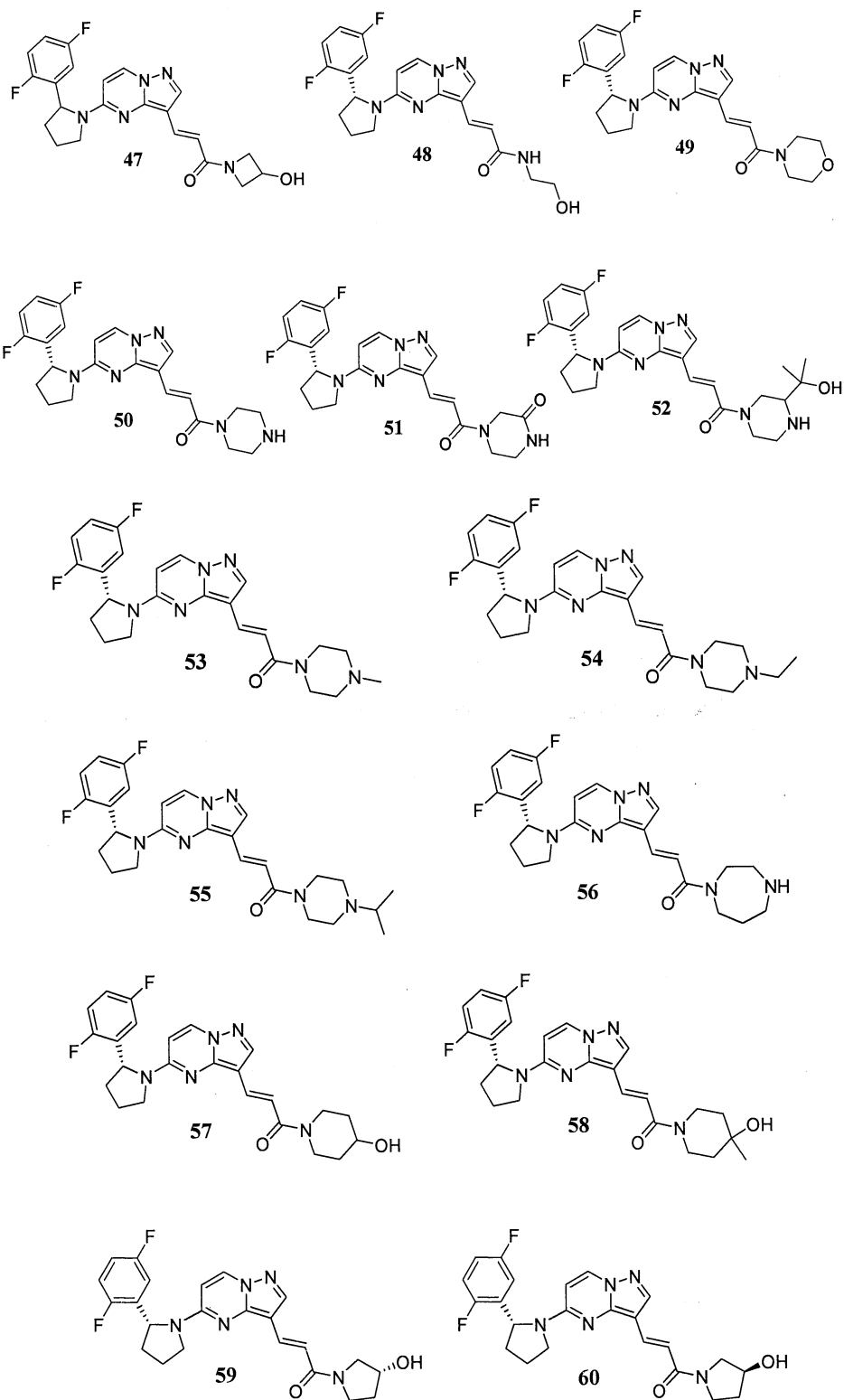


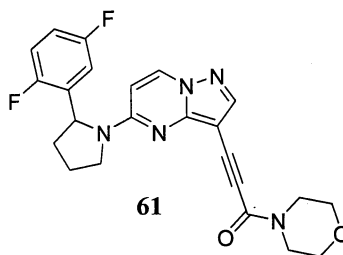
Theo các phương án, các công thức I, II, III, và IV bao gồm các hợp chất được thể hiện dưới đây:











Khi các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có ít nhất một tâm không đối xứng, thì chúng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân này, bao gồm các raxemat. Việc tách các chất đồng phân riêng lẻ hoặc tổng hợp có chọn lọc các chất đồng phân riêng lẻ này được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp khác nhau mà đã biết rõ với người thực hành trong lĩnh vực này. Trừ khi có quy định khác, tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều nằm trong phạm vi của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Trừ khi có quy định khác, tất cả các dạng này đều nằm trong phạm vi của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm dạng đa hình bất kỳ. Ngoài ra, một số trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tạo thành solvat với nước (tức là, hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Trừ khi có quy định khác, các solvat này cũng nằm trong phạm vi của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết được rằng một số cấu trúc được mô tả trong sáng chế có thể là dạng cộng hưởng hoặc chất hỗ biến của hợp chất mà có thể được trình bày rõ ràng bằng các cấu trúc hóa học khác, thậm chí là đồng học; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết được rằng các cấu trúc này chỉ có thể trình bày một phần rất nhỏ của mẫu của (các) hợp chất này. Các hợp chất này được xem là nằm trong phạm vi của các cấu trúc được mô tả, mặc dù các dạng cộng hưởng hoặc chất hỗ biến không được trình bày trong bản mô tả này.

Các chất đồng vị có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả. Mỗi nguyên tố hóa học khi được trình bày trong cấu trúc của hợp chất có thể bao gồm chất đồng vị bất kỳ của nguyên tố này. Ví dụ, trong một cấu trúc của hợp chất, nguyên tử hydro có thể được thể hiện rõ ràng hoặc được hiểu là có mặt trong hợp chất đó. Ở vị trí bất kỳ của hợp chất mà nguyên tử hydro có thể có mặt, thì nguyên tử hydro này có thể là chất đồng vị bất kỳ của hydro, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở hydro-1 (proti) và hydro-2 (đoteri). Vì thế, trong

bản mô tả này, khi đề cập đến một hợp chất thì sẽ bao gồm tất cả các dạng đồng vị có thể có trừ khi ngữ cảnh rõ ràng nêu khác đi.

Dược phẩm, điều trị bệnh, sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ ở trên là các chất ức chế TrkA, TrkB và/hoặc TrkC và hữu dụng để điều trị cơn đau, các bệnh ung thư và các bệnh siêu tăng sinh khác. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất hóa học có công thức I hoặc các muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của chúng để sử dụng trong điều trị cơn đau, các bệnh ung thư và các bệnh siêu tăng sinh khác.

Theo các phương án, dược phẩm này chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó. Ngoài ra, dược phẩm này còn chứa chất mang, chất phụ trợ và/hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này có thể chứa ít nhất một trong số chất bảo quản, chất làm chậm sự hấp thụ, chất làm đầy, chất kết dính, chất hấp phụ, chất đệm, chất làm rã, chất hòa tan, và chất mang, chất phụ trợ và/hoặc tá dược khác làm thành phần trợ. Dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, dược phẩm này ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này ở dạng viên nén, viên nang, viên tròn, bột, chế phẩm giải phóng chậm, dung dịch và hỗn dịch. Theo một số phương án, dược phẩm này ở dạng thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa, như dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô trùng; để dùng cục bộ như thuốc mỡ hoặc kem hoặc để dùng qua trực tràng như thuốc đạn.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức I được dùng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc bằng cách truyền), cục bộ hoặc qua trực tràng. Theo một số phương án, dược phẩm này ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này ở dạng viên nén, viên nang, viên tròn, bột, chế phẩm giải phóng chậm, dung dịch và hỗn dịch để dùng qua đường miệng, để tiêm ngoài đường tiêu hóa như dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô trùng, để dùng cục bộ như thuốc mỡ hoặc kem, hoặc để dùng qua trực tràng như thuốc đạn. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này ở dạng đơn vị liều lượng thích hợp để dùng một lần với các liều lượng

chính xác. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này còn chứa chất mang, tá dược và/hoặc chất phụ trợ dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp dùng một lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của dược phẩm cho đối tượng để điều trị đau, viêm, các bệnh thoái hóa thần kinh, một số bệnh lây nhiễm nhất định, bệnh ung thư, các bệnh siêu tăng sinh khác hoặc các tình trạng bệnh lý được điều biến bởi dòng Trk ở động vật có vú bao gồm người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế enzym Trk. Phương pháp này bao gồm bước cho enzym Trk tiếp xúc với một lượng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất dược dụng của nó, đủ để ức chế enzym này, trong đó enzym này bị ức chế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế có chọn lọc enzym Trk.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất dược dụng của nó để bảo chế dược phẩm dùng để ức chế enzym Trk.

Theo các phương án, enzym Trk là Trk kinaza. Theo một số phương án, enzym Trk là TrkA. Theo một số phương án, enzym Trk là TrkB. Theo một số phương án, enzym Trk là TrkC.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I có thể ức chế có chọn lọc enzym TrkA, Enzym TrkB hoặc Enzym TrkC. Theo một số phương án khác, các hợp chất có công thức I có thể không có tính chọn lọc từ enzym TrkA, enzym TrkB và enzym TrkC.

Theo một số phương án, việc tiếp xúc diễn ra trong tế bào. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, tế bào là tế bào động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, tế bào động vật có vú là tế bào người. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym Trk bị ức chế bằng dược phẩm chứa muối dược dụng của hợp chất có công thức I.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian Trk ở cá thể bị rối loạn này bao gồm bước cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất dược dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I

hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hồ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó để bào chế được phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian Trk.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này ở dạng đơn vị liều lượng thích hợp để dùng một lần với các liều lượng chính xác. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,002 đến 6g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,005 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 g/ngày.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao hơn giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong một liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày. Theo một số phương án, dược phẩm này là để dùng cho động vật có vú.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chất gây độc tế bào, chất chống hình thành mạch và chất

chống tạo khối u.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất điều biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất điều trị bệnh hormon/kháng hormon, và yếu tố tăng trưởng sinh huyết. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh là taxol, bortezomib hoặc cả hai. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, liệu pháp bổ sung là xạ trị, hóa trị hoặc kết hợp cả hai liệu pháp này. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này chứa muối được dùng của hợp chất có công thức I.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 1%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 2%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 3%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 4%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất khoảng 5%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 10%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 20%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 25%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 30%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 40%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 50%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 60%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 70%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 75%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 80%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung enzym bị ức chế ít nhất là khoảng 90%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung enzym bị ức chế gần như hoàn toàn.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50mg/kg

thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1g/ngày.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao hơn giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong một liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, cá thể bị rối loạn qua trung gian Trk là động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, cá thể này là người. Theo một số phương án, được phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, liệu pháp bổ sung là xạ trị, hóa trị hoặc kết hợp cả hai liệu pháp này. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, được phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chất gây độc tế bào, chất chống hình thành mạch và chất chống tạo khối u.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất điều biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất điều trị bệnh hormon/kháng hormon, và yếu tố tăng trưởng sinh huyết.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ taxol, bortezomib hoặc cả hai. Theo một số phương án, rối loạn qua trung gian Trk được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm, bệnh lây nhiễm, rối loạn tự miễn, đột quy, chứng thiếu máu cục bộ, rối loạn tim, rối loạn thần kinh, rối loạn tạo xơ, rối loạn tăng sinh, rối loạn siêu tăng sinh, rối loạn siêu tăng sinh không phải ung thư, khối u, bệnh bạch cầu, khối u, bệnh ung thư, caxinom, bệnh chuyển hóa, bệnh ác tính, chứng tái phát hẹp mạch, bệnh vảy nến, chứng xơ vữa động mạch, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, suy tim, đau mạn tính, đau thần kinh, khô mắt, glucôm góc đóng và glucôm góc rộng.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, rối loạn qua trung gian Trk là bệnh viêm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, rối loạn qua trung gian Trk là bệnh siêu tăng sinh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, rối loạn qua trung gian Trk được chọn từ nhóm bao gồm khối u, bệnh bạch cầu, u ác tính, bệnh ung thư, caxinom và bệnh ác tính. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, rối loạn tạo xơ là bệnh cứng da, viêm đa cơ, luput hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ gan, tạo sẹo lồi, viêm kẽ thận hoặc xơ hóa phổi. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa muối được dùng của hợp chất có công thức I được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm suy giảm, ức chế sự tăng trưởng của hoặc tiêu diệt tế bào ung thư bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với một lượng của dược phẩm hữu hiệu để làm suy giảm, ức chế sự tăng trưởng của hoặc tiêu diệt tế bào này, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó để bào chế dược phẩm để làm suy giảm và/hoặc ức chế sự tăng trưởng của hoặc tiêu diệt tế bào ung thư.

Theo một số phương án, tế bào ung thư bao gồm tế bào ung thư não, vú, phổi, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, thận, hoặc đại trực tràng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm này được dùng với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo các phương án

khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh là taxol, bortezomib hoặc cả hai. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chất gây độc tế bào, chất chống hình thành mạch và chất chống tạo khối u. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất điều biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất điều trị bệnh hormon/kháng hormon, và yếu tố tăng trưởng sinh huyết.

Theo một số phương án, tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 1% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 2% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 3% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 4% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 5% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 10% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 20% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 25% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 30% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 40% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 50% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 60% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 70% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 75% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 80% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 90% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 100% tế bào ung thư bị làm suy giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hầu như toàn bộ tế bào ung thư bị làm suy giảm.

Theo một số phương án, tế bào ung thư bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 1% tế bào ung thư bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 2% tế bào ung thư bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 3% tế bào ung thư bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, 4% tế bào ung thư bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung,

sự tăng trưởng của tế bào ung thư bị ức chế khoảng 80%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, sự tăng trưởng của tế bào ung thư bị ức chế khoảng 90%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, sự tăng trưởng của tế bào ung thư bị ức chế khoảng 100%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm chứa muối được dùng của hợp chất có công thức I được dùng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tăng sinh ở cá thể bao gồm bước cho cá thể này dùng một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó để bào chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tăng sinh.

Theo một số phương án, bệnh tăng sinh là bệnh ung thư, bệnh vẩy nến, chứng tái phát hẹp mạch, bệnh tự miễn, hoặc chứng xơ vữa động mạch. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh tăng sinh là bệnh siêu tăng sinh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh tăng sinh được chọn từ nhóm bao gồm khối u, bệnh bạch cầu, u ác tính, bệnh ung thư, caxinom và bệnh ác tính. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, rối loạn tạo xơ là bệnh cứng da, viêm đa cơ, luput hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ gan, tạo sẹo lồi, viêm kẽ thận hoặc xơ hóa phổi. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư não hoặc caxinom vỏ tuyến thượng thận. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư buồng trứng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư tuyến tụy. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư tuyến tiền liệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư thận. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là ung thư đại trực tràng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu dòng tủy. Theo các phương án khác hoặc các phương

án bỏ sung, bệnh ung thư là u nguyên bào đệm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, bệnh ung thư là u lymphô có nang. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu cấp tính tiền B. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu dòng lymphô B mạn tính. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, bệnh ung thư là u trung biểu mô. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, bệnh ung thư là ung thư dòng tế bào nhỏ.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với liệu pháp bỏ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, liệu pháp bỏ sung này là xạ trị, hóa trị hoặc kết hợp cả hai liệu pháp. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chất gây độc tế bào, chất chống hình thành mạch và chất chống tạo khối u. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất điều biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất điều trị bệnh hormon/kháng hormon, và yếu tố tăng trưởng sinh huyết. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ taxol, bortezomib hoặc cả hai. Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc bằng cách truyền), dùng cục bộ hoặc qua trực tràng.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bỏ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm

trong khoảng từ 0,1 đến 1g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao hơn giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày. Theo một số phương án, cá thể mắc bệnh tăng sinh là động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, cá thể này là người. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất có công thức I được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm ở cá thể bao gồm bước cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó để bào chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh viêm.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, bệnh viêm được chọn từ bệnh viêm mạn tính, viêm khớp dạng thấp, bệnh lý khớp cột sống, viêm khớp thống phong, viêm xương khớp, viêm khớp lứa tuổi thiếu niên, thấp khớp cấp, viêm khớp đường ruột, viêm khớp bệnh lý thần kinh, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp sinh mủ, chứng xơ vữa động mạch, luput ban đỏ hệ thống, viêm đường ruột, hội chứng ruột kích thích, viêm loét đại tràng, viêm thực quản do trào ngược, bệnh Crohn, viêm dạ dày, bệnh hen, dị ứng, hội chứng suy liệt hô hấp, viêm tụy, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ hóa phổi, bệnh vẩy nến, chàm hoặc bệnh cứng da. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có

công thức được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, được phẩm chứa hợp chất có công thức được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo một số phương án, được phẩm này được dùng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc bằng cách truyền), dùng cục bộ hoặc qua trực tràng.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50g/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày. Theo một số phương án, cá thể mắc bệnh viêm là động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, cá thể này là người. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, một lượng hữu hiệu của được phẩm chứa muối được dùng của hợp chất có công thức I được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh

ung thư ở cá thể bao gồm việc cho cá thể dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó để bào chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, rối loạn quá trình tạo xơ là bệnh cứng da, viêm đa cơ, luput hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ gan, sự tạo thành sẹo lồi, viêm kẽ thận hoặc xơ hóa phổi. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư não hoặc caxinom vỏ tuyến thượng thận. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư buồng trứng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư tuyến tụy. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư thận. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư đại trực tràng. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là bệnh bạch cầu dòng tủy. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là u nguyên bào đệm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là u lymphô có nang. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là bệnh bạch cầu ác tính tiền B. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là bệnh bạch cầu dòng lymphô B mạn tính. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là u trung biểu mô. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, ung thư là ung thư dòng tế bào nhỏ.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, trị liệu bổ sung là xạ trị, hóa trị hoặc kết hợp cả hai. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chế phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ nhóm

bao gồm chất gây độc tế bào, chất chống hình thành mạch và chất chống tạo khối u. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất điều biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất điều trị bệnh hormon/kháng hormon, và yếu tố tăng trưởng sinh huyết. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ taxol, bortezomib hoặc cả hai. Theo một số phương án, chế phẩm được sử dụng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc bằng cách truyền), khu trú hoặc trực tràng.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 50mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến khoảng 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến khoảng 2,5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 1g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong một liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày. Theo một số phương án, cá thể bị ung thư là động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các

phương án bổ sung, cá thể là người. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa muối được dụng của hợp chất có công thức I được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm kích thước của khối u, ức chế sự gia tăng kích thước khối u, làm giảm sự tăng sinh của khối u hoặc ngăn ngừa sự tăng sinh của khối u ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể này dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dụng của nó để bào chế dược phẩm để làm giảm kích thước của khối u, ức chế sự gia tăng kích thước khối u, làm giảm sự tăng sinh của khối u hoặc ngăn ngừa sự tăng sinh của khối u.

Theo một số phương án, kích thước của khối u được giảm. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 1%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 2%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 3%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 4%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 5%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 10%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 20%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 25%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 30%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 40%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 50%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 60%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 70%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 75%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 80%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 85%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung,

kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 90%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, kích thước của khối u được làm giảm ít nhất 95%. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, khối u được tiết trừ. Theo một số phương án, kích thước của khối u không gia tăng.

Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 1%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 2%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 3%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 4%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 5%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 10%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 20%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 25%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 30%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 40%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 50%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 60%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 70%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 75%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 80%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 90%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được làm giảm ít nhất 95%. Theo một số phương án, sự tăng sinh của khối u được ngăn chặn.

Theo một số phương án, được phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, liệu pháp bổ sung là xạ trị, hóa trị hoặc kết hợp cả hai liệu pháp. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, được phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chất gây độc tế bào, chất chống hình thành mạch và chất chống tạo khối u.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, phức hợp phối trí platin, chất điều biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất điều trị bệnh hormon/kháng hormon, và yếu tố tăng trưởng sinh huyết. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, chất điều

trị bệnh được chọn từ taxol, bortezomib hoặc cả hai. Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc bằng cách truyền), dùng cục bộ hoặc qua trực tràng.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong một liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày. Theo một số phương án, cá thể bị ung thư là động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, cá thể này là người. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa muối được dùng của hợp chất có công thức I được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp để đạt được hiệu quả ở bệnh nhân bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó, trong đó hiệu quả này được chọn từ nhóm bao gồm ức chế được nhiều bệnh

ung thư khác nhau, các bệnh miễn dịch, và bệnh viêm. Theo một số phương án, hiệu quả này là ức chế được các bệnh ung thư khác nhau. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hiệu quả này là ức chế được các bệnh miễn dịch. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hiệu quả này là ức chế được bệnh viêm.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó để bào chế được phẩm để ức chế các bệnh ung thư khác nhau, các bệnh miễn dịch, và/hoặc bệnh viêm.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, liệu pháp bổ sung này là xạ trị, hóa trị hoặc kết hợp cả hai liệu pháp. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất điều trị bệnh. Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc bằng cách truyền), dùng cục bộ hoặc qua trực tràng.

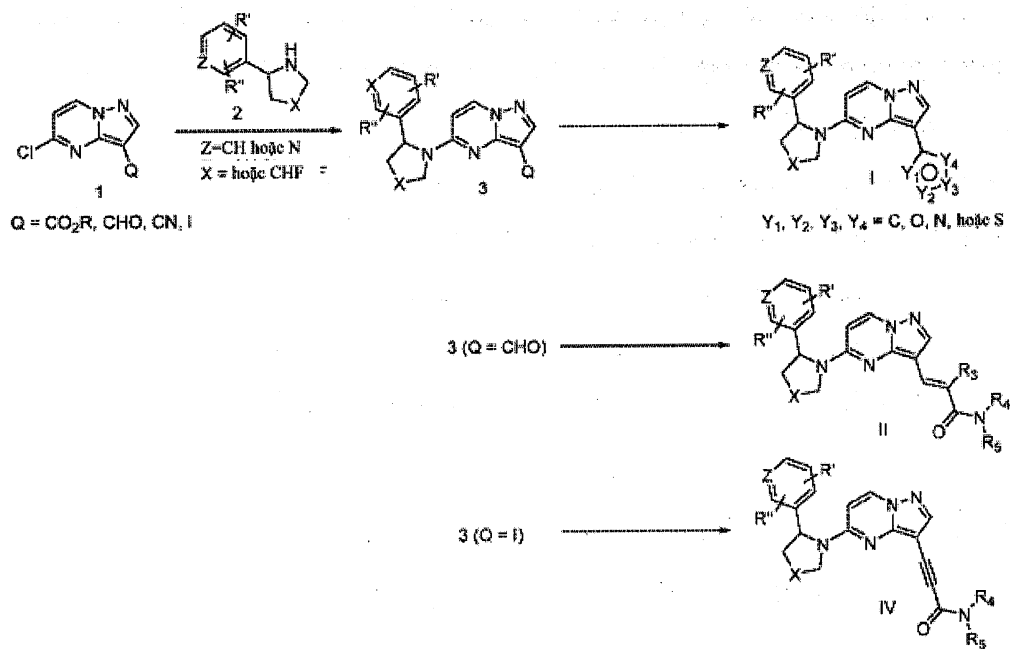
Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,001 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,01 đến 7g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2,5 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, lượng hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1g/ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, mức liều lượng cao giới hạn trên của khoảng nêu trên có thể được yêu cầu.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong liều đơn, một lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng trong nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày.

Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng hai lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng ba lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng bốn lần mỗi ngày. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, hợp chất có công thức I được sử dụng nhiều hơn bốn lần mỗi ngày. Theo một số phương án, cá thể bị ung thư là động vật có vú. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, cá thể này là người. Theo các phương án khác hoặc các phương án bổ sung, một lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa muối được dùng của hợp chất có công thức I được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat, dạng đa hình, este, chất hỗ biến hoặc tiền dược chất được dùng của nó.

Điều chế dược phẩm có công thức I



Sơ đồ trên là con đường tổng hợp chung cho các hợp chất có công thức I, II, và IV. Hợp chất trung gian chủ chốt 3 có thể thu được thông qua phản ứng liên hợp của hợp chất amin vòng với hợp chất dị vòng hai vòng 1 chứa các nhóm chức khác nhau Q. Các gốc dị vòng năm cạnh khác nhau trong hợp chất có công thức I được đưa vào bằng phản ứng liên hợp, ngưng tụ, hoặc phản ứng vòng hóa từ hợp chất 3. Các hợp chất có công thức II có thể được điều chế từ hợp chất 3 chứa gốc aldehyt qua phản ứng HEW, thủy phân sau đó là phản ứng liên hợp amit. Trong trường hợp công thức IV, thì phản ứng

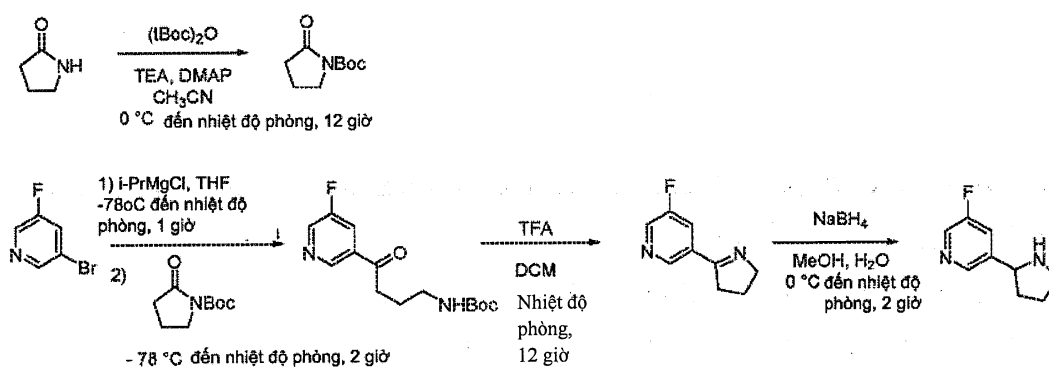
Sonogashira với hợp chất iodo 3 thu được hợp chất mong muốn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

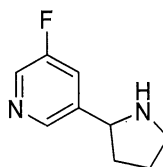
Các quy trình thử nghiệm

Phổ NMR được ghi trong dung dịch CDCl_3 và $\text{DMSO}-d_6$ trong các ống o.d. 5-mm (Norell, Inc. 507-HP) ở nhiệt độ 30°C và được thu thập trên thiết bị Varian VNMRS-400 ở 400 MHz cho ^1H . Độ chuyển dịch hóa học (δ) là so với tetrametylsilan ($\text{TMS} = 0,00 \text{ ppm}$) và được trình bày theo ppm. LC/MS được đưa vào khối phổ kế bẫy ion trên thiết bị FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX, dòng Agilent LC 1200 (cột: thủy quyển YMC (C18, $\text{Ø}4,6 \times 50 \text{ mm}$, $3 \mu\text{m}$, 120Å , 40°C) vận hành theo kiểu ion hóa ESI(+); tốc độ chảy = $1,0 \text{ mL/phút}$. Pha động = axit heptaflobutyric 0,01% (HFBA) và rượu isopropylic 1,0% (IPA) trong nước hoặc CH_3CN .

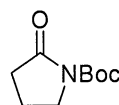
Ví dụ 1: Điều chế hợp chất trung gian 1



Hợp chất trung gian 1: 3-flu-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin



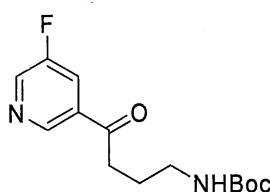
Bước A: tert-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa pyrolidin-2-on (10,0g, 118mmol) trong CH_3CN (118mL) được bổ sung TEA (19,6mL, 141mmol), DMAP (7,18g, 58,8mmol) và $(\text{t-Boc})_2\text{O}$ (32,7mL, 141mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

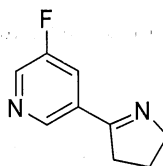
qua đêm và sau đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch NaOH 1N và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được tert-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat (21,0g, 96%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,53 (9H, s), 2,00 (2H, quint, *J* = 8,0 Hz), 2,52 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 3,75 (2H, t, *J* = 7,6 Hz).

Bước B: tert-butyl 4-(5-flopyridin-3-yl)-4-oxobutylcarbamát



Dung dịch chứa 3-bromo-5-flopyridin (4,26g, 24,2mmol) trong THF khô (25mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 14,5mL, 29,0mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C, được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung dung dịch chứa tert-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat (5,38g, 29,0mmol) trong THF khô (10mL) ở nhiệt độ -78°C, thì hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:1) để thu được tert-butyl 4-(5-flopyridin-3-yl)-4-oxobutylcarbamát (4,73g, 69%) dưới dạng dầu màu vàng.

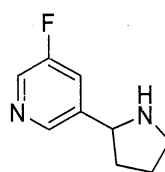
Bước C: 3-(3,4-dihydro-2H-pyrol-5-yl)-5-flopyridin



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-flopyridin-3-yl)-4-oxobutylcarbamát (4,73g, 16,7mmol) trong DCM (17mL) được bổ sung TFA (6,45mL, 84mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và sau đó được

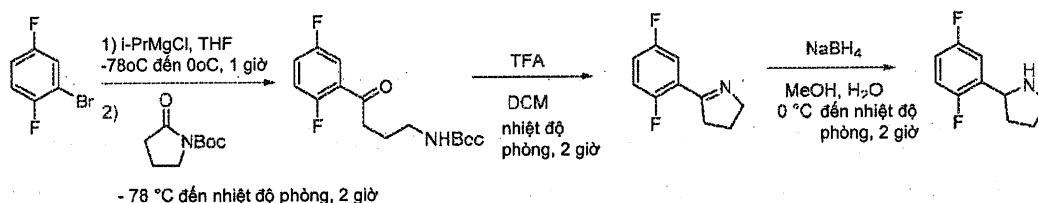
cô trong môi trường chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 3-(3,4-dihydro-2H-pyrol-5-yl)-5-flopyridin (1,83g, 66,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,10 (2H, quint, $J = 8,0$ Hz), 2,96 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,79 (1H, s).

Bước D: 3-flo-5-(pyrolidin-2-yl)pyridin

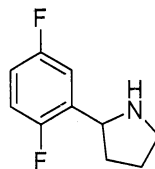


Dung dịch chứa 3-(3,4-dihydro-2H-pyrol-5-yl)-5-flopyridin (1,83g, 11,1mmol) trong MeOH (16mL) và nước (4,0mL) được bổ sung từng phần natri bohydrua (0,843g, 22,3mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội bằng dung dịch HCl 2N. Sau khi bay hơi MeOH, thì phần cặn được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 1N và được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 3-flo-5-(pyrolidin-2-yl)pyridin (1,62g, 87%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,60-1,69 (1H, m), 1,81-1,98 (3H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 4,22 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,40 (1H, s). C

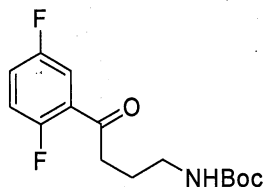
Ví dụ 2: Điều chế hợp chất trung gian 2



Hợp chất trung gian 2: 2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin

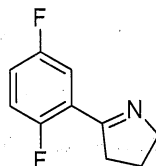


Bước A: tert-butyl 4-(2,5-diflophenyl)-4-oxobutylcarbamát



Dung dịch chứa 2-bromo-1,4-diflobenzen (5,81mL, 51,8mmol) trong THF khô (50mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 31,1mL, 62,2mmol) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C , được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này và sau đó lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C một lần nữa. Sau khi bổ sung dung dịch chứa tert-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat (11,5g, 62,2mmol) trong THF khô (20mL) ở nhiệt độ -78°C , thì hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy trong 2 giờ và được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 4-(2,5-diflophenyl)-4-oxobutylcarbamát (15,5g, 100%) dưới dạng dầu màu xanh lá cây nhạt, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

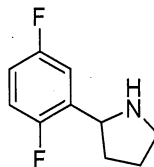
Bước B: 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2,5-diflophenyl)-4-oxobutylcarbamát (15,5g, 51,8mmol) trong DCM (52mL) được bổ sung TFA (19,9mL, 259mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol (6,17g, 65,8%) dưới

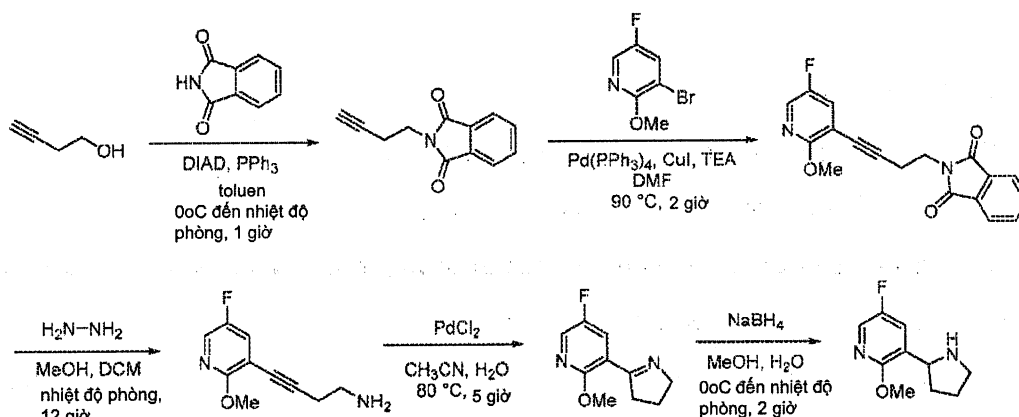
dạng dầu màu đỏ, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,08 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,99-4,04 (2H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,64-7,68 (1H, m).

Bước C: 2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin

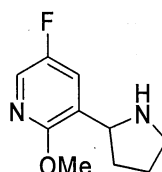


Dung dịch chứa 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol (6,17g, 34,1mmol) trong MeOH (60mL) và nước (15mL) được bổ sung từng phần natri bohydrua (2,58g, 68,1mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội bằng dung dịch HCl 2N. Sau khi bay hơi MeOH, thì phần cặn được kiểm hóa bằng dung dịch NaOH 1N và được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin (5,94g, 95%) dưới dạng dầu màu vàng.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,56-1,65 (1H, m), 1,78-1,94 (3H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,01-3,08 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 4,40 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

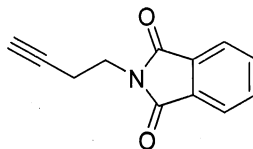
Ví dụ 3: Điều chế hợp chất trung gian 3



Hợp chất trung gian 3: 5-flo-2-metoxi-3-(pyrolidin-2-yl)pyridin

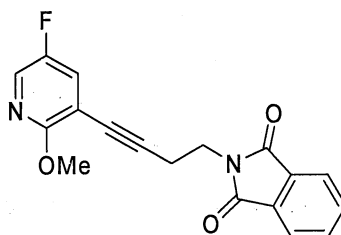


Bước A: 2-(but-3-ynyl)isoindolin-1,3-dion



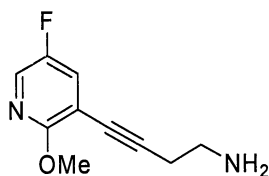
Dung dịch chứa phthalimit (10,0g, 68,0mmol), but-3-yn-1-ol (5,24g, 74,8mmol) và triphenylphosphin (19,6g, 74,8mmol) trong toluen (136mL) được bổ sung từ từ DIAD (15,8mL, 82,0mmol) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung MeOH (50mL), thì hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng MeOH. Phần lọc được cô trong môi trường chân không và chất rắn còn lại được tán nhỏ với MeOH và được thu gom bằng cách lọc để thu được 2-(but-3-ynyl)isoindolin-1,3-dion (10,9g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 2,52 (2H, dt, *J* = 7,2, 2,4 Hz), 2,78-2,80 (1H, m), 3,68 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 7,80-7,86 (4H, m).

Bước B: 2-(4-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)but-3-ynyl)isoindolin-1,3-dion



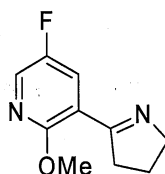
Dung dịch chứa 3-bromo-5-flo-2-metoxypyridin (4,00g, 19,4mmol), 2-(but-3-ynyl)isoindolin-1,3-dion (3,87g, 19,4mmol) và TEA (10,8mL, 78mmol) trong DMF (40mL) được khử khí bằng argon. Sau khi bổ sung Pd(PPh₃)₄ (1,12g, 0,971mmol) và CuI (0,370g, 1,94mmol) vào, thì hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung MeOH, thì chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa bằng MeOH và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 2-(4-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)but-3-ynyl)isoindolin-1,3-dion (5,80g, 92%) dưới dạng chất rắn có lông tơ màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,90 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,99 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 7,34 (1H, dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz), 7,73-7,75 (2H, m), 7,87-7,89 (3H, m).

Bước C: 4-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)but-3-yn-1-amin



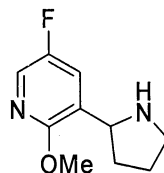
Dung dịch chứa 2-(4-(5-fluoro-2-methoxypyridin-3-yl)but-3-ynyl)isoindolin-1,3-dion (6,44g, 19,8mmol) trong MeOH (20mL) và DCM (100mL) được bổ sung hydrazin (1,39mL, 29,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, trong khi quan sát được có chất rắn không hòa tan. Chất rắn này được lọc sạch và được rửa bằng DCM. Phần lọc được rửa bằng nước. Lọc nước được chiết bằng DCM. Lọc hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 4-(5-fluoro-2-methoxypyridin-3-yl)but-3-yn-1-amin (3,86g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,41 (2H, br. s), 2,61 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,95 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,97 (3H, s), 7,40 (1H, dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Bước D: 3-(3,4-dihydro-2H-pyrol-5-yl)-5-fluoro-2-methoxypyridin



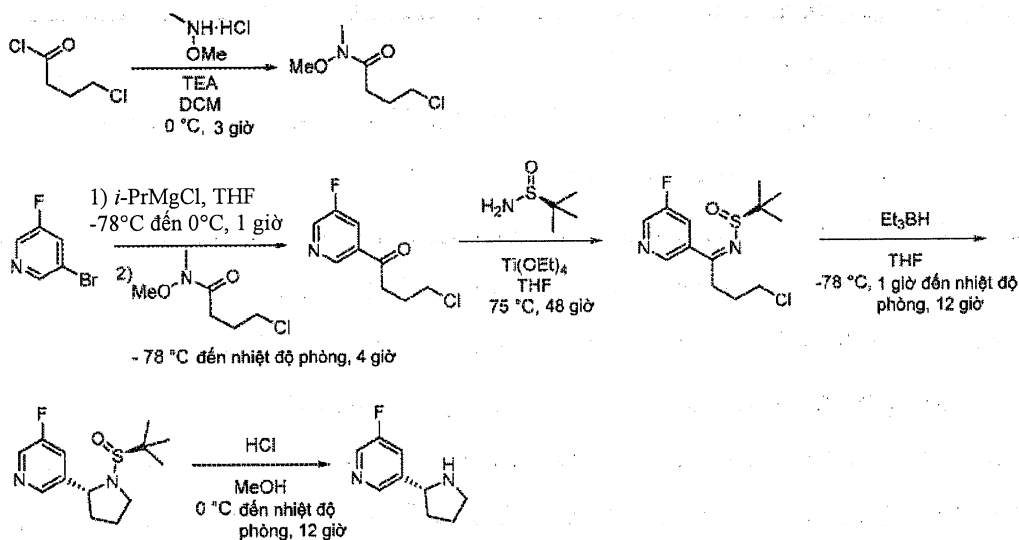
Hỗn hợp của 4-(5-fluoro-2-methoxypyridin-3-yl)but-3-yn-1-amin (3,86g, 19,8mmol) và PdCl_2 (35,0 mg, 0,199mmol) trong CH_3CN (50mL) và nước (17mL) được làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được phân chia giữa DCM và nước. Lọc nước được chiết bằng DCM. Lọc hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 5:1 đến 3:1) để thu được 3-(3,4-dihydro-2H-pyrol-5-yl)-5-fluoro-2-methoxypyridin (2,10g, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,01 (2H, quint, $J = 7,6$ Hz), 3,01 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,99 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Bước E: 5-fluoro-2-methoxy-3-(pyrrolidin-2-yl)pyridin

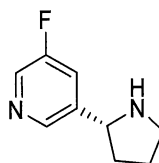


Thể phân tán của 3-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-5-fluoro-2-metoxypyridin (500mg, 2,57mmol) trong MeOH (10mL) và nước (2,5mL) được bổ sung từng phần natri bohyđrua (195mg, 5,15mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội bằng dung dịch HCl 2N. Sau khi bay hơi MeOH, thì hỗn hợp này được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 1N và được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 5-fluoro-2-metoxi-3-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (437mg, 87%) dưới dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,50-1,59 (1H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,93 (1H, br. s), 2,20-2,28 (1H, m), 3,01-3,15 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,29 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,57 (1H, dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 3,2 Hz).

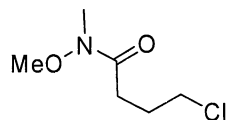
Ví dụ 4: Điều chế hợp chất trung gian 4



Hợp chất trung gian 4: (R)-3-fluoro-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin

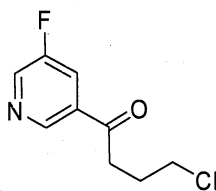


Bước A: 4-clo-*N*-metoxy-*N*-metylbutanamit



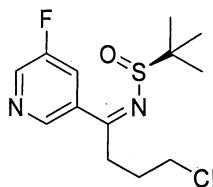
Dung dịch chứa 4-clobutanoyl clorua (50,0g, 355mmol) và *N*-MeO-*N*-Metyl amin HCl (34,6g, 355mmol) trong DCM (709mL) được bổ sung từ từ TEA (109mL, 780mmol) ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ và sau đó được xử lý bằng nước (250mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 4-clo-*N*-metoxy-*N*-metylbutanamit (55,0g, 94%) dưới dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,12 (2H, quint, *J* = 6,4 Hz), 2,63 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 3,19 (3H, s), 3,64 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 3,71 (3H, s).

Bước B: 4-clo-1-(5-flopyridin-3-yl)butan-1-on



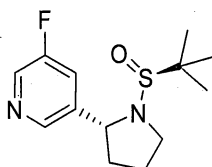
Dung dịch chứa 3-bromo-5-flopyridin (30,0g, 170mmol) trong THF khô (170mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 102mL, 205mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C, được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ đó và sau đó lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C một lần nữa. Sau khi bổ sung dung dịch chứa 4-clo-*N*-metoxy-*N*-metylbutanamit (31,1g, 188mmol) trong THF khô (100mL), thì hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy trong 4 giờ và được làm nguội bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 7:1 đến 6:1) để thu được 4-clo-1-(5-flopyridin-3-yl)butan-1-on (25,1g, 125 mmol, 73%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,27 (2H, quint, *J* = 6,4 Hz), 3,22 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 3,70 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 7,93-7,97 (1H, m), 8,68 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 9,03 (1H, t, *J* = 1,6 Hz).

Bước C: (S,Z)-*N*-(4-clo-1-(5-flopyridin-3-yl)butyliden)-2-metylpropan-2-sulfin-amit.



Dung dịch chứa 4-clo-1-(5-flopyridin-3-yl)butan-1-on (25,1g, 125mmol), (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (22,6g, 187mmol) và tetraetoxytitan (42,6g, 187mmol) trong THF (249mL) được làm nóng ở nhiệt độ 75°C trong 48 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung EtOAc (100mL) và nước muối (100mL), thì hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được lọc sạch và được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được rửa bằng nước hai lần, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1 đến 2:1) để thu được (S,Z)-N-(4-clo-1-(5-flopyridin-3-yl)butyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (30,0g, 79%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,35 (9H, s), 2,09-2,26 (2H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,62-3,71 (2H, m), 7,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,59 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,92 (1H, s).

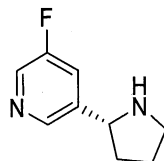
Bước D: 3-((R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)-pyrrolidin-2-yl)-5-flopyridin



Dung dịch chứa (S,Z)-N-(4-clo-1-(5-flopyridin-3-yl)butyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (10,0g, 32,8mmol) trong THF khô (131mL) được bổ sung supehydrua (1M trong THF, 36,1mL, 36,1mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được làm nguội bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, thì hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 đến 1:2 đến 1:3 đến EtOAc) để thu được 3-((R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)-pyrrolidin-2-yl)-5-flopyridin (3,73g, 42%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,13 (9H, s), 1,75-1,79 (1H, m), 1,79-2,04 (2H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,97-3,03 (1H,

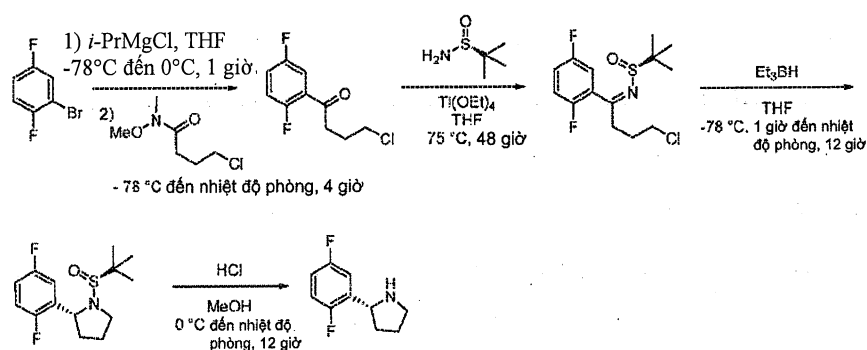
m), 3,90-3,95 (1H, m), 4,71 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,33-7,36 (1H, m), 8,38-8,39 (2H, m).

Bước E: (R)-3-flo-5-(pyrolidin-2-yl)pyridin

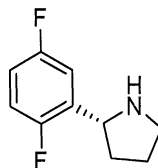


Dung dịch chứa 3-((R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)-pyrrolidin-2-yl)-5-flopyridin (7,47g, 27,6mmol) trong MeOH (55mL) được bổ sung HCl (4M trong dioxan, 34,5mL, 138mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được hòa tan trong nước (100mL) và được rửa bằng EtOAc (100mL). Lớp nước đã tách được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1N (150mL), được chiết bằng DCM (100 mL x 3). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được (R)-3-flo-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (4,35g, 95%) dưới dạng dầu màu đỏ. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,60-1,69 (1H, m), 1,83-1,97 (3H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,04-3,10 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 4,23 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 8,33 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,40 (1H, s).

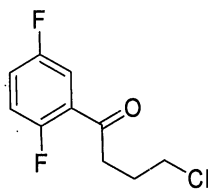
Ví dụ 5: Điều chế hợp chất trung gian 5



Hợp chất trung gian 5: (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin

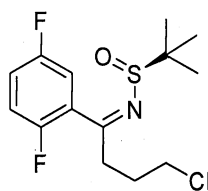


Bước A: 4-clo-1-(2,5-diflophenyl)butan-1-on



Dung dịch chứa 2-bromo-1,4-diflobenzen (30,0g, 155mmol) trong THF khô (155mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2M trong THF, 93,0mL, 187mmol) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C , được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ đó và sau đó lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung dung dịch chứa 4-clo-*N*-metoxy-*N*-metylbutanamit (28,3g, 171mmol) trong THF (100mL), thì hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy trong 4 giờ và được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 7:1 đến 6:1) để thu được 4-clo-1-(2,5-diflophenyl)butan-1-on (13,3g, 39%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,22 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 3,16-3,20 (2H, m), 3,67 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,55-7,59 (1H, m).

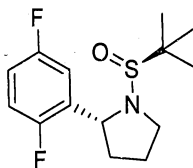
Bước B: (S,Z)-*N*-(4-clo-1-(2,5-diflophenyl)butyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Dung dịch chứa 4-clo-1-(2,5-diflophenyl)butan-1-on (16,4g, 75,0mmol), (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (13,6g, 113mmol) và tetraetoxytitan (25,7g, 113mmol) trong THF (150mL) được làm nóng ở nhiệt độ 75°C trong 48 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung EtOAc (50mL) và nước muối (50mL), thì hỗn hợp tạo thành được khuấy mạnh trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được lọc sạch và được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được rửa bằng nước hai lần, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 3:1 đến 2:1) để thu được (S,Z)-*N*-(4-clo-1-(2,5-diflophenyl)butyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (16,3g, 67%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,15 và 1,21 (9H, s và

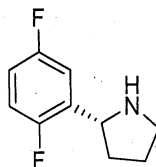
s), 1,86-2,12 (2H, m), 2,78-3,30 (2H, m), 3,60-3,76 (2H, m), 7,20-7,60 (3H, m).

Bước C: (R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin



Dung dịch chứa (S,Z)-N-(4-clo-1-(2,5-diflophenyl)butyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (16,3g, 50,7mmol) trong THF khô (203mL) được bổ sung supêhydrua (1M sol trong THF, 55,7mL, 55,7mmol) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, thì hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 6:1 đến 5:1 đến 4:1) để thu được (R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin (8,60g, 59%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,15 (9H, s), 1,75-1,80 (1H, m), 1,82-1,98 (2H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,95-3,01 (1H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 4,96 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,87-6,93 (1H, m), 6,95-7,06 (2H, m).

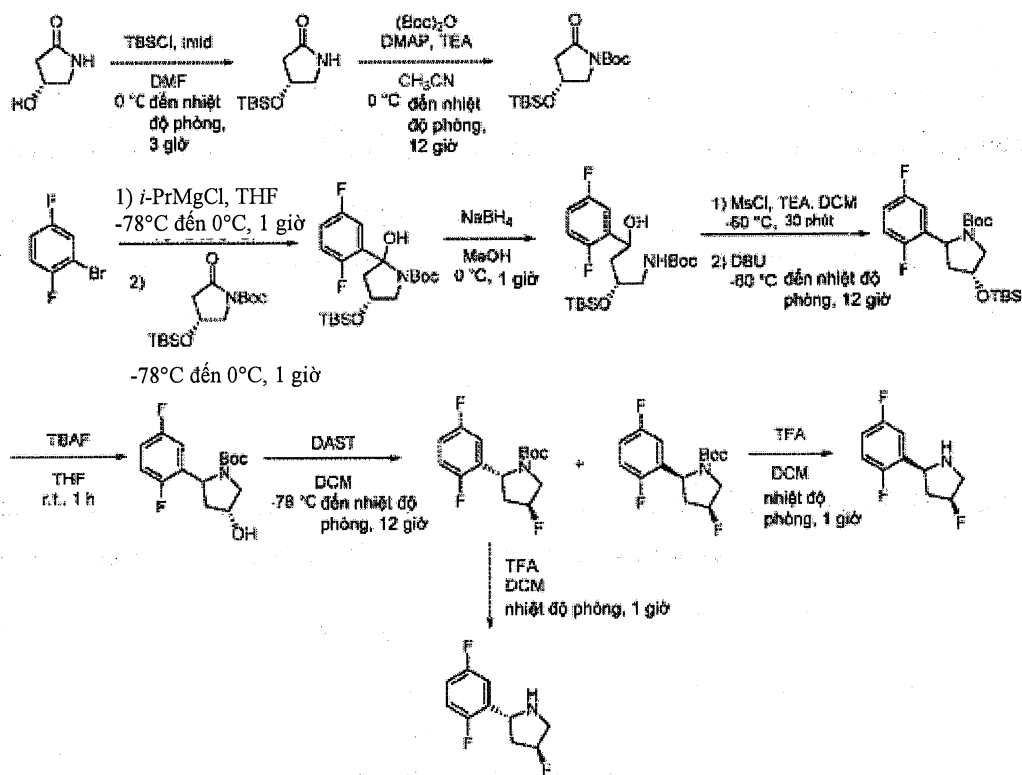
Bước D: (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin



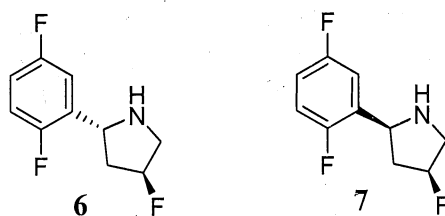
Dung dịch chứa (R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin (8,60g, 29,9mmol) trong MeOH (60mL) được bổ sung HCl (4M trong dioxan, 37,4mL, 150mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được hòa tan trong nước (100mL) và được rửa bằng EtOAc (100mL). Lớp nước đã tách được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1N (150mL), được chiết bằng DCM (100 mL x 3). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin (5,06g, 92%) dưới dạng dầu màu đỏ. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,56-1,65 (1H, m), 1,78-1,93

(3H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,01-3,08 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 4,39 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

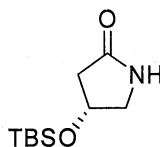
Ví dụ 6: Điều chế các hợp chất trung gian 6 và 7



Hợp chất trung gian 6: (2R,4S)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin (6) và hợp chất trung gian 7: (2S,4S)-2-(2,5-difluorophenyl)-4-fluoropyrrolidin (7)



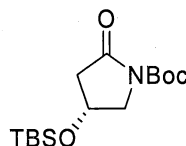
Bước A: (R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)pyrrolidin-2-on



Dung dịch chứa (R)-4-hydroxypyrrolidin-2-on (5,00g, 49,5mmol) trong DMF (24mL) được bổ sung TBSCl (7,83g, 51,9mmol) và imidazol (5,05g, 74,2mmol) ở nhiệt

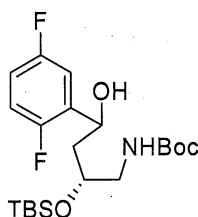
độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được rót vào nước đá. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được (R)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)pyrrolidin-2-on (9,64g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0,07 (6H, s), 0,89 (9H, s), 2,27 và 2,54 (2H, ABq, *J*_{AB} = 16,8 Hz), 3,24 và 3,59 (2H, ABq, *J*_{AB} = 9,8 Hz), 4,53-4,58 (1H, m), 6,25 (1H, s).

Bước B: (R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-oxopyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (R)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)pyrrolidin-2-on (9,64g, 44,8mmol) trong CH₃CN (90mL) được bổ sung TEA (7,49mL, 53,7mmol), DMAP (5,47g, 44,8mmol) và (*t*-Boc)₂O (12,5mL, 53,7mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1) để thu được (R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-oxopyrrolidin-1-carboxylat (13,4g, 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0,077 (3H, s), 0,082 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,47 và 2,71 (2H, ABq, *J*_{AB} = 17,4 Hz), 3,62 và 3,86 (2H, ABq, *J*_{AB} = 11,3 Hz), 4,37-4,41 (1H, m).

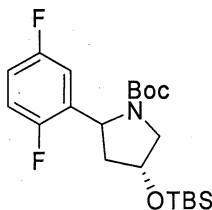
Bước C: tert-butyl (2R)-2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-(2,5-diflophenyl)-4-hydroxy-butylcarbammat



Dung dịch chứa 2-bromo-1,4-diflobenzen (3,97mL, 35,4mmol) trong THF khô (118mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 21,2mL, 42,5mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong

1 giờ ở nhiệt độ đó và sau đó lại được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Sau khi bổ sung dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-oxopyrrolidin-1-carboxylat (13,4g, 42,5mmol) trong THF khô (40mL) vào ở nhiệt độ -78°C , thì hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 0°C bằng cách khuấy trong 1 giờ. Sau khi bổ sung MeOH (118mL) vào sau đó là NaBH_4 (2,01g, 53,1mmol) ở nhiệt độ 0°C , thì hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 6:1) để thu được tert-butyl (2R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(2,5-diflophenyl)-4-hydroxybutylcarbammat (10,2g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 0,09-0,14 (6H, m), 0,91-0,93 (9H, m), 1,44 (9H, s), 1,73-1,93 (2H, m), 3,22-3,44 (2H, m), 3,66-3,83 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,81 (1H, s), 5,15-5,21 (1H, m), 6,87-6,97 (2H, m), 7,22-7,29 (1H, m).

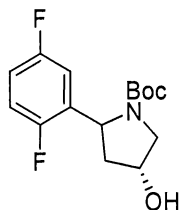
Bước D: (4R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (2R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(2,5-diflophenyl)-4-hydroxybutylcarbammat (10,0g, 23,2mmol) trong DCM (116mL) được bổ sung TEA (9,69mL, 69,5mmol) và MsCl (1,99mL, 25,5mmol) ở nhiệt độ -60°C . Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -60°C . Sau khi bổ sung DBU (5,24mL, 34,8mmol) ở nhiệt độ -60°C , thì hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi xử lý với nước, thì hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 8:1) để thu được (4R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 0,00-0,34 (6H, m), 0,86-1,08 (9H, m), 1,36-

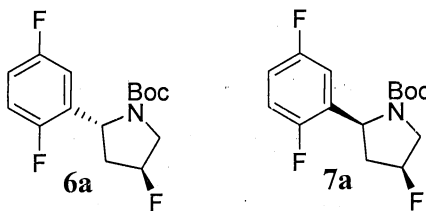
1,62 (9H, m), 2,04-2,67 (2H, m), 3,60-3,93 (2H, m), 4,50-4,55 (1H, m), 5,17-5,49 (1H, m), 6,98-7,33 (3H, m).

Bước E: (4R)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (4R)-tert-butyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (7,23g, 17,5mmol) trong THF (35,0mL) được bổ sung TBAF (1,0M trong THF, 22,7mL, 22,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1) để thu được (4R)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (3,81g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1,20-1,46 (9H, m), 1,94-2,13 (2H, m), 2,42-2,59 (1H, m), 3,56-3,81 (2H, m), 4,49-4,50 (1H, m), 5,06-5,30 (1H, m), 6,88-7,08 (3H, m).

Bước F: (2R,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrrolidin-1-carboxylat (6a) và (2S,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrrolidin-1-carboxylat (7a)



Dung dịch chứa (4R)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (1,00g, 3,34mmol) trong DCM (11mL) được bổ sung DAST (0,883mL, 6,68mmol) ở nhiệt độ -78°C . Sau khi được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C , hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi được làm nguội bằng cách bổ sung từ từ dung dịch NaHCO_3 bão hòa, thì hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lóp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 ,

được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1) để thu được (2R,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (6a) (383mg, 38%) và (2S,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (7a) (252mg, 25%) dưới dạng dầu không màu.

(Hóa học lập thể của mỗi chất đồng phân được đề xuất bằng cách so sánh với đối chứng (WO2012034095A1))

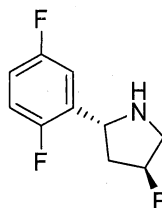
Đối với (2R,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (6a)

¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1,21-1,46 (9H, m), 1,94-2,10 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,98-4,14 (1H, m), 5,09-5,48 (2H, m), 6,92-7,01 (3H, m)

Đối với (2S,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (7a)

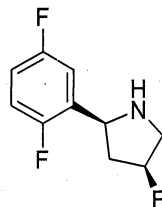
¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1,20-1,49 (9H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,48-2,60 (1H, m), 3,71-4,03 (1H, m), 5,19-5,33 (2H, m), 6,88-6,99 (3H, m).

Bước G: (2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin (6)



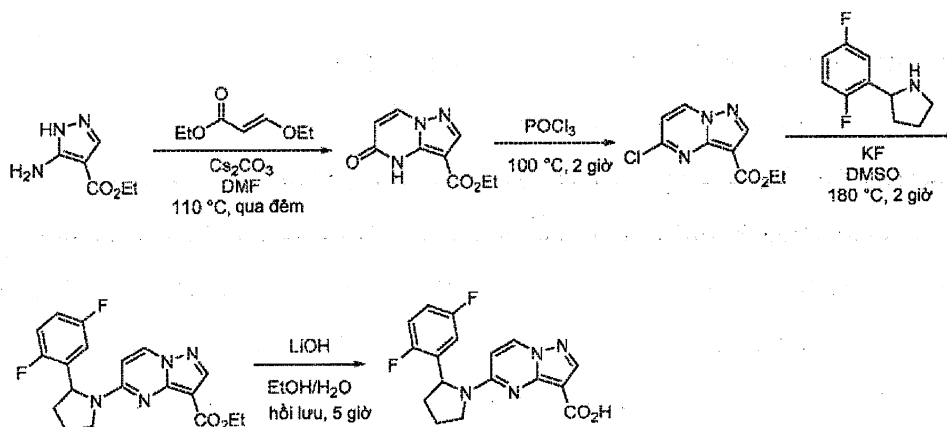
Dung dịch chứa (2R,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (383mg, 1,27mmol) trong DCM (2,5mL) được bổ sung TFA (1,96mL, 25,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được (2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin (100mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1,66-1,83 (1H, m), 1,91 (1H, s), 2,58-2,69 (1H, m), 3,16-3,40 (2H, m), 4,71-4,75 (1H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m).

Bước H: (2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin (7)

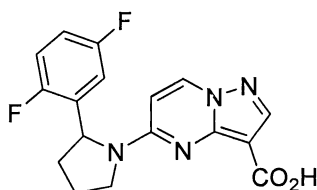


Dung dịch chứa (2S,4S)-tert-butyl 2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat (252mg, 0,836mmol) trong DCM (1,67mL) được bổ sung TFA (1,29mL, 16,7mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lỗ hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được (2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin (117mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1,90-2,05 (2H, m), 2,53-2,68 (1H, m), 2,98-3,11 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 4,42 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 5,28 (1H, dt, *J* = 52,4, 4,8 Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 6,93-7,00 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m).

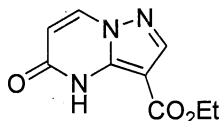
Ví dụ 7: Điều chế hợp chất trung gian 8



Hợp chất trung gian 8: axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

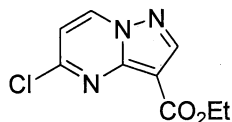


Bước A: etyl 5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



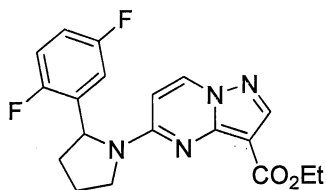
Hỗn hợp của ethyl-5-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (20,0g, 129mmol), (E)-ethyl 3-etoxyacrylat (22,4mL, 155mmol) và xesi cacbonat (63,0g, 193mmol) trong DMF (322mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ 0°C, thì hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước và EtOAc để thu được ethyl 5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (24,7g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,80 (2H, q, *J* = 6,8 Hz), 6,16 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,58 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 11,7 (1H, br. s).

Bước B: ethyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (24,7g, 119mmol) và POCl₃ (111mL, 1,19mol) được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc:DCM = 3:1:1 đến 2:1:1) để thu được ethyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (15,6g, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,42 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,42 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,64 (1H, s), 8,64 (1H, d, *J* = 7,2 Hz).

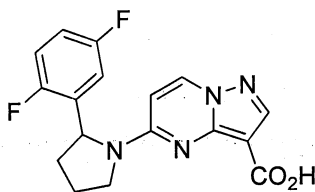
Bước C: ethyl 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl 5-clopyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,00g, 4,43mmol), 2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 2, 853mg, 4,65mmol) và KF

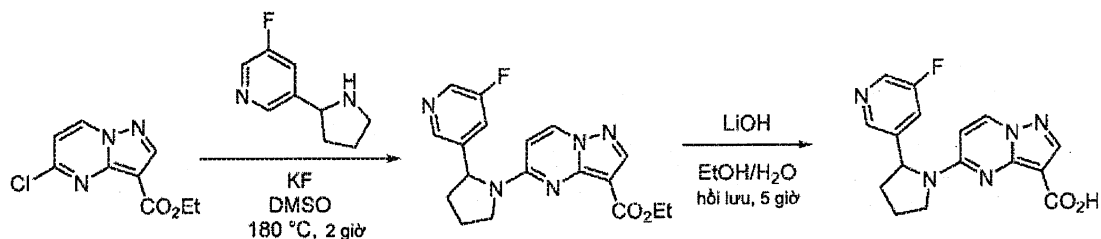
(1,28g, 22,1mmol) trong DMSO (14mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được ethyl 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,51g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,30-1,49 (3H, m), 1,98-2,18 (3H, m), 2,43-2,58 (1H, m), 3,95-4,20 (2H, m), 4,25-4,48 (2H, m), 5,18-5,23 (1H, m), 5,82-5,94 (1H, m), 6,68-6,80 (1H, m), 6,86-6,98 (1H, m), 7,00-7,12 (1H, m), 8,08-8,22 (1H, m), 8,29 (1H, s).

Bước D: axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

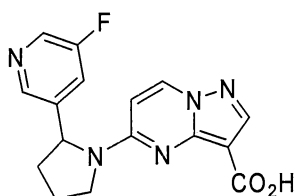


Dung dịch chứa ethyl 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,51g, 4,06mmol) trong EtOH (15mL) và nước (5,0mL) được bổ sung LiOH (291mg, 12,1mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (1,33g, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,12 (3H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 3,58-3,85 (1H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 5,31 và 5,53 (1H, s+s), 6,07 và 6,67 (1H, s+s), 6,90-7,42 (3H, m), 8,10-8,24 (1H, m), 8,58 và 8,71 (1H, s+s), 11,4 (1H, br. s).

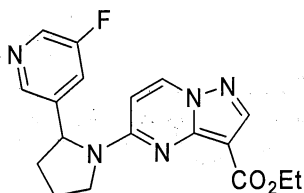
Ví dụ 8: Điều chế hợp chất trung gian 9



Hợp chất trung gian 9: axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

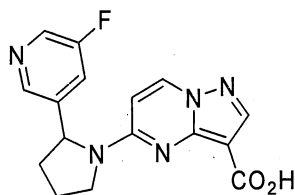


Bước A: etyl 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



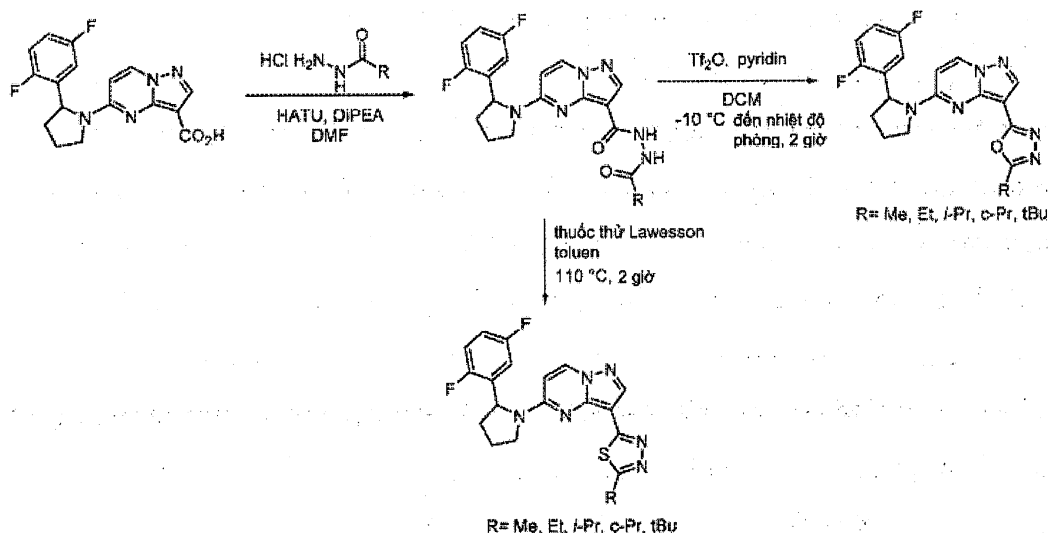
Hỗn hợp của etyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,05g, 4,65mmol), 2 3-flo-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (Chất trung gian 1, 812mg, 4,89mmol) và KF (1,35g, 23,3mmol) trong DMSO (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được etyl 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,53g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H -NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,22-1,48 (3H, m), 2,01-2,28 (3H, m), 2,24-2,61 (1H, m), 3,51-4,20 (2H, m), 4,21-4,40 (2H, m), 5,02 và 5,62 (1H, s+s), 5,90 và 6,31 (1H, s+s), 7,20-7,50 (1H, m), 8,10-8,45 (4H, m).

Bước B: axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

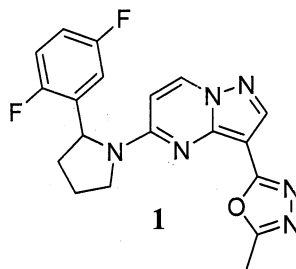


Dung dịch chứa etyl 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,53g, 4,31mmol) trong EtOH (32mL) và nước (10mL) được bổ sung LiOH (309mg, 12,9mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (1,23g, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,19-2,20 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,60-3,82 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 5,25-5,48 (1H, m), 6,12 và 6,65 (1H, s+s), 7,66-7,80 (1H, m), 8,10-8,26 (1H, m), 8,40-8,80 (3H, m), 11,6 (1H, br. s).

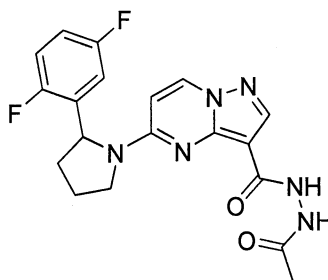
Điều chế các hợp chất hóa học 1-10



Ví dụ 9: Điều chế hợp chất hóa học 1: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol

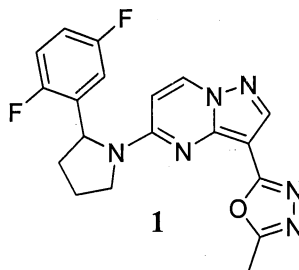


Bước A: N'-axetyl-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



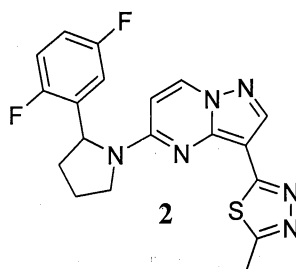
Dung dịch chứa axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 8, 100mg, 0,290mmol) trong DMF (2,0mL) được bổ sung axetohydrazit (43,0mg, 0,581mmol), DIPEA (0,152mL, 0,871mmol), HATU (166mg, 0,436mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc chỉ với DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được N'-axetyl-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (72,0mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,80-1,92 (2H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,66-3,78 (1H, m), 5,35-5,37 (1H, m), 6,26-6,27 và 6,69-6,71 (1H, m), 7,02-7,34 (3H, m), 8,14-8,28 (1H, m), 8,61-8,68 (1H, m), 8,82-8,93 (1H, m), 9,78 và 10,0 (1H, s+s). * Hai proton từ NHNH không quan sát được.

Bước B: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol.



Dung dịch chứa N'-axetyl-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (40,0mg, 0,100mmol) trong DCM (0,6mL) được bổ sung pyridin (0,0180mL, 0,220mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ -10°C, và sau đó triflic anhydrit (0,0350mL, 0,210mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi được làm nguội bằng nước, thì hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lốp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:7) để thu được 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (15,0mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,04-2,25 (3H, m), 2,43-2,56 (3H, m), 4,05-4,30 (2H, m), 5,20 và 5,70 (1H, s+s), 5,93 và 6,37 (1H, s+s), 6,74-6,83 (1H, m), 6,85-7,20 (2H, m), 7,52-7,54 và 7,67-7,71 (1H, m+m), 8,19-8,56 (2H, m). MS: 383,3 [MH⁺].

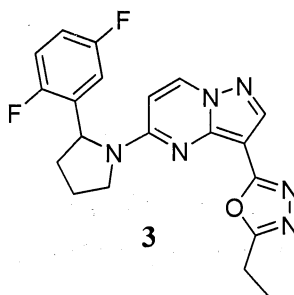
Ví dụ 10: Điều chế hợp chất hóa học 2: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol



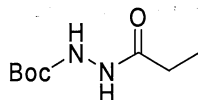
Dung dịch chứa N'-axetyl-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (63,0mg, 0,157mmol) trong toluen (3,0mL) được bổ sung thuốc thử Lawesson (70,0mg, 0,173mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lốp hữu cơ đã tách được làm khô trên

Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ DCM trên $\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$) để thu được 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol (63,0mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,04-2,30 (3H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,32-2,94 (2H, m), 3,60-4,40 (3H, m), 5,22 và 5,66 (1H, s+s), 5,91 và 6,39 (1H, s+s), 6,65-7,18 (3H, m), 8,20-8,37 (1H, m), 8,50-8,60 (1H, m). MS : 399,3 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 11: Điều chế hợp chất hóa học 3: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-etyl-1,3,4-oxadiazol

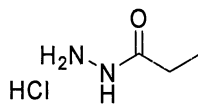


Bước A: tert-butyl 2-propionylhydrazincarboxylat



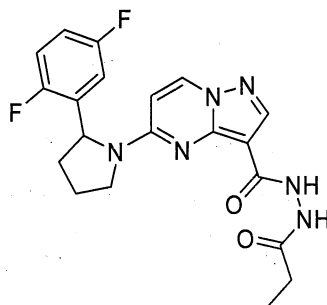
Dung dịch chứa tert-butyl hydrazincarboxylat (3,00g, 22,7mmol), TEA (6,33mL, 45,4mmol) trong DCM (51mL) được bổ sung dung dịch propionyl clorua (3,00mL, 34,0mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM, được rửa bằng dung dịch HCl 1N và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:1) để thu được tert-butyl 2-propionylhydrazincarboxylat (2,03g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,47 (9H, s), 2,26 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 6,66 (1H, br. s), 7,67 (1H, br. s).

Bước B: propionohydrazit hydroclorua



Dung dịch chứa tert-butyl 2-propionylhydrazincarboxylat (615mg, 3,27mmol) trong đioxan (11mL) được bổ sung HCl (4N trong đioxan, 6,53mL, 26,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được xử lý bằng ete. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được propionohydrazit hydroclorua (272mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,00 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,20 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 10,4 (3H, br. s), 11,0 (1H, br. s).

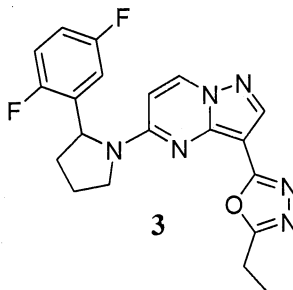
Bước C: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-propionylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit.



Dung dịch chứa axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 8, 200mg, 0,581mmol) trong DMF (4,0mL) được bổ sung propionohydrazit hydroclorua (145mg, 1,16mmol), DIPEA (0,406mL, 2,32mmol), HATU (331mg, 0,871mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-propionylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (177mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,04-2,28 (3H, m), 2,32-2,48 (2H, m), 2,48-2,51 (1H, m), 3,70-4,24 (2H, m), 5,22 (0,7H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,50-5,56 (0,3H, m), 5,92 (0,7H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,30-6,38 (0,3H, m), 6,72-7,09 (3H, m), 8,02-8,12 (0,3H, m), 8,16 (0,7H, d, $J = 7,2$ Hz),

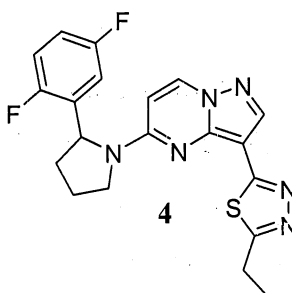
8,27-8,40 (1H, m), 9,13 (0,7H, d, $J = 6,8$ Hz), 9,44-9,52 (0,3H, m), 10,9 (1H, d, $J = 6,8$ Hz).

Bước D: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-ethyl-1,3,4-oxadiazol



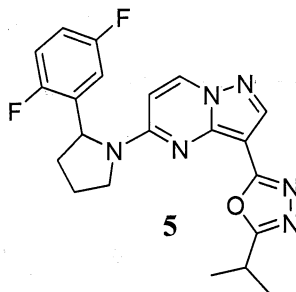
Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-propionylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,121mmol) trong DCM (1,0mL) được bổ sung pyridin (0,0220mL, 0,278mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ -10°C, và sau đó triflic anhydrit (0,0430mL, 0,253mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, thì hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lốp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:2 đến 1:3) để thu được 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-ethyl-1,3,4-oxadiazol (22,1mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,30-1,50 (3H, m), 2,00-2,18 (3H, m), 2,40-2,62 (1H, m), 2,80-3,04 (2H, m), 3,66-4,26 (2H, m), 5,21 và 5,74 (1H, s+s), 5,93 và 6,39 (1H, s+s), 6,72-7,6,80 (1H, m), 6,82-7,13 (2H, m), 8,10-8,40 (2H, m). MS: 397,3 [MH⁺].

Ví dụ 12: Điều chế hợp chất hóa học 4: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazol

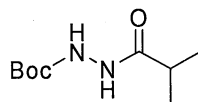


Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-propionylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,121mmol) trong toluen (2,5mL) được bổ sung thuốc thử Lawesson (54,0mg, 0,133mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ chỉ (DCM trên DCM:MeOH = 50:1) để thu được 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-etyl-1,3,4-thiadiazol (32,8mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,37-1,52 (3H, m), 2,00-2,21 (3H, m), 2,42-2,64 (1H, m), 3,31-3,22 (2H, m), 3,36-4,20 (2H, m), 5,21 và 5,69 (1H, s+s), 5,90 và 6,26 (1H, s+s), 6,65-6,70 (1H, m), 6,88-7,05 (2H, m), 8,20-8,38 (1H, m), 8,52-8,63 (1H, m). MS: 413,3 [MH⁺].

Ví dụ 13: Điều chế hợp chất hóa học 5: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol



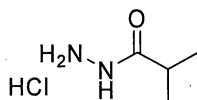
Bước A: tert-butyl 2-isobutyrylhydrazincarboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl hydrazincarboxylat (10,0g, 76,0mmol), TEA (21,1mL, 151mmol) trong DCM (170mL) được bổ sung dung dịch chứa isobutyryl clorua (12,1g, 113mmol) trong DCM (34mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM, được rửa bằng dung dịch HCl 1N và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc= 2:1 đến 1:1) để thu được tert-butyl 2-isobutyrylhydrazincarboxylat (14,0g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR

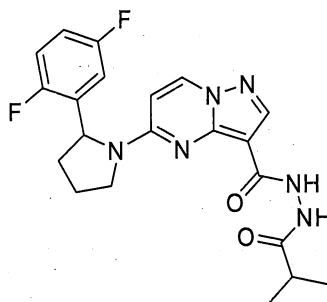
(CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,47 (9H, s), 2,41-2,47 (1H, m), 6,63 (1H, br. s), 7,57 (1H, br. s).

Bước B: isobutyrohydrazit hydroclorua



Dung dịch chứa tert-butyl 2-isobutyrylhydrazincarboxylat (14,0g, 69,2mmol) trong dioxan (230mL) được bổ sung HCl (4N trong dioxan, 104mL, 415mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được xử lý bằng ete. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được isobutyrohydrazit hydroclorua (8,78g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,06 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 10,4 (3H, br. s), 11,1 (1H, br. s).

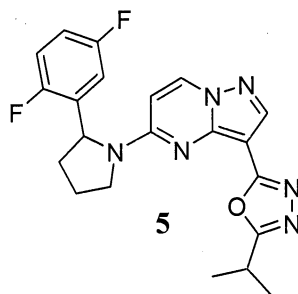
Bước C: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 8, 200mg, 0,581mmol) trong DMF (4,0mL) được bổ sung isobutyrohydrazit hydroclorua (161mg, 1,16mmol), DIPEA (0,406mL, 2,32mmol), HATU (331mg, 0,871mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (186mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz):

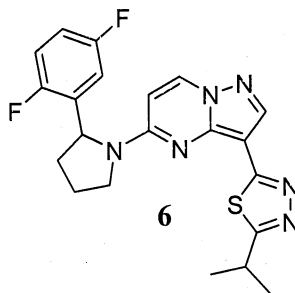
δ 1,28 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,52-2,19 (3H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 3,71-4,25 (2H, m), 5,22 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,58-5,62 (0,3H, m), 5,92 (0,7H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,30-6,38 (0,3H, m), 6,72-7,09 (3H, m), 8,02-8,12 (0,3H, m), 8,19 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,28-8,37 (1H, m), 9,02 (0,7H, d, $J = 6,0$ Hz), 9,52-9,60 (0,3H, m), 10,9 (1H, d, $J = 7,2$ Hz).

Bước D: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol.



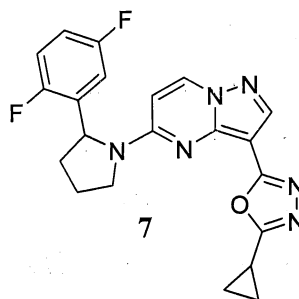
Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (70,0mg, 0,163mmol) trong DCM (1,0mL) được bổ sung pyridin (0,0300mL, 0,376mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C, và sau đó triflic anhydrit (0,0580mL, 0,343mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, thì hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:2 đến 1:3) để thu được 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol (39,0mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,28-1,52 (6H, m), 2,00-2,21 (2H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,50-4,18 (3H, m), 5,22 và 5,80 (1H, s+s), 5,91 và 6,39 (1H, s+s), 6,69-6,80 (1H, m), 6,85-7,12 (2H, m), 8,12-8,42 (2H, m). MS: 411,3 [MH⁺].

Ví dụ 14: Điều chế hợp chất hóa học 6: 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol

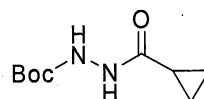


Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (100mg, 0,233mmol) trong toluen (4,6mL) được bổ sung thuốc thử Lawesson (104mg, 0,23mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lóp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:2 trên chỉ EtOAc) để thu được 2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol (61,0mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,38-1,58 (6H, m), 2,01-2,28 (3H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 3,42-3,75 (2H, m), 3,85-4,20 (2H, m), 5,22 và 5,72 (1H, s+s), 5,90 và 6,38 (1H, s+s), 6,62-6,80 (1H, m), 6,81-7,02 (2H, m), 8,20-8,37 (1H, m), 8,50-8,61 (1H, m). MS: 427,3 [MH⁺]

Ví dụ 15: Điều chế hợp chất hóa học 7: 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



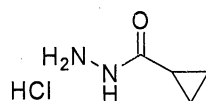
Bước A: tert-butyl 2-(xyclopropanecarbonyl)hydrazincarboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl hydrazincarboxylat (3,00g, 22,7mmol), TEA (6,33mL,

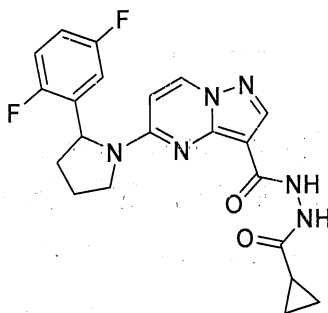
45,4mmol) trong DCM (51mL) được bổ sung dung dịch chứa xyclopropancarbonyl clorua (3,10mL, 34,0mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM, được rửa bằng dung dịch HCl 1N và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:1) để thu được tert-butyl 2-(xyclopropancarbonyl)hydrazincarboxylat (2,16g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,81-0,84 (2H, m), 1,02-1,04 (2H, m), 1,45-1,52 (10H, m), 6,65 (1H, br. s), 7,95 (1H, br. s).

Bước B: xyclopropancarbohydrazit hydroclorua



Dung dịch chứa tert-butyl 2-(xyclopropancarbonyl)hydrazincarboxylat (2,16g, 10,8mmol) trong đioxan (36mL) được bổ sung HCl (4N trong đioxan, 6,53mL, 26,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được xử lý bằng ete. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được xyclopropancarbohydrazit hydroclorua (1,38g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 0,77-0,88 (4H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 10,5 (3H, br. s), 11,3 (1H, br. s).

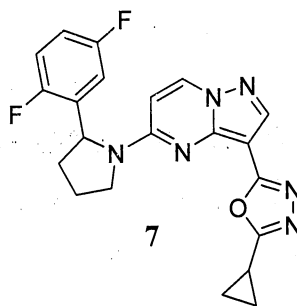
Bước C: N'-(xyclopropancarbonyl)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit.



Dung dịch chứa axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 8, 200mg, 0,581mmol) trong DMF (4,0mL)

được bổ sung xyclopropanecarbohydrazit hydroclorua (159mg, 1,16mmol), DIPEA (0,406mL, 2,32mmol), và HATU (331mg, 0,871mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 100:1 đến 20:1) để thu được N'-(xyclopropanecarbonyl)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (215mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0,84-0,90 (2H, m), 1,09-0,15 (2H, m), 2,00-2,25 (3H, m), 2,48-2,61 (1H, m), 3,71-4,17 (3H, m), 5,22 (0,7H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,50-5,58 (0,3H, m), 5,91 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,30-6,38 (0,3H, m), 6,71-7,09 (2H, m), 8,18 (0,7H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,52-8,62 (0,3H, m), 8,25-8,37 (2H, m), 9,04-9,46 (1H, m), 10,65-10,75 (1H, m).

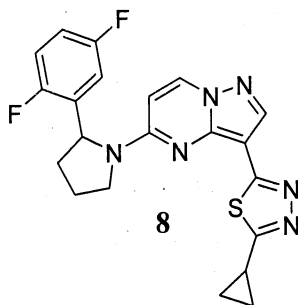
Bước D: 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch chứa N'-(xyclopropanecarbonyl)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (100mg, 0,235mmol) trong DCM (1,5mL) được bổ sung pyridin (0,0440mL, 0,539mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C , và sau đó triflic anhydrit (0,0830mL, 0,492mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lốp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:7) để thu được 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (49,0mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,00-1,18 (4H, m), 2,01-2,18 (4H, m), 2,32-2,61 (1H, m), 3,61-4,20 (2H,

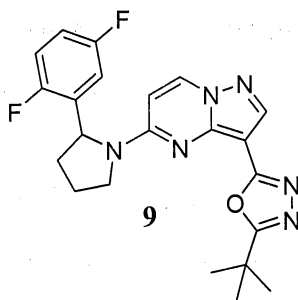
m), 5,20 và 5,77 (1H, s+s), 5,92 và 6,39 (1H, s+s), 6,70-6,80 (1H, m), 6,82-7,12 (2H, m), 8,12-8,37 (2H, m). MS: 409,3 [MH⁺].

Ví dụ 16: Điều chế hợp chất hóa học 8: 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol.

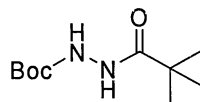


Dung dịch chứa N'-(xyclopropancarbonyl)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (80,0mg, 0,188mmol) trong toluen (3,5mL) được bổ sung thuốc thử Lawesson (76,0mg, 0,188mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 10:1) để thu được 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (23,0mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,88-0,95 (2H, m), 1,10-1,30 (2H, m), 2,01-2,25 (3H, m), 2,40-2,61 (2H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,82-4,10 (1H, m), 5,21 và 5,68 (1H, s+s), 5,90 và 6,37 (1H, s+s), 6,62-6,80 (1H, m), 6,83-7,02 (1H, m), 7,04-7,12 (1H, m), 8,15-8,42 (1H, m), 8,50-8,61 (1H, m). MS: 425,3 [MH⁺].

Ví dụ 17: Điều chế hợp chất hóa học 9: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

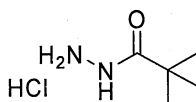


Bước A: tert-butyl 2-pivaloylhydrazincarboxylat



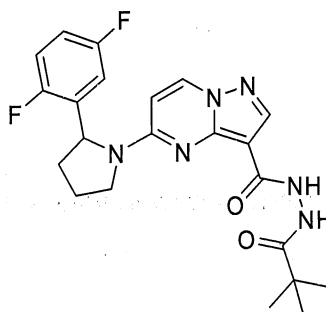
Dung dịch chứa tert-butyl hydrazincarboxylat (5,00g, 37,8mmol), TEA (10,6mL, 76,0mmol) trong DCM (85mL) được bổ sung dung dịch chứa pivaloyl clorua (6,98mL, 56,7mmol) trong DCM (85mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM, được rửa bằng dung dịch HCl 1N và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được tert-butyl 2-pivaloylhydrazincarboxylat (7,65g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,25 (9H, s), 1,47 (9H, s), 6,48 (1H, br. s), 7,39 (1H, br. s).

Bước B: pivalohydrazit hydroclorua



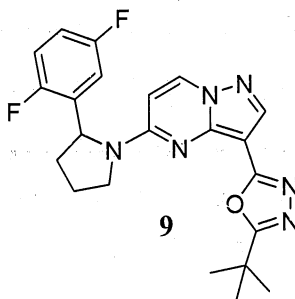
Dung dịch chứa tert-butyl 2-pivaloylhydrazincarboxylat (7,65g, 35,4mmol) trong đioxan (118mL) được bổ sung HCl (4 N trong đioxan, 70mL, 283mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được xử lý bằng ete. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được pivalohydrazit hydroclorua (5,06g, 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,17 (9H, s), 10,3 (3H, br. s), 10,8 (1H, br. s).

Bước C: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 8, 441mg, 1,28mmol) trong DMF (8,5mL) được bổ sung pivalohydrazit hydroclorua (391mg, 2,56mmol), DIPEA (0,895mL, 5,12mmol), HATU (730mg, 1,92mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được rót vào nước và được khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (454mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,19 (9H, s), 1,81-2,15 (3H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 5,36-5,42 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,95-7,11 (3H, m), 8,23 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,53 (1H, s).

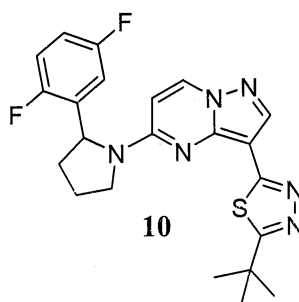
Bước D: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (651mg, 1,47mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung pyridin (0,274mL, 3,38mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C , và sau đó triflic anhydrit (0,522mL, 3,09mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -10°C trong 1 giờ và sau đó ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:4) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (402mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,27 và 1,44 (9H, s+s), 1,82-2,18 (3H, m), 2,32-2,44 (1H, m), 3,54-3,90 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 5,32-5,38 (0,3H, m),

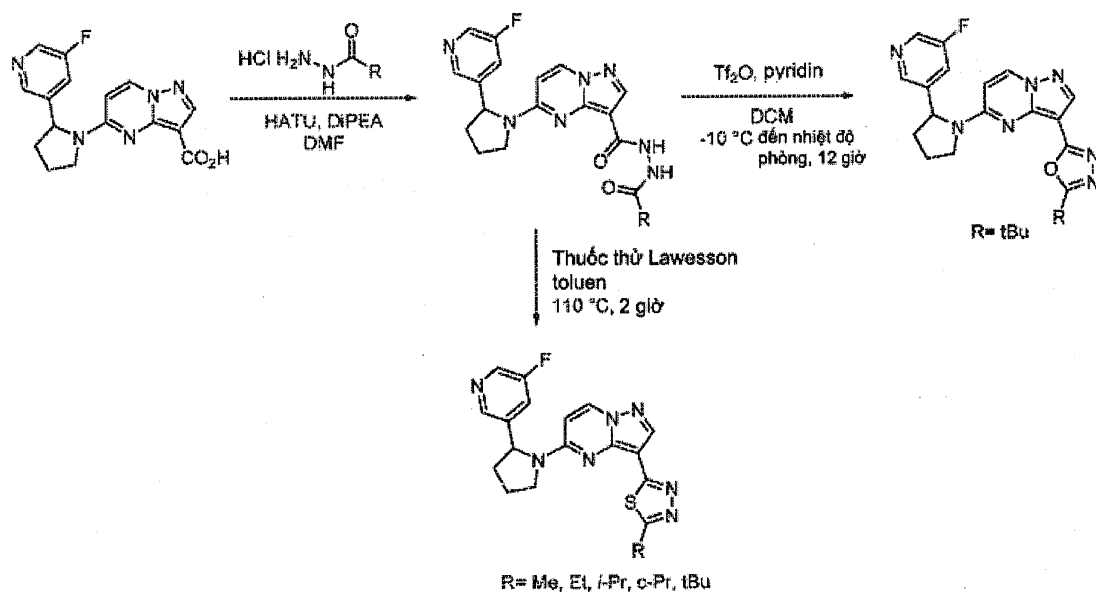
5,67 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,06-6,12 (0,3H, m), 6,71 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,88-7,38 (3H, m), 8,32-8,42 (1H, m), 8,58-8,65 (0,3H, m), 8,84 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz). MS: 425,3 $[MH^+]$.

Ví dụ 18: Điều chế hợp chất hóa học 10: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol

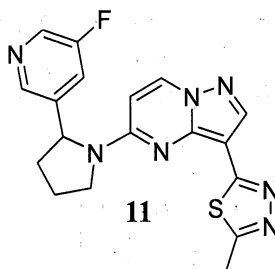


Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,113mmol) trong diglyme (2,2mL) được bổ sung P_4S_{10} (100mg, 0,226mmol) và Na_2CO_3 (48,0mg, 0,452mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $90^\circ C$ trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 10:1) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (30,0mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 441,4 $[MH^+]$.

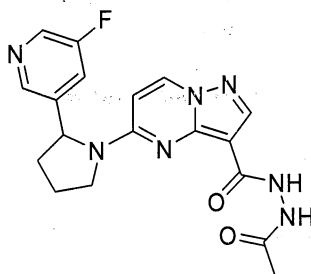
Điều chế các hợp chất hóa học 11-15



Ví dụ 19: Điều chế hợp chất hóa học 11: 2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol



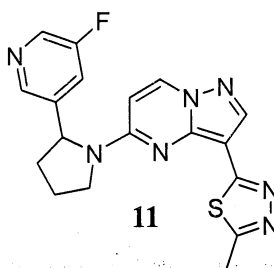
Bước A: N'-axetyl-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 9, 200mg, 0,611mmol) trong DMF (4,0mL) được bổ sung axetohydrazit (91,0mg, 1,22mmol), DIPEA (0,320mL, 283mmol), và HATU (349mg, 0,917mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong

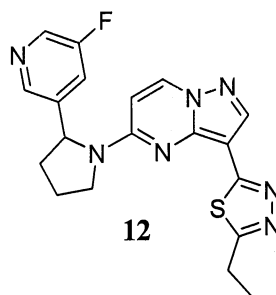
30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được N'-axetyl-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (168mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,15 (5H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 3,68-4,30 (2H, m), 5,06 và 5,30 (1H, s+s), 5,68 và 6,39 (1H, s+s), 7,10-7,40 (1H, m), 8,20-9,04 (4H, m), 9,84 và 10,8 (1H, s+s). * Hai proton từ NHNH không quan sát được.

Bước B: 2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol

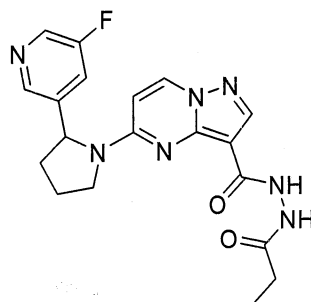


Dung dịch chứa N'-axetyl-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,130mmol) trong diglyme (2,6mL) được bổ sung P_4S_{10} (116mg, 0,261mmol) và Na_2CO_3 (55,0mg, 0,522mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 đến 10:1) để thu được 2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol (36,0mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,30 (3H, m), 2,50-2,80 (4H, m), 3,62-4,12 (2H, m), 5,01 và 5,49 (1H, s+s), 5,90 và 6,68 (1H, s+s), 7,20-7,26 (1H, m), 8,29-8,62 (4H, m). MS: 382,3 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 20: Điều chế hợp chất hóa học 12: 2-etyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol

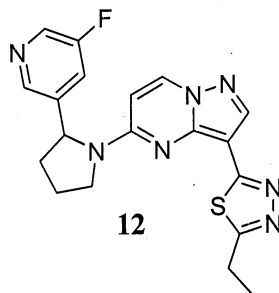


Bước A: N'-axetyl-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



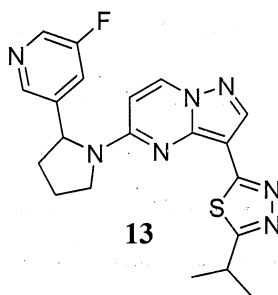
Dung dịch chứa axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 9, 200mg, 0,611mmol) trong DMF (4,0mL) được bổ sung propionohydrazit hydroclorua (152mg, 1,22mmol), DIPEA (0,320mL, 283mmol) và HATU (349mg, 0,917mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được N'-axetyl-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (168mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,00-2,28 (3H, m), 2,32-2,45 (3H, m), 2,50-2,67 (1H, m), 3,73-4,26 (2H, m), 5,07 và 5,72 (1H, s+s), 5,71 và 5,90 (1H, s+s), 7,21-7,40 (1H, m), 8,19-9,04 (4H, m), 9,96 và 10,84 (1H, s+s).

Bước B: 2-etyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol

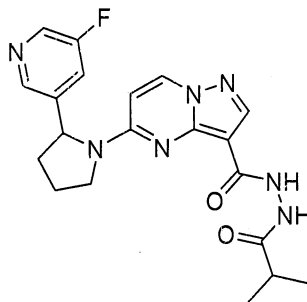


Dung dịch chứa 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-propionylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,126mmol) trong diglyme (2,6mL) được bổ sung P₄S₁₀ (112mg, 0,252mmol) và Na₂CO₃ (53,0mg, 0,503mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (EtOAc:MeOH = 50:1 đến 10:1) để thu được 2-etyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (36,0mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,40-1,52 (3H, m), 2,00-2,23 (3H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 5,08 và 5,52 (1H, s+s), 5,88 và 6,38 (1H, s+s), 7,24-7,26 (1H, m), 8,30-8,60 (4H, m). MS: 396,3 [MH⁺].

Ví dụ 21: Điều chế hợp chất hóa học 13: 2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol

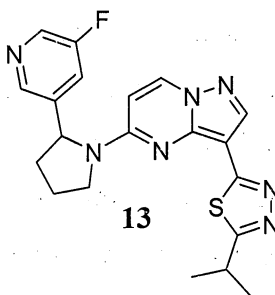


Bước A: 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 9, 200mg, 0,611mmol) trong DMF (4,0mL) được bổ sung isobutyrohydrazit hydroclorua (161mg, 1,22mmol), DIPEA (0,427mL, 2,44mmol) và HATU (349mg, 0,917mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (208mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,26-1,39 (6H, m), 2,00-2,26 (3H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 3,70-4,26 (2H, m), 5,06 và 5,32 (1H, s+s), 5,76 (0,3H, s), 6,39 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,26-7,52 (1H, m), 8,24-8,90 (5H, m), 10,06 và 10,85 (1H, s+s).

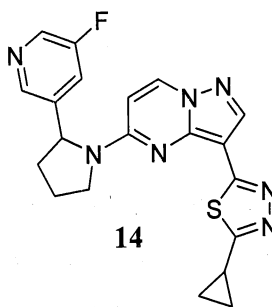
Bước B: 2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol



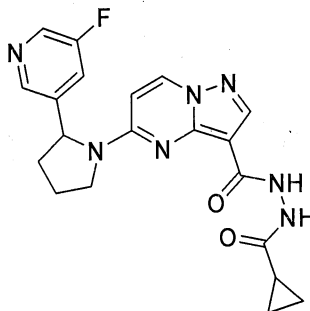
Dung dịch chứa 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,122mmol) trong diglyme (2,6mL) được bổ sung P_4S_{10} (108mg, 0,243mmol) và Na_2CO_3 (52,0mg, 0,486mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường

chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (EtOAc:MeOH = 100:1 đến 20:1) để thu được 2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol (37,0mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,35-1,70 (7H, m), 2,00-2,28 (3H, m), 2,52-2,67 (1H, m), 3,38-3,57 (1H, m), 3,61-3,80 (1H, m), 3,87-4,17 (1H, m), 5,08 và 5,51 (1H, s+s), 5,84 và 6,38 (1H, s+s), 7,22-7,26 (1H, m), 8,29-8,40 (1H, m), 8,42 (1H,s), 8,55 (1H, s). MS: 410,3 [MH⁺].

Ví dụ 22: Điều chế hợp chất hóa học 14: 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol



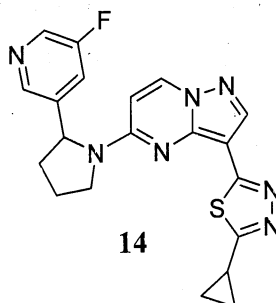
Bước A: N'-(xyclopropancarbonyl)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 9, 200mg, 0,611mmol) trong DMF (4,0mL) được bổ sung xyclopropancarbonylhydrazit hydroclorua (167mg, 1,22mmol), DIPEA (0,427mL, 2,44mmol) và HATU (349mg, 0,917mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được N'-(xyclopropancarbonyl)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (196mg,

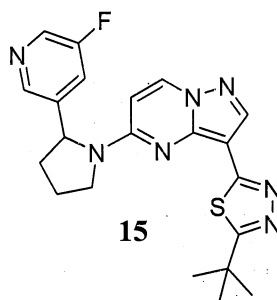
78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0,80-0,98 (2H, m), 1,15-1,28 (2H, m), 1,50-1,55 (1H, m), 1,97-2,27 (3H, m), 2,47-2,61 (1H, m), 3,60-4,30 (2H, m), 5,06 và 5,66 (1H, s+s), 5,88 và 6,39 (1H, s+s), 7,02-7,33 (1H, m), 8,24-8,36 (4H, m), 8,74 và 9,21 (1H, s+s), 9,94 và 10,71 (1H, s+s).

Bước B: 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol

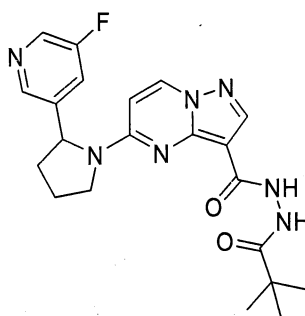


Dung dịch chứa N'-(xyclopropanecarbonyl)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (50,0mg, 0,122mmol) trong diglyme (2,6mL) được bổ sung P_4S_{10} (109mg, 0,244mmol) và Na_2CO_3 (52,0mg, 0,488mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 đến 20:1) để thu được 2-xyclopropyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (33,0mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0,94-1,17 (2H, m), 1,17-1,31 (2H, m), 2,04-2,28 (3H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,52-2,68 (1H, m), 3,50-4,17 (3H, m), 5,07 và 5,58 (1H, s+s), 5,90 và 6,37 (1H, s+s), 7,22 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,30-8,40 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,48-8,56 (1H, m). MS: 408,3 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 23: Điều chế hợp chất hóa học 15: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol

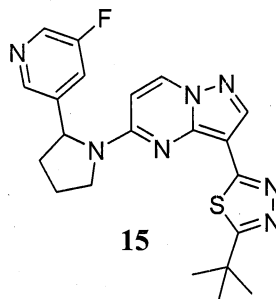


Bước A: 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



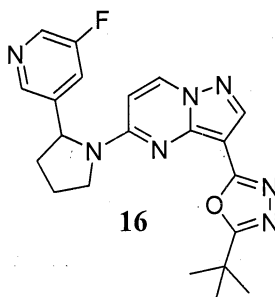
Dung dịch chứa axit 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 9, 316mg, 0,965mmol) trong DMF (6,4mL) được bổ sung pivalohydrazit hydroclorua (442mg, 290mmol), DIPEA (0,674mL, 3,86mmol) và HATU (551mg, 1,45mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (362mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,20 (9H, s), 1,80-2,10 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,62-3,82 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,36 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,17 (0,3H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,71 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (0,3H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,13 và 8,22 (1H, s+s), 8,28 và 8,43 (1H, s+s), 8,36 và 8,50 (1H, s+s), 8,64 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,83 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,79 (1H, s), 9,55 và 9,80 (1H, s+s).

Bước B: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol



Dung dịch chứa 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (100mg, 0,235mmol) trong diglyme (4,7mL) được bổ sung P_4S_{10} (209mg, 0,470mmol) và Na_2CO_3 (100mg, 0,940mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $90^\circ C$ trong 4 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc:MeOH = 20:1) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (34,0mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H -NMR ($DMSO-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,42 và 1,48 (9H, s+s), 1,90-2,07 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,69 (1H, q, $J = 8,8$ Hz), 4,00-4,18 (1H, m), 5,35 (0,2H, s), 5,46 (0,8 H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,18 (0,2H, s), 6,71 (0,8 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 8,38-8,40 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,83 (1H, d, $J = 7,6$ Hz). MS: 424,4 $[MH^+]$.

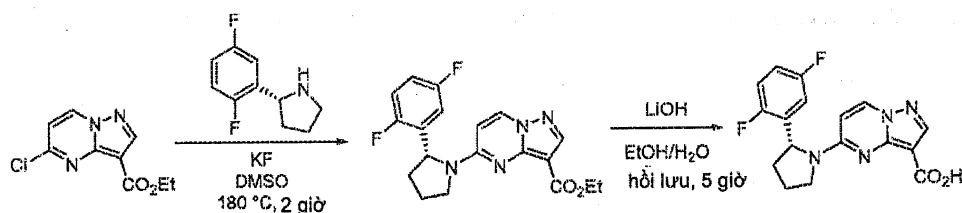
Ví dụ 24: Điều chế hợp chất hóa học 16: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



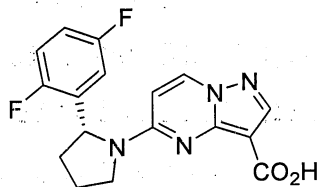
Hỗn hợp của 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (60,0mg, 0,141mmol) và $POCl_3$ (0,394mL, 4,23mmol) được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân

không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 50:1 đến 30:1) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (38,0mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,27 và 1,44 (9H, s+s), 1,89-2,21 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,61-3,88 (1H, m), 3,93-4,11 (1H, m), 5,32 (0,3H, s), 5,55 (0,7 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,18 (0,3H, s), 6,70 (0,7 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,34-8,45 (3H, m), 8,64-8,83 (1H, m). MS: 408,4 [MH⁺].

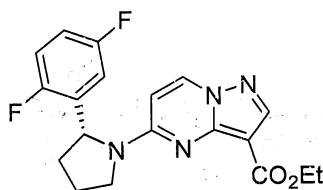
Ví dụ 25: Điều chế hợp chất trung gian 10



Hợp chất trung gian 10: axit (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic



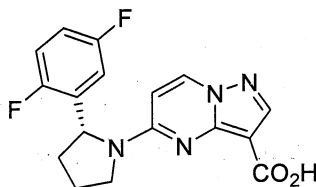
Bước A: Etyl (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của etyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (1,30g, 5,76mmol), (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 5, 1,13g, 6,6mmol) và KF (1,67g, 28,8mmol) trong DMSO (19mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được etyl (R)-5-(2-(2,5-

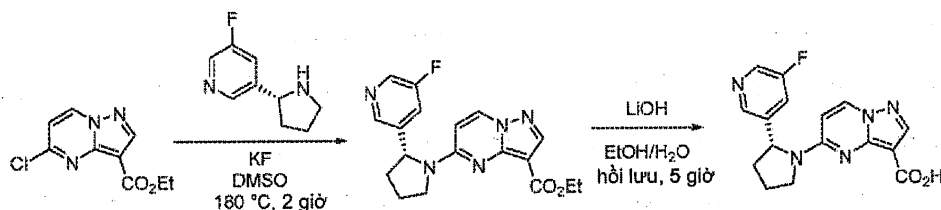
diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (2,11g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 372,90 [MH⁺]

Bước B: axit (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

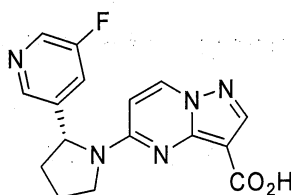


Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (2,11g, 5,68mmol) trong EtOH (42mL) và nước (14mL) được bổ sung LiOH (408mg, 17,0mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (1,92g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,04 (3H, m), 2,33-2,60 (1H, br. s), 3,64 (0,5H, br. s), 3,77 (0,5H, br. s), 4,00 (1H, br. s), 5,32 (0,5H, s), 5,53 (0,5H, s), 6,07 (0,5H, s), 6,67 (0,5H, s), 6,99-7,33 (3H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 8,59 và 8,77 (1H, s+s), 11,45 (1H, s).

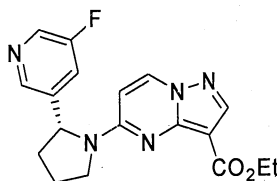
Ví dụ 26: Điều chế hợp chất trung gian 11



Hợp chất trung gian 11: axit (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

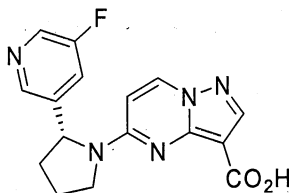


Bước A: (R)-ethyl 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (5,70g, 25,3mmol), (R)-3-flo-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (Chất trung gian 4, 4,37g, 26,3mmol) và KF (7,34g, 126mmol) trong DMSO (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:4) để thu được (R)-ethyl 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (6,42g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz: δ 1,17-1,30 (3H, m), 1,91-2,09 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 3,94-4,08 (1H, m), 4,09-4,29 (2H, m), 5,24-5,34 (0,3H, m), 5,35-5,48 (0,7H, m), 6,10-6,19 (0,3H, m), 6,65-6,71 (0,7H, m), 7,60-7,74 (1H, m), 8,12-8,24 (1H, m), 8,36-8,54 (2H, m), 8,55-8,65 (0,3H, m), 8,70-8,81 (0,7H, m).

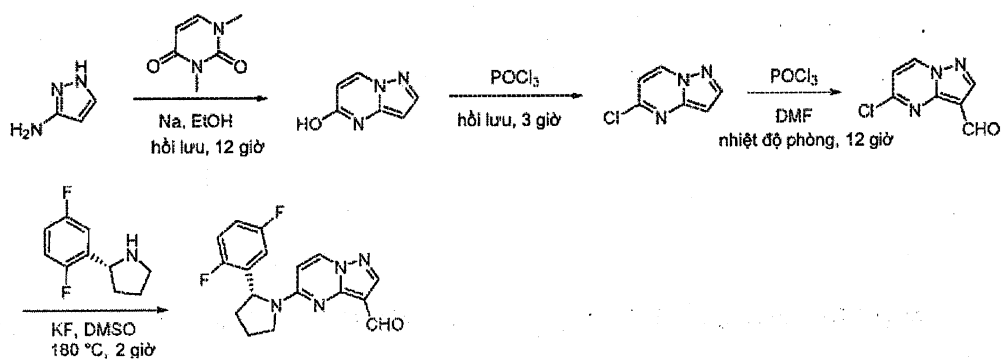
Bước B: axit (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic



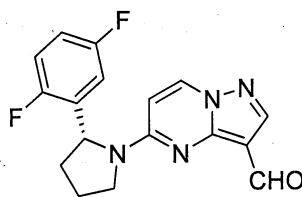
Dung dịch chứa (R)-ethyl 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (6,56g, 18,4mmol) trong EtOH (70mL) và nước (23mL) được bổ sung LiOH (1,33g, 55,4mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối,

được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (5,80g, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,89-2,20 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 5,24-5,48 (1H, m), 6,12 và 6,63 (1H, s+s), 7,56-7,78 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,32-8,78 (3H, m), 11,54 (1H, s).

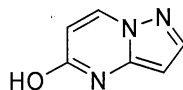
Ví dụ 27: Điều chế hợp chất trung gian 12



Hợp chất trung gian 12: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



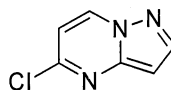
Bước A: pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ol



Dung dịch chứa natri kim loại (11,1g, 481mmol) trong EtOH (344mL) được bổ sung 1H-pyrazol-3-amin (20,0g, 241mmol) và 1,3-dimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (35,4g, 253mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua đêm và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng cold EtOH và được làm khô trong môi trường chân không để thu được pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ol (36,0g, >99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 5,35 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 5,63 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 7,2$ Hz). * một proton từ OH không quan

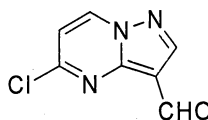
sát được.

Bước B: 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin



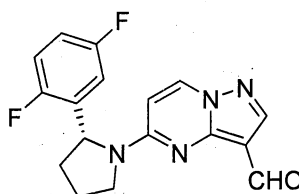
Hỗn hợp của pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-ol (32,0g, 237mmol) và POCl_3 (177mL, 1,89mol) được hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 , được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 20:1) để thu được 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin (14,1g, 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 6,73 (1H, dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,19 (1H, dd, $J = 7,2, 0,8$ Hz).

Bước C: 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



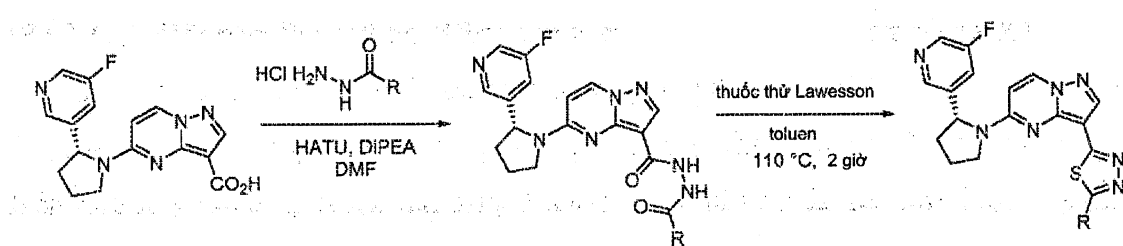
Dung dịch chứa 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin (14,1g, 92,0mmol) trong DMF (184mL) được bổ sung POCl_3 (21,4mL, 230mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được làm nguội bằng nước đá. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1N. Chất rắn kết tủa màu vàng được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (15,1g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 7,50 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,76 (1H, s), 9,40 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 10,09 (1H, s).

Bước D: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt

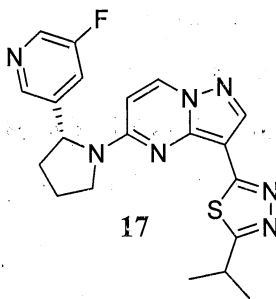


Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (4,70g, 25,9mmol), (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 5, 5,07g, 27,7mmol) và KF (7,52g, 129mmol) trong DMSO (86mL) được làm nóng ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ mình EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (8,50g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 và 10,11 (1H, s+s).

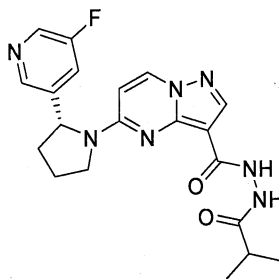
Ví dụ 28: Điều chế hợp chất hóa học 17



Hợp chất hóa học 17: (R)-2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol

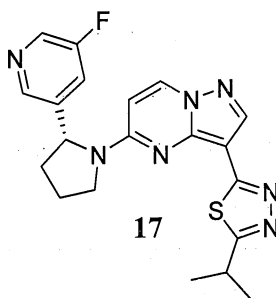


Bước A: (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 11, 5,65g, 17,3mmol) trong DMF (115mL) được bổ sung isobutyrohydrazit hydroclorua (4,78g, 34,5mmol), DIPEA (12,1mL, 69,0mmol) và HATU (13,1mg, 34,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc:MeOH = 20:1) để thu được (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (6,14g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,03-1,42 (6H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 3,66-3,81 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 5,36 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,43 (0,7H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,17 (0,3H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,71 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,53 (0,7H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,65 (0,3H, d, $J = 10,0$ Hz), 8,14 và 8,23 (1H, s+s), 8,29 và 8,43 (1H, s+s), 8,36 và 8,50 (1H, s+s), 8,64 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,83 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,08 (0,7H, d, $J = 2,8$ Hz), 9,92 (0,3H, s), 10,10 (0,7H, d, $J = 3,6$ Hz), 10,44 (0,3H, s).
* Hai proton từ NHNH không quan sát được.

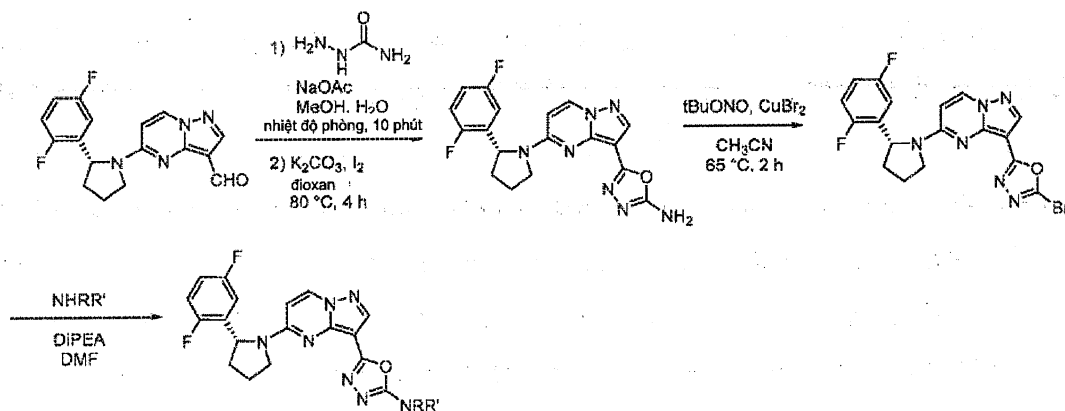
Bước B: (R)-2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol



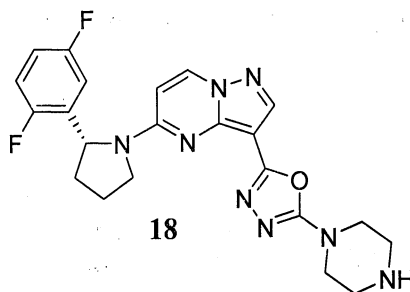
Dung dịch chứa (R)-5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-isobutyrylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (5,20g, 12,6mmol) trong THF

(250mL) được bổ sung thuốc thử Lawesson (10,2g, 25,3mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1) để thu được (R)-2-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol (1,88g, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,34-1,38 (6H, m), 1,87-2,10 (3H, m), 3,35-3,85 (1H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 5,35 (0,2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,44 (0,8H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,17 (0,2H, s), 6,71 (0,8H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,35-8,44 (2H, m), 8,45-5,57 (2H, m), 8,64 (0,2H, s), 8,83 (0,8H, d, $J = 8,0$ Hz). MS: 410,4 $[\text{MH}^+]$.

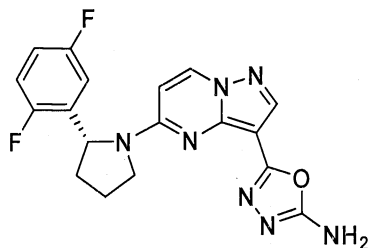
Ví dụ 29: Điều chế hợp chất hóa học 18



Hợp chất hóa học 18: (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol

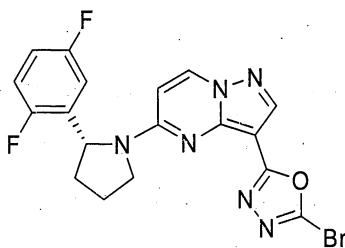


Bước A: (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-amin



Dung dịch chứa hydrazincarboxamit hydroclorua (85,0mg, 0,761mmol) và natri axetat (62,0mg, 0,761mmol) trong nước (1,5mL) được bổ sung dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (Chất trung gian 12, 250mg, 0,761mmol) trong MeOH (1,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và cô trong môi trường chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong đioxan (7,7mL). Sau khi bổ sung K_2CO_3 (316mg, 2,28mmol) sau đó là iot (232mg, 0,914mmol), thì hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong 4 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm nguội bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ 5%. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM/MeOH (10:1, 10 mL x 4 lần). Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc:MeOH = 50:1 đến 25:1) để thu được (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-amin (179mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H -NMR (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,05 (3H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 5,30 và 5,54 (1H, s+s), 6,05-6,67 (1H, m), 6,68-7,38 (4H, m), 8,00-8,18 (1H, m), 8,50-8,80 (1H, m).

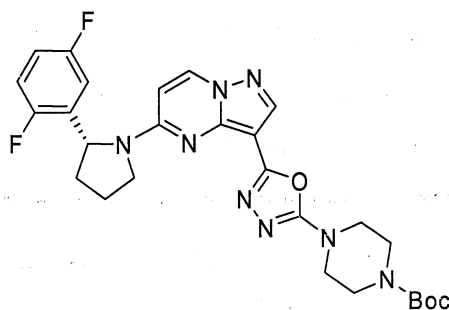
Bước B: (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch chứa đồng(II) bromua (125mg, 0,560mmol) và tert-butyl nitrit (0,0670mL, 0,560mmol) trong CH_3CN (1,9mL) được bổ sung dung dịch chứa (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-

amin (179mg, 0,467mmol) trong CH₃CN (3,8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp nước đã tách được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:1) để thu được (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (72,0mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,05 (3H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 3,60-3,88 (1H, m), 3,96-4,08 (1H, m), 5,36 và 5,53 (1H, s+s), 6,12 và 6,69 (1H, s+s), 6,90-7,40 (3H, m), 8,33-8,40 (1H, m), 8,62-8,82 (1H, m).

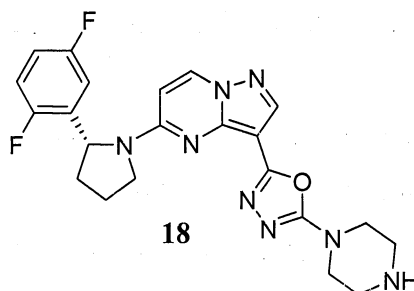
Bước C: (R)-tert-butyl 4-(5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (72,0mg, 0,161mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (60,0mg, 0,322mmol) trong DMF (2,0mL) được bổ sung DIPEA (0,0840mL, 0,483mmol) và DMAP (20,0mg, 0,161mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 7 giờ và được rót vào H₂O. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:9) để thu được (R)-tert-butyl 4-(5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperazin-1-carboxylat (58,0mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,80-2,10 (3H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 3,20-3,63 (4H, m), 3,40-3,51 (3H, m), 3,52-3,88 (1H, m), 3,98-4,08 (1H, m), 5,39 và 5,69 (1H, s+s), 6,14 và 6,66 (1H, s+s), 6,82-7,40 (3H, m),

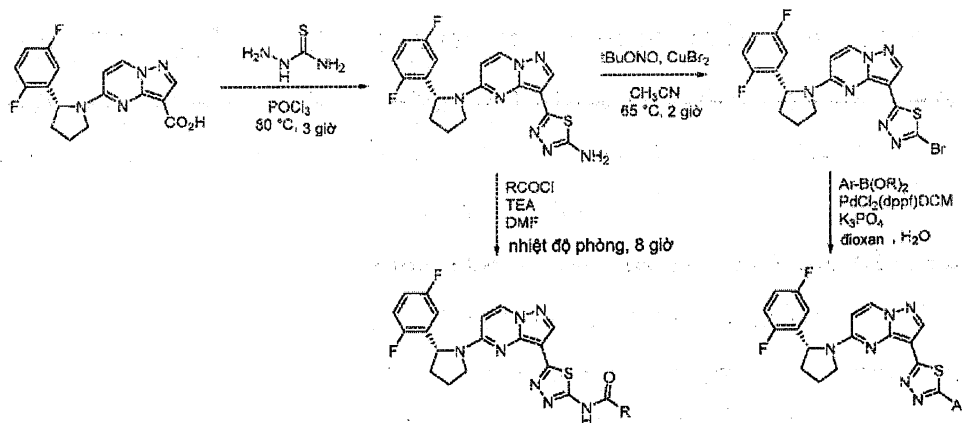
8,20-8,30 (1H, m), 8,55-5,88 (1H, m).

Bước D: (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol

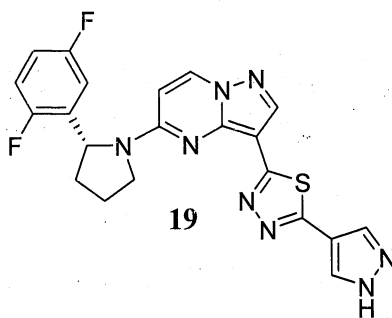


Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperazin-1-carboxylat (58,0mg, 0,105mmol) trong DCM (0,70mL) được bổ sung TFA (0,162mL, 2,10mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được pha loãng bằng DCM, được kiềm hóa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 , được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trong SiO_2 ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 30:1$ đến $4:1$) để thu được (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol (29,0mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,82-2,08 (4H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,74-2,90 (4H, m), 3,10-3,28 (3H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,52-3,84 (1H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 5,29 và 5,61 (1H, s+s), 6,06 và 6,66 (1H, s+s), 6,90-7,40 (3H, m), 8,20-8,30 (1H, m), 8,55-8,80 (1H, m). MS: 453,2 $[\text{MH}^+]$.

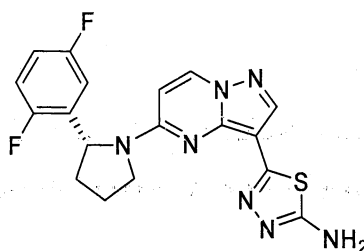
Ví dụ 30: Điều chế hợp chất hóa học 19



Hợp chất hóa học 19: (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol



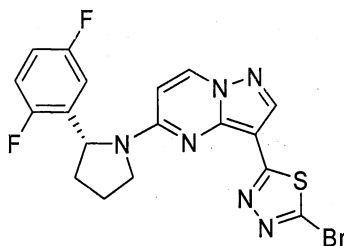
Bước A: (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin



Hỗn hợp của axit (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 10, 1,00g, 2,90mmol) và hydrazincarbothioamit (265mg, 2,90mmol) được bổ sung POCl_3 (1,08mL, 11,6mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trong ống được bịt kín trong khi tạo ra áp suất được giải phóng trong mỗi giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ 0°C , hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trên chân không để thu được (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin (1,16g, >99%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,85-2,20 (3H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,50-3,75 (4H, m), 5,38 (0,5H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,50 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,15 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,73 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,95-7,30 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 8,37 và 8,49 (1H, s+s), 8,72 (0,5H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,92 (0,5H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,36 (1H, br. s).

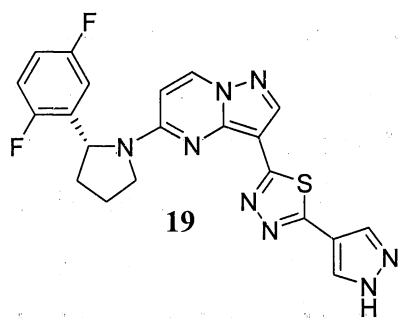
Bước B: (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-

a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch chứa CuBr_2 (777mg, 3,48mmol) và tert-butyl nitrit (4,14mL, 3,48mmol) trong CH_3CN (9,6mL) được bổ sung dung dịch chứa (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin (1,15g, 2,90mmol) trong CH_3CN (19mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp nước đã tách được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:2) để thu được (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (586mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,14-2,18 (3H, m), 2,46-2,56 (1H, m), 3,63-3,82 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 5,36 (0,3 H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,46 (0,7H, d, $J = 8,4$), 6,37 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,72 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,95-7,40 (3H, m), 8,40 và 8,50 (1H, s+s), 8,66 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,85 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz).

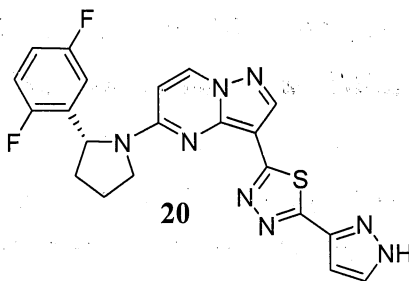
Bước C: (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol



Hỗn hợp của (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (100mg, 0,216mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-

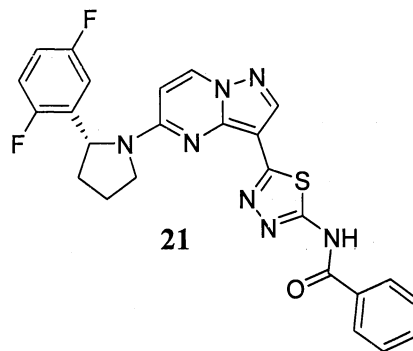
tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (127mg, 0,432mmol), K_3PO_4 (137mg, 0,648mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,0mg, 0,043mmol) trong đioxan (1,9mL) và nước (0,21mL) được khử khí bằng khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 15 giờ trong ống được bịt kín. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua miếng silicagel. Phần lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 đến 15:1) để thu được (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazol (14,0mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 451,2 $[MH^+]$.

Ví dụ 31: Điều chế hợp chất hóa học 20: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



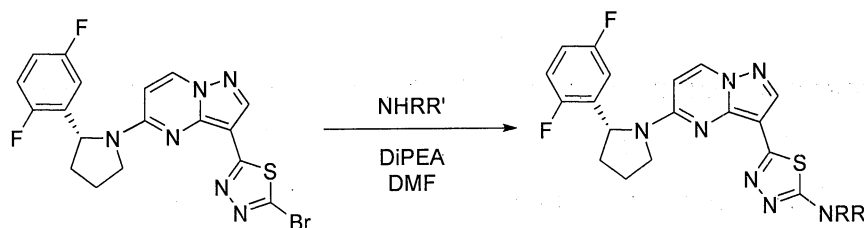
Hỗn hợp của (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (100mg, 0,216mmol), axit 1H-pyrazol-3-ylboronic (48,0mg, 0,432mmol), K_3PO_4 (137mg, 0,648mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,0mg, 0,043mmol) trong đioxan (1,9mL) và nước (0,21mL) được khử khí bằng N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 15 giờ trong ống được bịt kín. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua miếng silicagel. Phần lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 đến 15:1) để thu được (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (16,0mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 451,2 $[MH^+]$.

Ví dụ 32: Điều chế hợp chất hóa học 21: (R)-N-(5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid

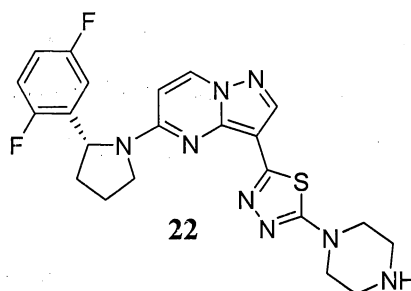


Dung dịch chứa (R)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin (50,0mg, 0,125mmol) trong DMF (0,20mL) được bổ sung TEA (0,0130mL) sau đó là benzoyl clorua (0,0150mL, 0,125mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được xử lý bằng nước. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong môi trường chân không. Chất rắn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trong SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:4 đến 1:5) để thu được (R)-N-(5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid (23,0mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 504,3 [MH⁺].

Ví dụ 33: Điều chế hợp chất hóa học 22



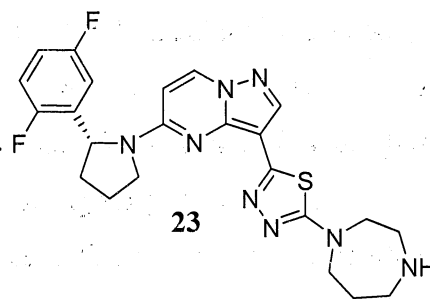
Hợp chất hóa học 22: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Dung dịch chứa (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-

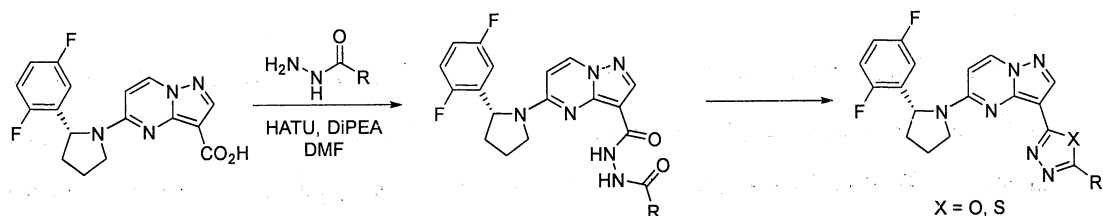
yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (89,0mg, 0,192mmol) và piperazin (41,0mg, 0,480mmol) trong DMF (2,4mL) được bổ sung DIPEA (0,0840mL, 0,480mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô dưới Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 trên chỉ mình MeOH) để thu được (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3,4-thiadiazol (12,0mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 469,3 [MH⁺].

Ví dụ 34: Điều chế hợp chất hóa học 23: (R)-2-(1,4-diazepan-1-yl)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol

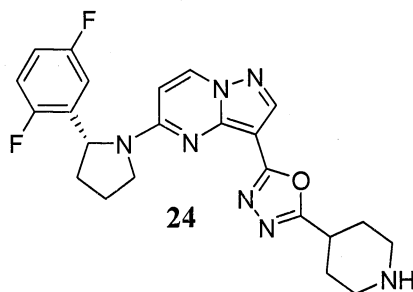


Dung dịch chứa (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (100mg, 0,216mmol) và 1,4-diazepan (43,0mg, 0,432mmol) trong DMF (2,7mL) được bổ sung DIPEA (0,113mL, 0,648mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô dưới Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 trên chỉ mình MeOH) để thu được (R)-2-(1,4-diazepan-1-yl)-5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-thiadiazol (16,0mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 483,3 [MH⁺].

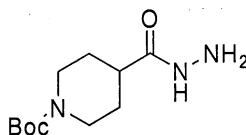
Ví dụ 35: Điều chế hợp chất hóa học 24



Hợp chất hóa học 24: (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol

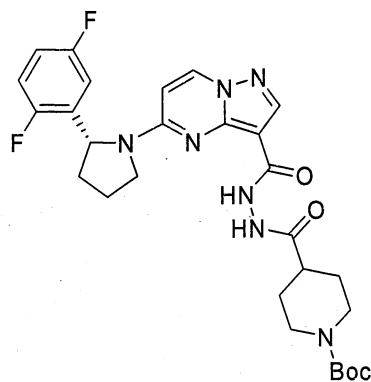


Bước A: tert-butyl 4-(hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat



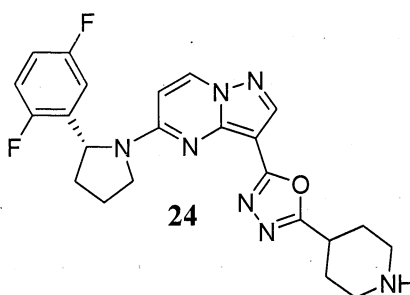
Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (2,00g, 7,77mmol) trong EtOH (26mL) được bổ sung hydrazin hydrat (5,84g, 117mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua đêm, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM, được rửa bằng nước 3 lần và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 4-(hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat (985mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,27 (2H, br. s), 3,90 (2H, s), 4,15 (2H, br. s), 6,99 (1H, s).

Bước B: (R)-tert-butyl 4-(2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa axit (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (Chất trung gian 10, 200mg, 0,581mmol) trong DMF (3,8mL) được bổ sung tert-butyl 4-(hydrazinecarbonyl)piperidin-1-carboxylat (212mg, 0,871mmol), DIPEA (0,304mL, 1,74mmol), HATU (331mg, 0,871mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (R)-tert-butyl 4-(2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)hydrazinecarbonyl)piperidin-1-carboxylat (265mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 569,90 $[\text{MH}^+]$.

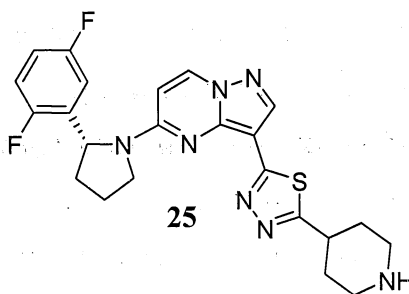
(R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)hydrazinecarbonyl)piperidin-1-carboxylat (90,0mg, 0,158mmol) trong DCM (1,0mL) được bổ sung pyridin (0,0290mL, 0,363mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C , và

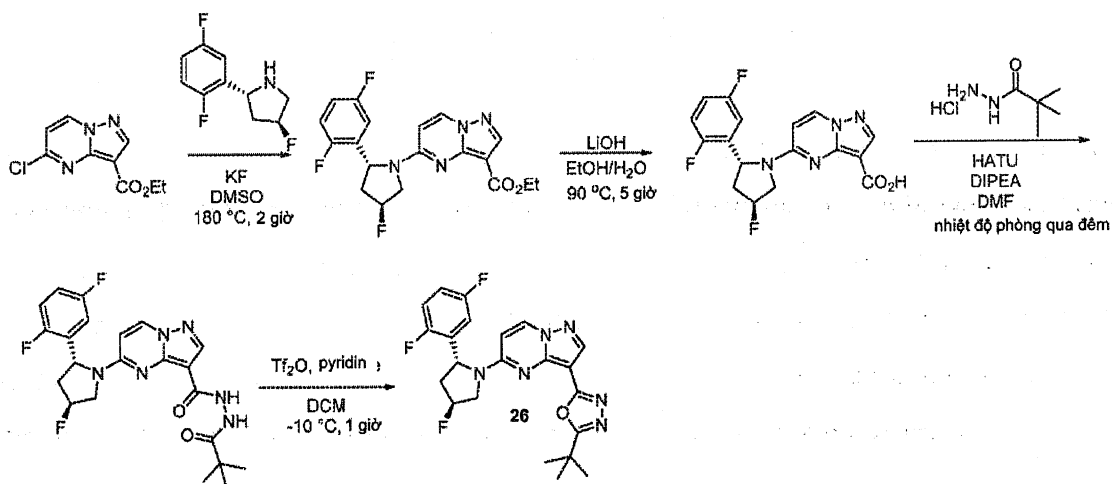
triflic anhydrit (0,0560mL, 0,332mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 20:1 đến 5:1) để thu được (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol (31,0mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,28 (4H, m), 2,30-2,62 (4H, m), 3,13-3,33 (2H, m), 3,35-3,74 (4H, m), 3,82-4,22 (2H, m), 5,21 và 5,76 (1H, s+s), 5,93 và 6,42 (1H, s+s), 6,65-6,80 (1H, m), 6,58-7,15 (2H, m), 8,19-8,38 (2H, m).

Ví dụ 36: Điều chế hợp chất hóa học 25: (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol

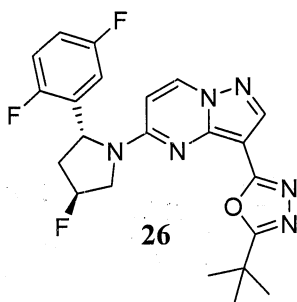


Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)hydrazincarbonyl)piperidin-1-carboxylat (90,0mg, 0,158mmol) trong diglyme (3,1mL) được bổ sung P_4S_{10} (140mg, 0,316mmol) và Na_2CO_3 (67,0mg, 0,632mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 10:1) để thu được (R)-2-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-thiadiazol (49,0mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 468,2 $[\text{MH}^+]$.

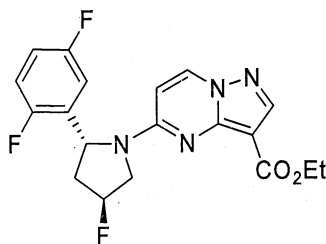
Ví dụ 37: Điều chế hợp chất hóa học 26



Hợp chất hóa học 26: 2-tert-butyl-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



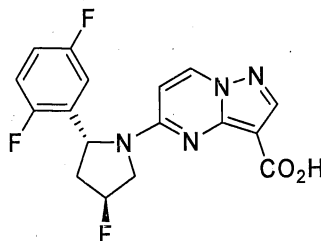
Bước A: (R)-etyl 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của etyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (100mg, 0,443mmol), (2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin (Chất trung gian 6, 94,0mg, 0,465mmol) và KF (129mg, 2,21mmol) trong DMSO (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được (R)-etyl 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-

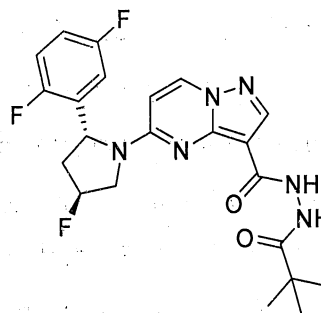
a]pyrimidin-3-carboxylat (161mg, 93%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,16-1,30 (3H, m), 2,10-2,34 (1H, m), 2,73-2,95 (1H, m), 4,00-4,30 (3H, m), 4,52 và 5,47 (1H, s+s), 5,49-5,67 (2H, m), 6,11 và 6,74 (1H, s+s), 7,12-7,40 (3H, m), 8,15-8,30 (1H, m), 8,60-8,82 (1H, m).

Bước B: axit 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic



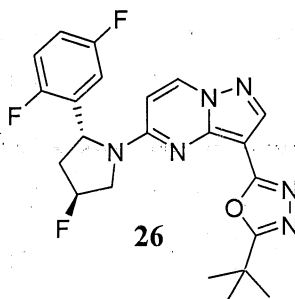
Dung dịch chứa etyl 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (161mg, 0,412mmol) trong EtOH (3,0mL) và nước (1,0mL) được bổ sung LiOH (30,0mg, 1,24mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (107mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 2,93-2,37 (1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 3,94-4,60 (2H, m), 5,35-5,68 (2H, m), 6,11 và 6,71 (1H, s+s), 7,00-7,40 (3H, m), 8,17 (1H, s), 8,60-6,82 (1H, m), 11,60 (1H, br. s).

Bước C: 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (107mg, 0,295mmol) trong DMF (2,0mL) được bổ sung pivalohydrazit hydroclorua (135mg, 0,886mmol), DIPEA (0,206mL, 1,18mmol) và HATU (168mg, 0,443mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (101mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,17-1,26 (9H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 4,10-4,38 (2H, m), 5,35-5,67 (2H, m), 6,14 (0,3H, s), 6,76 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,02-7,40 (3H, m), 8,15 và 8,24 (1H, s+s), 8,39 và 8,71 (1H, s+s), 8,86 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 9,48 và 9,83 (1H, s+s).

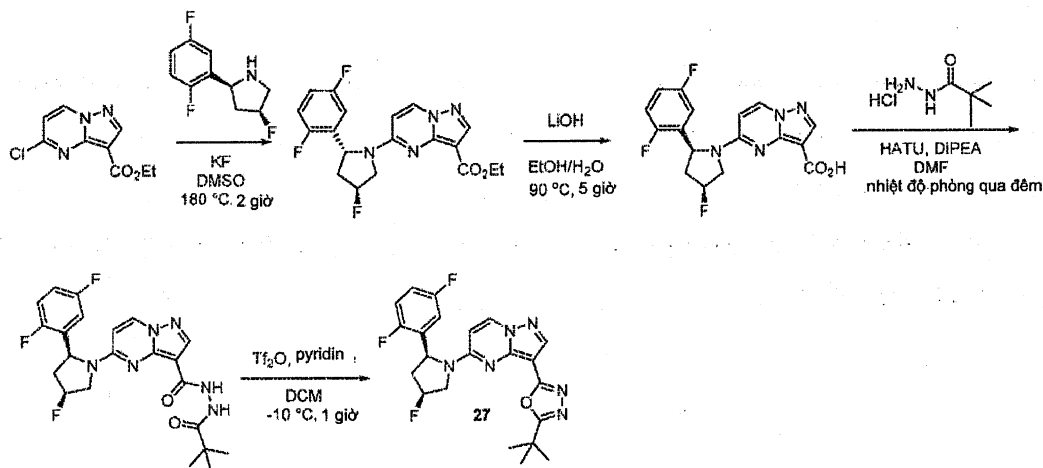
Bước D: 2-tert-butyl-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



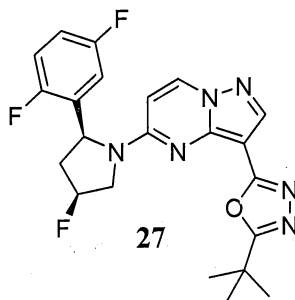
Dung dịch chứa 5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (101mg, 0,219mmol) trong DCM (1,5mL) được bổ sung pyridin (0,0410mL, 0,505mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C, và sau đó triflic anhydrit (0,0780mL, 0,461mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (68,0mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,23-1,44 (9H, m), 2,10-2,38 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 4,00-

4,60 (2H, m), 5,35-5,51 (1H, m), 5,52-5,71 (1H, m), 6,14 và 6,81 (1H, s+s), 7,02-7,40 (3H, m), 8,38 (1H, s), 8,71-8,87 (1H, m). MS: 443,4 [MH⁺].

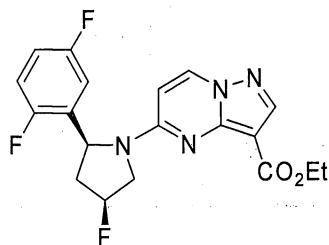
Ví dụ 38: Điều chế hợp chất hóa học 27



Hợp chất hóa học 27: 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



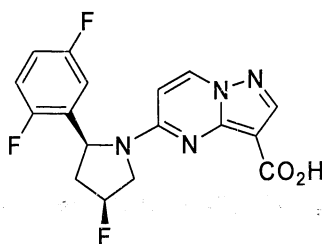
Bước A: 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat.



Hỗn hợp của ethyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (112mg, 0,496mmol), (2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin (Chất trung gian 7, 105mg, 0,521mmol) và KF (114mg, 2,48mmol) trong DMSO (1,6mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản

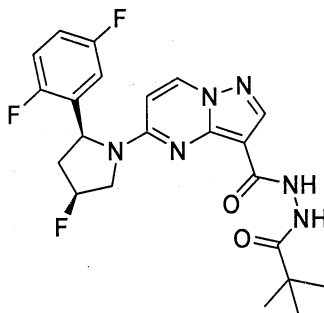
ứng này được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được ethyl 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (171mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,04-1,38 (3H, m), 2,17-2,40 (1H, m), 2,62-2,98 (1H, m), 3,85-4,39 (4H, m), 5,45-5,53 (1H, m), 5,61 và 5,75 (1H, s+s), 6,17 và 6,71 (1H, s+s), 6,87-6,95 (1H, m), 7,05-7,40 (2H, m), 8,18-8,29 (1H, m), 8,60-8,90 (1H, m).

Bước B: axit 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic



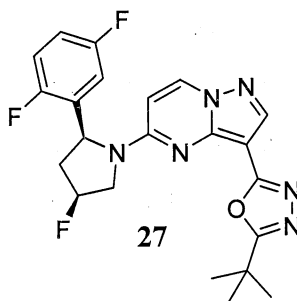
Dung dịch chứa ethyl 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (171mg, 0,438mmol) trong EtOH (3,3mL) và nước (1,1mL) được bổ sung LiOH (31,0mg, 1,31mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (150mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 2,26-2,34 (1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 3,92-4,18 (1H, m), 4,20-4,38 (1H, m), 5,46-6,17 (3H, m), 6,84-6,92 (1H, m), 7,09-7,19 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,60-8,75 (1H, m). * Một proton từ CO_2H không quan sát được.

Bước C: 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



Dung dịch chứa axit 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (150mg, 0,414mmol) trong DMF (2,7mL) được bổ sung pivalohydrazit hydroclorua (190mg, 1,24mmol), DIPEA (0,289mL, 1,65mmol) và HATU (236mg, 0,621mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (102mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,15-2,40 (1H, m), 2,70-2,98 (1H, m), 3,88-4,18 (1H, m), 4,20-4,45 (1H, m), 5,40-5,60 (2H, m), 6,75 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,85-7,40 (3H, m), 8,17 và 8,27 (1H, s+s), 8,53 và 8,71 (1H, s+s), 8,91 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 9,39 và 9,55 (1H, s+s).

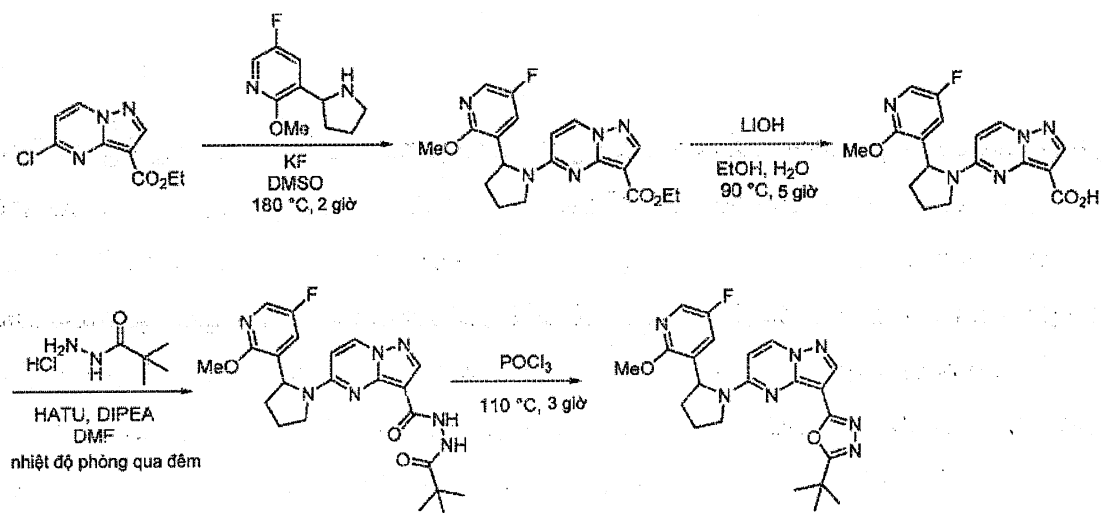
Bước D: 2-tert-butyl-5-(5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



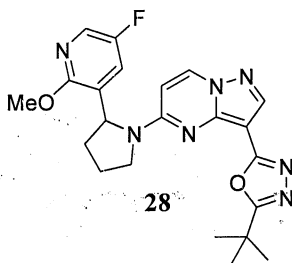
Dung dịch chứa 5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (102mg, 0,222mmol) trong DCM (1,5mL) được bổ sung pyridin (0,0410mL, 0,509mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C, và sau đó triflic anhydrit (0,0790mL, 0,465mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -

10°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được làm ngừng bằng nước, hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-((2S,4S)-2-(2,5-diflophenyl)-4-flopyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (28,0mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,15-1,52 (9H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,65-2,81 (1H, m), 3,88-4,38 (2H, m), 5,40-5,85 (2H, m), 6,19-6,75 (1H, m), 6,85-7,40 (3H, m), 8,34 (1H, s), 8,70-8,70 (1H, m). MS: 443,4 [MH⁺].

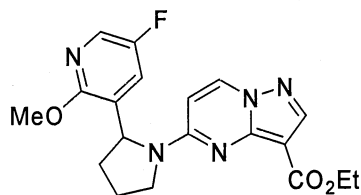
Ví dụ 39: Điều chế hợp chất hóa học 28



Hợp chất hóa học 28: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

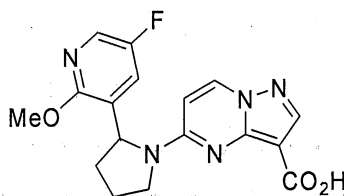


Bước A: Etyl 5-(2-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của ethyl 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (200mg, 0,886mmol), 5-flu-2-metoxi-3-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (Chất trung gian 3, 186mg, 0,948mmol) và KF (257mg, 4,43mmol) trong DMSO (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được ethyl 5-(2-(5-flu-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (225mg, 74%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,25-1,30 (3H, m), 1,88-2,08 (3H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 3,48-3,85 (1H, m), 3,90-4,09 (5H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 5,14 (0,3H, m), 5,48 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,98 (0,3H, m), 6,65 (0,7H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,22-7,41 (1H, m), 7,93-8,11 (1H, m), 8,12-8,30 (1H, m), 8,53 (0,3H, s), 8,76 (0,7H, d, *J* = 7,2 Hz).

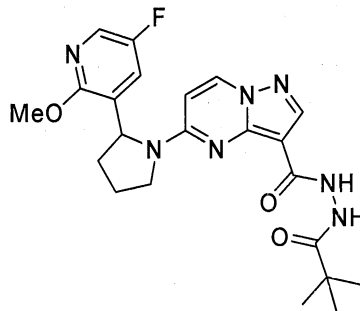
Bước B: axit 5-(2-(5-flu-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic



Dung dịch chứa ethyl 5-(2-(5-flu-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (255mg, 0,663mmol) trong EtOH (5,0mL) và nước (1,6mL) được bổ sung LiOH (48,0mg, 1,99mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH = 5~6, và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit 5-(2-(5-flu-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (170mg, 72%) dưới dạng chất

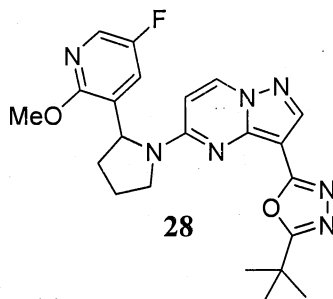
rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,82-2,08 (3H, m), 2,26-2,48 (1H, m), 3,45-3,80 (2H, m), 3,88-4,08 (3H, m), 5,15 và 5,46 (1H, s+s), 6,64 và 7,34 (1H, s+s), 7,34 (1H, s), 7,92-8,18 (2H, m), 8,42-8,85 (1H, m). * Một proton từ CO_2H không quan sát được.

Bước C: 5-(2-(5-fluoro-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit



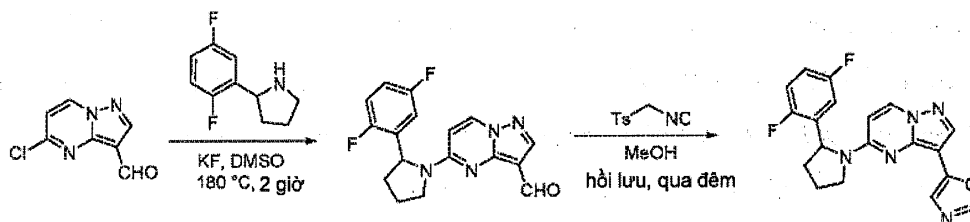
Dung dịch chứa axit 5-(2-(5-fluoro-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (170mg, 0,476mmol) trong DMF (3,1mL) được bổ sung pivalohydrazit hydroclorua (218mg, 0,1,43mmol), DIPEA (0,332mL, 1,90mmol) và HATU (271mg, 0,714mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-(2-(5-fluoro-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (164mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,10-1,23 (9H, m), 1,77-2,10 (3H, m), 2,20-2,48 (1H, m), 3,57-3,78 (1H, m), 3,88-3,99 (3H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,19 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,31 (0,7H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,01 (0,3H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,69 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,3-7,42 (1H, m), 7,89-7,98 (1H, m), 8,05-8,18 (1H, m), 8,19-8,32 (1H, m), 8,60 (0,3H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,83 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,29 và 9,54 (1H, s+s).

Bước D: 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol

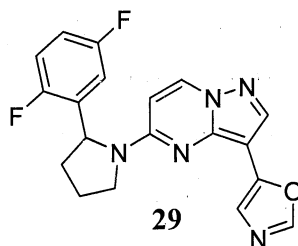


Hỗn hợp của 5-(2-(5-fluoro-2-methoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)-N'-pivaloylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbohydrazit (110mg, 242mmol) và POCl_3 (0,675mL, 7,25mmol) được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân chia giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:1 đến 1:4) để thu được 2-tert-butyl-5-(5-(2-(5-fluoro-2-methoxypyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (61,0mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,22 và 1,44 (9H, s+s), 1,70-2,10 (3H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 3,52-3,85 (1H, m), 3,95-4,12 (4H, m), 5,15 (0,3H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,50 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,00 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,70 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23-7,42 (1H, m), 7,95-8,15 (1H, m), 8,30-8,42 (1H, m), 8,60 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,83 (0,7H, d, $J = 7,2$ Hz). MS: 438,4 $[\text{MH}^+]$.

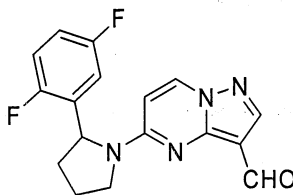
Ví dụ 40: Điều chế hợp chất hóa học 29



Hợp chất hóa học 29: 5-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oxazol

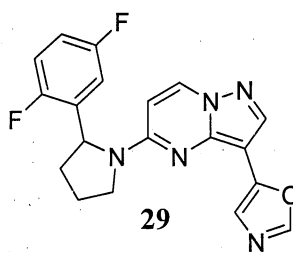


Bước A: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (300mg, 1,65mmol), 2-(2,5-diflopheyl)pyrrolidin (Chất trung gian 2, 324mg, 1,77mmol) và KF (480mg, 8,26mmol) trong DMSO (5,5mL) được làm nóng ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (540mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 và 10,11 (1H, s+s).

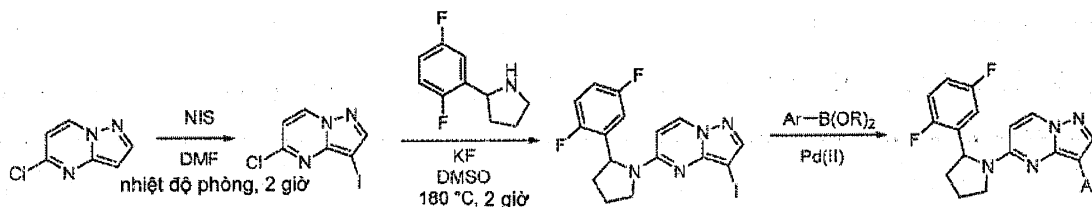
Bước B: 5-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oxazol



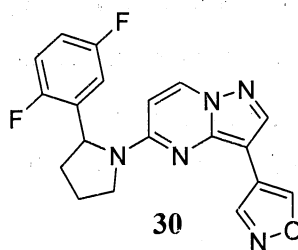
Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (300mg, 0,914mmol) trong MeOH (9,2mL) được bổ sung 1-(isoxyanometylsulfonyl)-4-metylbenzen (178mg, 0,914mmol) và K₂CO₃ (126mg, 0,914mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 4 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi MeOH, phần cặn được phân chia giữa DCM và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được 5-(5-(2-(2,5-

diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oxazol (46,0mg, 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$, Varian, 400 MHz): δ 1,95-2,25 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,50-3,88 (2H, m), 3,89-4,10 (1H, m), 5,20-5,70 (1H, m), 6,56-6,77 (1H, m), 6,80-7,20 (3H, m), 7,07-7,20 (1H, m), 7,92-8,20 (1H, m), 8,22-8,55 (1H, m). MS: 368,2 $[\text{MH}^+]$.

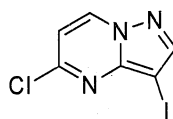
Ví dụ 41: Điều chế hợp chất hóa học 30



Hợp chất hóa học 30: 4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isoxazol

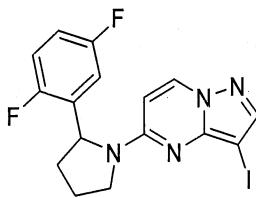


Bước A: 5-clo-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin

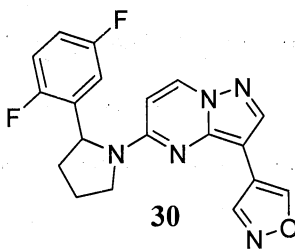


Dung dịch chứa 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(1,00g, 6,51mmol) trong DMF (13mL) được bổ sung từng phần *N*-iodosuxinamit (1,61g, 7,16mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung nước, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-clo-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(1,74g, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 7,15 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,34 (1H, s), 9,17 (1H, d, $J = 7,2$ Hz).

Bước B: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Dung dịch chứa 5-clo-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(621mg, 2,22mmol), 2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 2, 407mg, 2,22mmol) và KF (645mg, 11,1mmol) trong DMSO (7,4mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 5:1 đến 3:1 đến 2:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(819mg, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,15 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 5,21-5,51 (1H, m), 5,99 và 6,53 (1H, s+s), 6,97 (1H, s), 7,11-7,26 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,44-8,64 (1H, m).

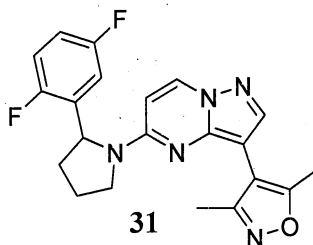


Bước C: 4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isoxazol

Hỗn hợp của 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(40,0mg, 0,0940mmol), K₃PO₄ (60,0mg, 0,282mmol), sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,66mg, 9,39μmol) và axit isoxazol-4-ylboronic (21,0mg, 0,188mmol) trong đioxan (0,90mL) và nước (0,10mL) được khử khí bằng khí N₂. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 15 giờ trong chai được bịt kín và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được lọc qua miếng silicagel. Phần lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:4) để thu được 4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-

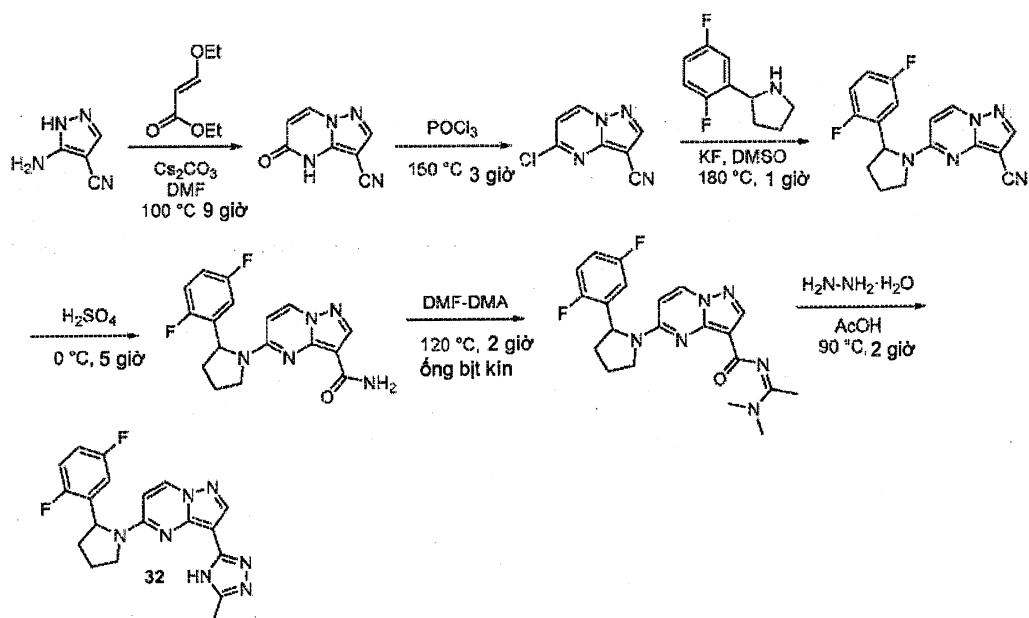
yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isoxazol (5,90mg, 17%) dưới dạng dầu màu nâu. ^1H -NMR (MeOH- d_4 , Varian, 400 MHz): δ 1,95-2,20 (3H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 3,50-4,12 (3H, m), 5,12-5,70 (1H, m), 5,80-6,40 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,00-7,18 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,10-8,50 (2H, m). MS: 368,2 [MH^+].

Ví dụ 42: Điều chế hợp chất hóa học 31: 4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,5-dimetylisoxazol

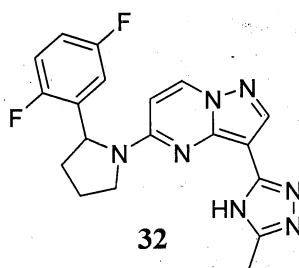


Hỗn hợp của 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(90,0mg, 0,211mmol), K_3PO_4 (134mg, 0,634mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (17,0mg, 0,0210mmol) và axit 3,5-dimetylisoxazol-4-ylboronic (60,0mg, 0,422mmol) trong đioxan (1,9mL) và nước (0,21mL) được khử khí bằng khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ khoảng 100°C trong 15 giờ trong ống được bịt kín, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 đến 1:4) để thu được 4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,5-dimetylisoxazol (13,0mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H -NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,95-2,63 (10H, m), 3,70 (1H, s), 3,91 (1H, s), 5,08-5,55 (1H, m), 5,70-6,38 (1H, m), 6,84 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,27 (1H, m). MS: 369,2 [MH^+].

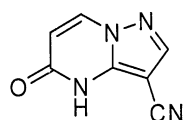
Ví dụ 43: Điều chế hợp chất hóa học 32



Hợp chất hóa học 32: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

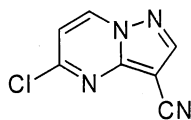


Bước A: 5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril



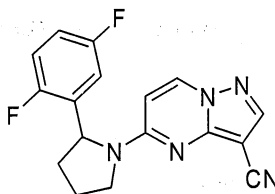
Hỗn hợp của 5-amino-1H-pyrazol-4-carbonitril (1,00g, 9,25mmol), etyl 3-etoxyacrylat (2,00mL, 13,8mmol) và Cs_2CO_3 (4,52g, 13,88mmol) trong DMF (18mL) được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH = 2-3. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước sau đó là EtOAc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (1,33g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 6,24 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,31 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 13,24 (1H, br. s).

Bước B: 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril



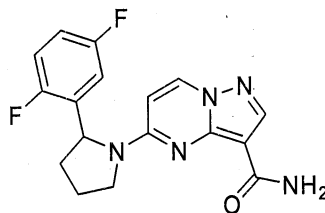
Hỗn hợp của 5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (1,33g, 8,31mmol) và POCl₃ (7,74mL, 83mmol) được làm nóng ở 150°C trong 3 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1) để thu được 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (343mg, 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 7,09 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,39 (1H, s), 8,68 (1H, d, *J* = 7,2 Hz).

Bước C: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril



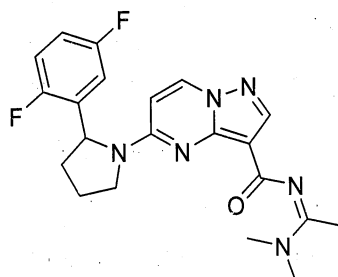
Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (343mg, 1,92mmol) và 2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 2, 343mg, 1,87mmol) trong DMSO (10mL) được làm nóng ở nhiệt độ 180°C trong 1 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (611mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,05-2,11 (3H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 3,67-4,10 (2H, m), 5,20 (0,7 H, s), 5,65 (0,3 H, s), 5,96 (0,7 H, s), 6,43 (0,3 H, s), 6,69-6,73 (1H, m), 6,96-7,09 (2H, m), 8,01-8,31 (3H, m).

Bước D: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit



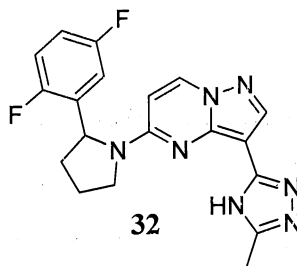
Hỗn hợp của 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril (230mg, 0,707mmol) và H₂SO₄ đậm đặc (1,13mL, 21,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 giờ. Sau khi bổ sung nước đá, hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (172mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,05-1,11 (2H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 3,67-4,10 (2H, m), 5,12-5,32 (1H, m), 5,52 (0,6H, s), 5,74 (0,4H, s), 5,90 (0,4H, s), 6,32 (0,6H, s), 6,69-6,74 (1H, m), 6,96-7,09 (2H, m), 7,80 (0,5H, s), 8,20 (0,5H, s), 8,25-8,40 (1H, m). * Hai proton từ NH₂NH₂ không quan sát được.

Bước E: (Z)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(1-(dimetylamino)etyliden)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit



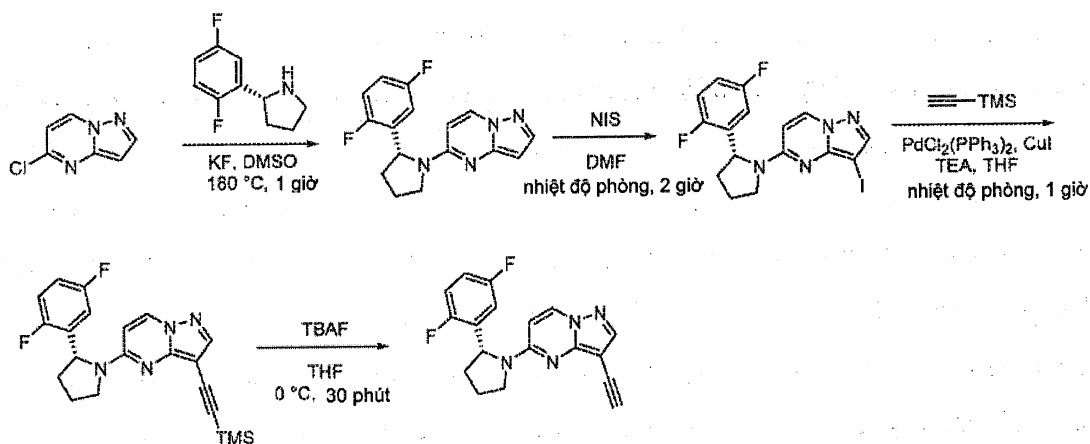
Hỗn hợp của 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100mg, 0,291mmol) và 1,1-dimetoxy-N,N-dimetyletanamin (1,06mL, 7,28mmol) được làm nóng đến nhiệt độ 120°C trong 2 giờ trong ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không để thu được (Z)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(1-(dimetylamino)etyliden)pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit thô (160mg, 99%), mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước F: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

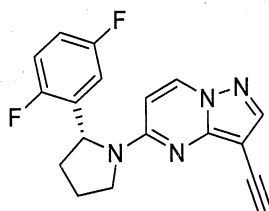


Dung dịch chứa (Z)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(1-(dimethylamino)ethyliden)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit thô (160mg, 0,291mmol) trong AcOH (1,0mL) được bổ sung hydrazin hydrat (22,0mg, 0,437mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được xử lý với nước, trong khi chất rắn được kết tủa. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và hexan, và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrazolo [1,5-a]pyrimidin (58,0mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,26 (3H, m), 2,34 (3H, m), 2,44-2,60 (2H, m), 3,67-4,22 (2H, m), 5,17 (0,4H, s), 5,68 (0,6H, s), 6,11 (0,4H, s), 6,65 (0,6H, s), 6,80-7,20 (2H, m), 7,20-7,43 (1H, m), 8,20-8,60 (2H, m). MS: 382,3 $[\text{MH}^+]$.

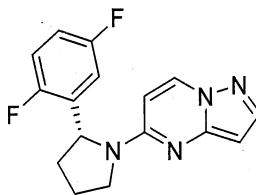
Ví dụ 44: Điều chế hợp chất trung gian 13



Hợp chất trung gian 13: tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

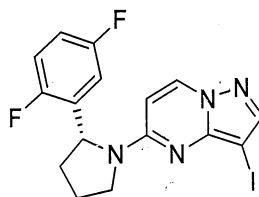


Bước A: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(1,18g, 7,68mmol), (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (1,51g, 8,22mmol) và KF (2,32g, 39,1mmol) trong DMSO (26mL) được làm nóng ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin(1,70g, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,88-2,06 (3H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 3,56-3,70 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 5,38 (1H, s), 5,98 (1H, s), 6,10-6,50 (1H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,81 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,60 (1H, s).

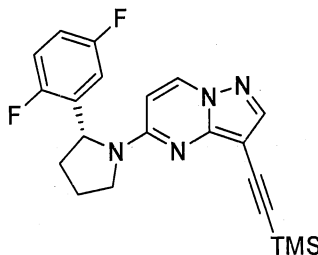
Bước B: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (975mg, 3,25mmol) trong DMF (6,5mL) được bổ sung từng phần NIS (804mg, 3,57mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ và được rót vào nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 nữa. Chất rắn đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(1,19g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,15 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 5,21-5,51 (1H, m), 5,99 và 6,53 (1H, s+s), 6,97 (1H, s), 7,11-7,26 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,44-8,64 (1H, m).

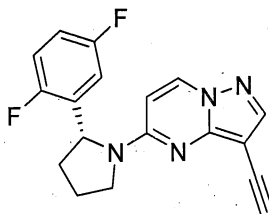
Bước C: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazolo-

[1,5-a]pyrimidin



Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin (1,19g, 2,79mmol) trong THF (10mL) và TEA (10mL) được bổ sung CuI (53,0mg, 0,279mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (196mg, 0,279mmol) và etynyltrimetylsilan (0,596mL, 4,19mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi lọc qua trên miếng xelit trong khi rửa bằng EtOAc, thì phần lọc được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 đến 1:1) để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (832mg, 75%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,260 (9H, s), 2,03-2,20 (3H, m), 2,49 (1H, br. s), 3,63-4,15 (2H, m), 5,17 và 6,25 (1H, br. s + br. s), 5,83 (1H, br. s), 6,73-6,77 (1H, m), 6,91 (1H, br. s), 7,04 (1H, br. s), 7,93 (1H, s), 8,11 (1H, br. s).

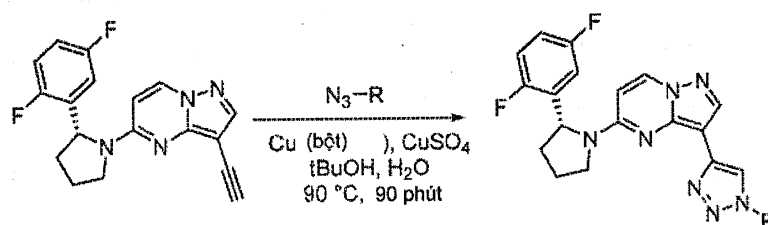
Bước D: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-etynylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin



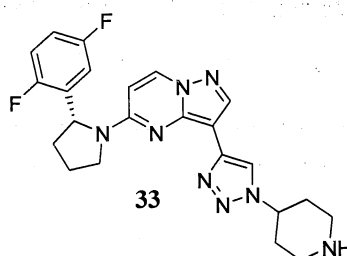
Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-((trimetylsilyl)etynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (832mg, 2,10mmol) trong THF (10mL) được bổ sung TBAF (dung dịch 1M trong THF, 2,52mL, 2,52mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau khi được làm nguội bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, thì hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:2 đến 1:1) để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-etylnylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin(659mg, 97%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,98-2,18 (3H, m), 2,50 (1H, br. s), 3,24 (1H, s), 3,93 (1H, br. s), 4,06 (1H, br. s), 5,19 (1H, br. s), 5,87 (1H, br. s), 6,75 (1H, br. s), 6,92 (1H, br. s), 7,05 (1H, br. s), 7,96 (1H, s), 8,14 (1H, br. s).

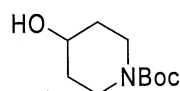
Ví dụ 45: Điều chế hợp chất hóa học 33



Hợp chất hóa học 33: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

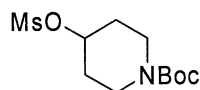


Bước A: tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat



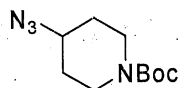
Dung dịch chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,00g, 5,02mmol) trong MeOH (16mL) được bổ sung NaBH₄ (285mg, 7,53mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp nước đã tách được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,01g, 100%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,48-1,50 (2H, m), 1,84-1,87 (2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,81-3,87 (3H, m). * OH không quan sát được.

Bước B: tert-butyl 4-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat



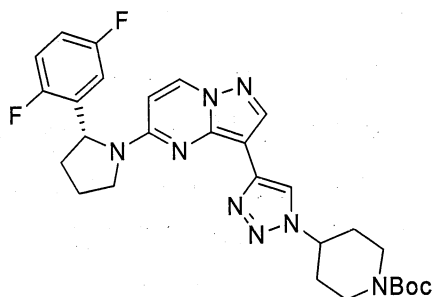
Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,01g, 5,02mmol) trong DCM (16mL) được bổ sung TEA (0,909mL, 6,52mmol) và DMAP (61,0mg, 0,502mmol) sau đó là MsCl (0,469mL, 6,02mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước, dung dịch HCl 2N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó là nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 4-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (1,40g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,78-1,86 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,27-3,34 (2H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 4,86-4,91 (1H, m).

Bước C: tert-butyl 4-azidopiperidin-1-carboxylat



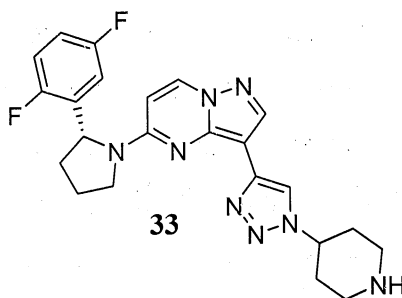
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (1,40g, 5,02mmol) trong DMF (25mL) được bổ sung natri azit (979mg, 15,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong khi khuấy, đồng thời chất rắn màu trắng được tạo ra. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được phân chia giữa EtOAc và nước. Lóp nước được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 5:1) để thu được tert-butyl 4-azidopiperidin-1-carboxylat (948mg, 83%) dưới dạng dầu không màu. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,53-1,57 (2H, m), 1,85-1,88 (2H, m), 3,05-3,12 (2H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,81-3,84 (1H, m).

Bước D: (R)-tert-butyl 4-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-ethynylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin (Chất trung gian 13, 144mg, 0,444mmol) và tert-butyl 4-azidopiperidin-1-carboxylat (111mg, 0,488mmol) trong tBuOH (2,0mL) được bổ sung bột đồng (23,0mg, 0,355mmol) sau đó là nước (1,0mL) và dung dịch đồng sulfat 1M (0,089mL, 0,089mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Sau khi bổ sung NH₄OH đậm đặc (2,0mL) sau đó là nước (2,0mL), thì hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 30 phút và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chi EtOAc trên DCM:MeOH = 30:1) để thu được (R)-tert-butyl-4-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (177mg, 72%) dưới dạng bột màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,49 (9H, s), 1,83-2,22 (7H, m), 2,48 (1H, br. s), 2,97 (2H, s), 3,66 (1H, br. s), 3,91 (1H, br. s), 4,35 (2H, br. s), 4,67 (1H, br. s), 5,70 (1H, br. s), 6,34 (1H, br. s), 6,75 (1H, br. s), 6,91 (1H, br. s), 7,13 (1H, br. s), 7,52 (1H, s), 8,35 (1H, br. s), 8,48 (1H, s).

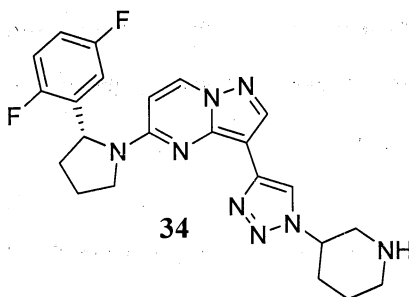
Bước E: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



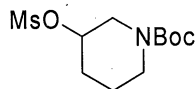
Dung dịch chứa (R)-tert-butyl-4-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-

yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (177mg, 0,321mmol) trong DCM (1,6mL) được bổ sung TFA (0,867mL, 11,2mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 đến 3:1 đến 2:1) để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (100mg, 69%) dưới dạng bột màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,83-2,30 (8H, m), 2,50 (1H, br. s), 2,85 (2H, t, *J* = 11,2 Hz), 3,30-3,33 (2H, m), 3,69 (1H, br. s), 3,93 (1H, br. s), 4,58 (1H, br. s), 5,24 và 5,68 (1H, br. s + br. s), 5,87 và 6,30 (1H, br. s + br. s), 6,75 (1H, br. s), 6,90 (1H, br. s), 7,12 (1H, br. s), 7,57 (1H, s), 8,30 (1H, br. s), 8,48 (1H, s). MS: 451,1 [MH⁺].

Ví dụ 46: Điều chế hợp chất hóa học 34: 5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



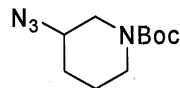
Bước A: tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,00g, 4,97mmol) trong DCM (16mL) được bổ sung TEA (0,895mL, 6,46mmol) sau đó là MsCl (0,465mL, 5,96mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước, dung dịch HCl 2N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó là nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (1,39g, 100%) dưới dạng dầu không màu, mà

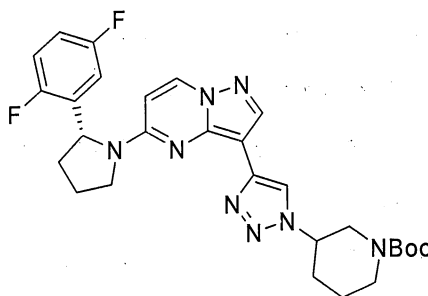
được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 1,55 (1H, br. s), 1,78-2,01 (3H, m), 3,06 (3H, s), 3,28-3,38 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,54-3,68 (2H, m), 4,72 (1H, br. s).

Bước B: tert-butyl 3-azidopiperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (1,39g, 4,98mmol) trong DMF (24mL) được bổ sung natri azit (970mg, 14,9mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 100°C trong 4 giờ trong khi khuấy, đồng thời chất rắn màu trắng được tạo ra. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 20:1 đến 10:1 đến 5:1) để thu được tert-butyl 3-azidopiperidin-1-carboxylat (840mg, 74%) dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 1,49-1,62 (2H, m), 1,77 (1H, br. s), 1,96 (1H, br. s), 2,90-3,30 (2H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,52-3,90 (2H, m).

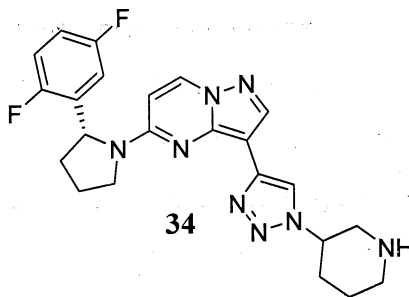
Bước C: tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-etylnylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin (Chất trung gian 13, 92,0mg, 0,284mmol) và tert-butyl 3-azidopiperidin-1-carboxylat (71,0mg, 0,312mmol) trong tBuOH (1,4mL) được bổ sung bột đồng (14,0mg, 0,227mmol) sau đó là nước (1,0mL) và dung dịch đồng sulfat 1M (0,057mL, 0,057mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng

bằng EtOAc. Sau khi bổ sung NH_4OH đậm đặc (2,0mL) sau đó là nước (2,0mL), thì hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 30 phút và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên $\text{DCM}:\text{MeOH} = 30:1$) để thu được tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (123mg, 79%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,48 (9H, s), 1,63-1,76 (2H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 2,04 (1H, br. s), 2,16 (2H, br. s), 2,29 (1H, br. s), 2,40-2,58 (1H, m), 2,80-3,50 (2H, m), 3,68 (1H, br. s), 3,92 (1H, br. s), 4,18 (1H, br. s), 4,30-4,60 (2H, m), 5,23 và 5,66 (1H, br. s + br. s), 5,86 và 6,31 (1H, br. s + br. s), 6,75-6,77 (1H, m), 6,91 (1H, br. s), 7,04 (1H, br. s), 7,56 (1H, s), 8,31 (1H, br. s), 8,47 (1H, s).

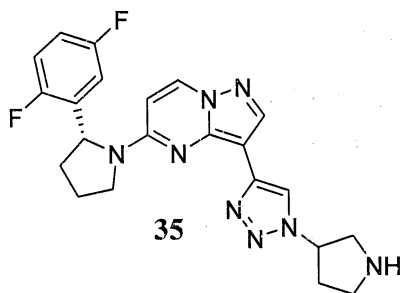
Bước D: 5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



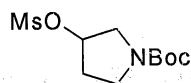
Dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (123mg, 0,223mmol) trong DCM (1,1mL) được bổ sung TFA (0,602mL, 7,82mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được pha loãng bằng DCM , được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$ đến $3:1$) để thu được 5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (70,0mg, 69%) dưới dạng bột màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,92-1,95 (1H, m), 1,89-2,14 (8H, m), 2,28 (1H, br. s), 2,49 (1H, br. s), 2,77 (1H, t, $J = 10,8$ Hz), 2,85-3,18 (2H, m), 3,40 (1H, br. s), 3,66 (1H, br. s), 3,91 (1H, br. s), 4,50 (1H, br. s), 5,30 và 5,67 (1H,

br. s + br. s), 5,85 và 6,29 (1H, br. s + br. s), 6,75 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,00-7,10 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,31 (1H, br. s), 8,47 (1H, s). MS: 451,1 [MH⁺].

Ví dụ 47: Điều chế hợp chất hóa học 35: 5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

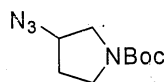


Bước A: tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (1,00g, 5,34mmol) trong DCM (17mL) được bổ sung TEA (0,962mL, 6,94mmol) sau đó là MsCl (0,499mL, 6,41mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước, dung dịch HCl 2N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó là nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat (1,42g, 100%) dưới dạng dầu không màu, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,06-2,20 (1H, m), 2,21-2,36 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,44-3,54 (1H, m), 3,54-3,72 (3H, m), 5,27 (1H, br. s).

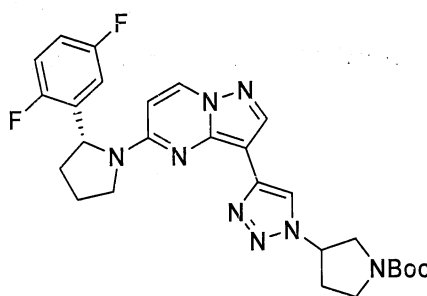
Bước B: tert-butyl 3-azidopyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat (1,42g, 5,35mmol) trong DMF (26mL) được bổ sung natri azit (1,04g, 16,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ trong khi khuấy, đồng thời chất rắn màu trắng được tạo ra. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã

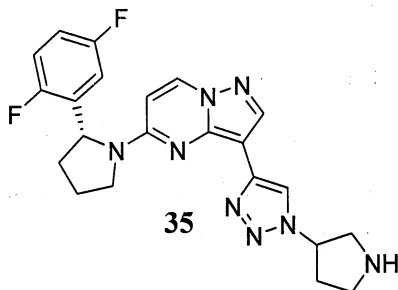
kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 10:1 đến 5:1) để thu được tert-butyl 3-azidopyrrolidin-1-carboxylat (1,07g, 94%) dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,02-2,08 (2H, m), 3,35-3,54 (4H, m), 4,14-4,16 (1H, m).

Bước C: tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



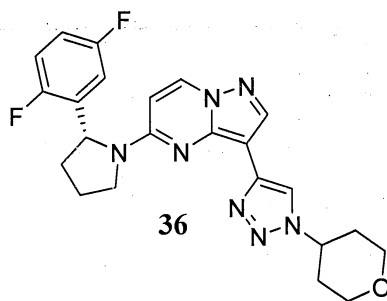
Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-etylnylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin (Chất trung gian 13, 92,0mg, 0,284mmol) và tert-butyl 3-azidopyrrolidin-1-carboxylat (66,0mg, 0,312mmol) trong tBuOH (1,4mL) được bổ sung bột đồng (14,0mg, 0,227mmol) sau đó là nước (1,0mL) và dung dịch đồng sulfat 1M (0,057mL, 0,057mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Sau khi bổ sung NH_4OH đậm đặc (2,0mL) sau đó là nước (2,0mL), thì hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 30 phút và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 30:1) để thu được tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (127mg, 83%) dưới dạng bột màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,50 (9H, s), 1,98-2,20 (3H, m), 2,22-2,63 (3H, m), 3,50-3,83 (4H, m), 3,83-4,20 (2H, m), 5,15 (1H, br. s), 5,30 và 5,66 (1H, br. s + br. s), 5,84 và 6,31 (1H, br. s + br. s), 6,75 (1H, br. s), 6,91 (1H, br. s), 7,00-7,18 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,32 (1H, br. s), 8,48 (1H, s).

Bước D: 5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(pyrrolidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

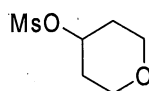


Dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (127mg, 0,237mmol) trong DCM (1,2mL) được bổ sung TFA (0,638mL, 8,28mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 đến 3:1 đến 2:1) để thu được 5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)-3-(1-(pyrolidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (78,0mg, 76%) dưới dạng bột màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,20 (4H, m), 2,26-2,60 (3H, m), 3,11 (1H, br. s), 3,24-3,46 (3H, m), 3,68 (1H, br. s), 3,91 (1H, br. s), 5,02 (1H, br. s), 5,39 và 5,64 (1H, br. s + br. s), 5,84 và 6,30 (1H, br. s + br. s), 6,75 (1H, s), 6,90 (1H, br. s), 7,06 (1H, br. s), 7,56 (1H, s), 8,31 (1H, br. s), 8,46 (1H, s).

Ví dụ 48: Điều chế hợp chất hóa học 36: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

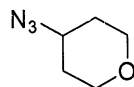


Bước A: tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat



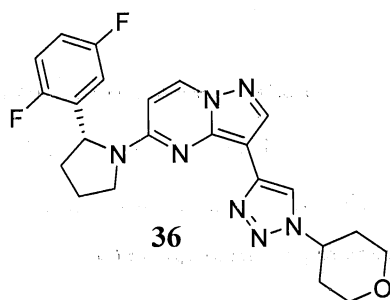
Dung dịch chứa tetrahydro-2H-pyran-4-ol (500mg, 4,90mmol) trong DCM (16mL) được bổ sung TEA (0,882mL, 6,36mmol) sau đó là MsCl (0,458mL, 5,87mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước, dung dịch HCl 2N, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và sau đó là nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (882mg, 100%) dưới dạng dầu không màu, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,84-1,92 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,52-3,58 (2H, m), 3,92-3,97 (2H, m), 4,87-4,93 (1H, m).

Bước B: 4-azidotetrahydro-2H-pyran



Dung dịch chứa tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (0,882g, 4,89mmol) trong DMF (16mL) được bổ sung natri azit (954mg, 14,68mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1) để thu được 4-azidotetrahydro-2H-pyran (110mg, 17%) dưới dạng dầu không màu. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,60-1,70 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,56-3,63 (1H, m), 3,92-3,97 (2H, m).

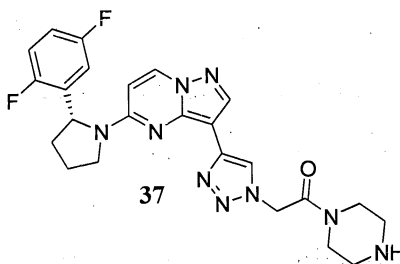
Bước C: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin



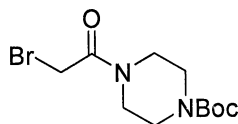
Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-etylnylpyrazolo[1,5-

a]pyrimidin (96,0mg, 0,296mmol) và 4-azidotetrahydro-2H-pyran (41,0mg, 0,326mmol) trong tBuOH (1,5mL) được bổ sung bột đồng (15,0mg, 0,237mmol) sau đó là nước (1,0mL) và dung dịch đồng sulfat 1M (0,059mL, 0,059mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 90 phút, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Sau khi bổ sung NH₄OH đậm đặc (2,0mL) sau đó là nước (2,0mL), thì hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 30 phút và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 30:1) để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin(84,0mg, 63%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,04-2,30 (7H, m), 2,49 (1H, br. s), 3,61 (2H, t, *J* = 11,6 Hz), 3,92 (1H, br. s), 4,18 (2H, t, *J* = 11,6 Hz), 4,73 (1H, br. s), 5,19 và 5,66 (1H, br. s + br. s), 5,88 và 6,31 (1H, br. s + br. s), 6,73-6,78 (1H, m), 6,91 (1H, br. s), 7,01-7,16 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,32 (1H, br. s), 8,47 (1H, s). MS: 452,2 [MH⁺].

Ví dụ 49: Điều chế hợp chất hóa học 37: (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(piperazin-1-yl)etan-1-on



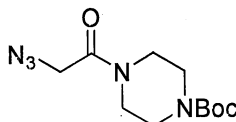
Bước A: tert-butyl 4-(2-bromoaxetyl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (2,00g, 10,7mmol) trong dung dịch NaHCO₃ 5% trọng lượng (36mL) và DCM (36mL) được bổ sung 2-bromoaxetyl bromua (1,40mL, 16,1mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch HCl 2N, nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được

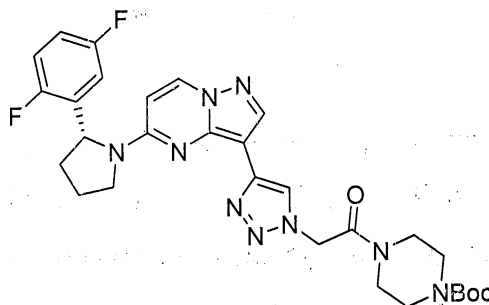
lọc và cô trong môi trường chân không. Chất rắn còn lại được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ EtOAc và hexan để thu được tert-butyl 4-(2-azidoaxetyl)piperazin-1-carboxylat (2,92g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 3,42-3,44 (2H, m), 3,46-3,54 (4H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 3,86 (2H, s).

Bước B: tert-butyl 4-(2-azidoaxetyl)piperazin-1-carboxylat



Huyền phù chứa tert-butyl 4-(2-azidoaxetyl)piperazin-1-carboxylat (2,92g, 9,51mmol) và natri azit (1,54g, 23,7mmol) trong CH_3CN (47mL) được hồi lưu trong 1 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ EtOAc và hexan để thu được tert-butyl 4-(2-azidoaxetyl)piperazin-1-carboxylat (2,28g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 3,33-3,38 (2H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,95 (2H, s).

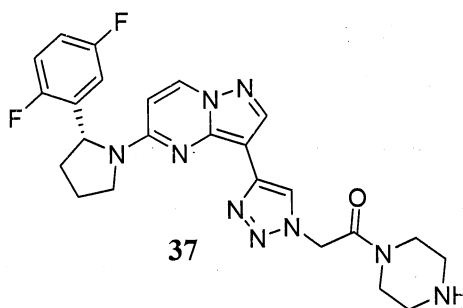
Bước C: tert-butyl (R)-4-(2-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetyl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-etylnylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin (Chất trung gian 13, 100mg, 0,308mmol) và tert-butyl 4-(2-azidoaxetyl)piperazin-1-carboxylat (91,0mg, 0,339mmol) trong tBuOH (1,5mL) được bổ sung bột đồng (16,0mg, 0,247mmol) sau đó là nước (0,70mL) và dung dịch đồng sulfat 1M (0,0620mL, 0,0620mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 90 phút, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha

loãng bằng EtOAc. Sau khi bổ sung NH_4OH đậm đặc (2,0mL) sau đó là nước (2,0mL) vào, thì hỗn hợp tạo thành được khuấy mạnh trong 30 phút và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 30:1) để thu được (R)-tert-butyl 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetyl)piperazin-1-carboxylat (108mg, 59%) dưới dạng bột màu vàng. ^1H -NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,00-2,25 (3H, m), 2,42-2,58 (1H, m), 3,34 (4H, br. s), 3,59 (2H, br. s), 3,65 (2H, br. s), 3,92 (1H, br. s), 5,20 và 5,52 (1H, br. s + br. s), 5,28-5,32 (2H, m), 5,85 và 6,27 (1H, br. s + br. s), 6,78 (1H, br. s), 6,90 (1H, br. s), 7,04-7,10 (1H, m), 7,63 (1H, s), 8,25 (1H, br. s), 8,47 (1H, s).

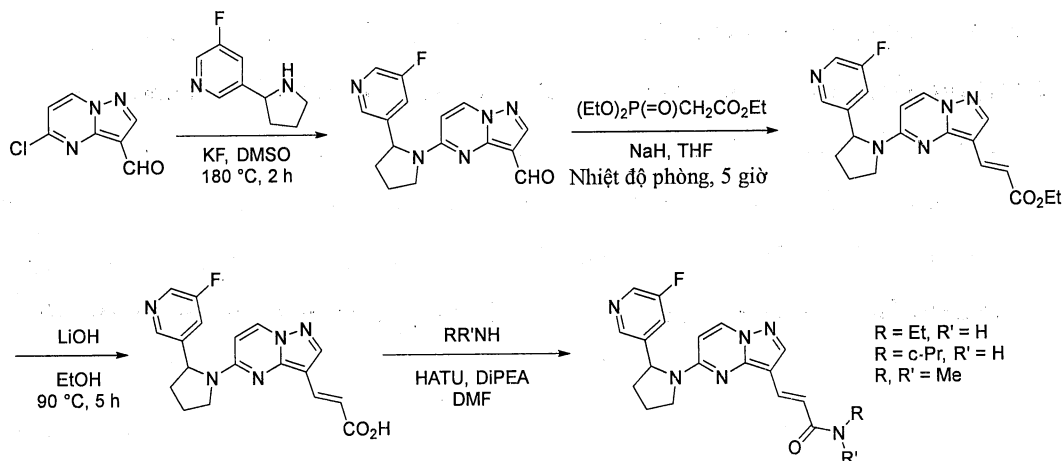
Bước D: (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(piperazin-1-yl)etan-1-on



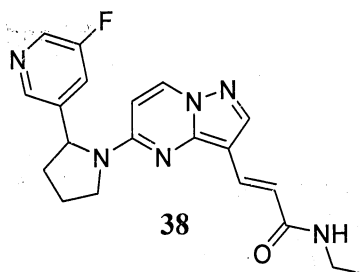
Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetyl)piperazin-1-carboxylat (108mg, 0,182mmol) trong DCM (1,0mL) được bổ sung TFA (0,500mL, 6,49mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 10:1 đến 3:1 đến 2:1) để thu được (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(piperazin-1-yl)etanon (78,0mg, 87%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. ^1H -NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,00-2,25 (3H, m), 2,50 (1H, br. s), 2,85 (4H, br. s), 3,57 (2H, br. s), 3,64 (2H, br. s), 3,90 (1H, br. s), 5,26 và 5,52 (1H, br. s + br. s), 5,26-5,30 (2H, m), 5,85 và 6,26 (1H, br. s + br. s), 6,77 (1H, br. s), 6,88 (1H, br. s), 7,00-7,12

(1H, m), 7,62 (1H, s), 8,24 (1H, br. s), 8,46 (1H, s). MS: 494,2 [MH⁺].

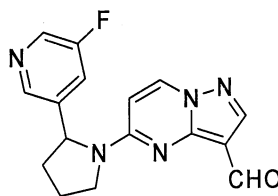
Ví dụ 50: Điều chế hợp chất hóa học 38



Hợp chất hóa học 38: (E)-N-ethyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit



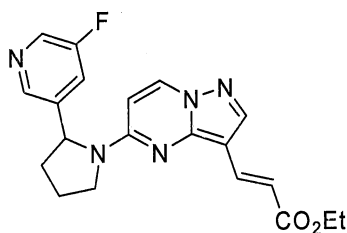
Bước A: 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (500mg, 2,75mmol), 3-flo-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin (Chất trung gian 1, 490mg, 2,95mmol) và KF (800mg, 13,8mmol) trong DMSO (9,2mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên

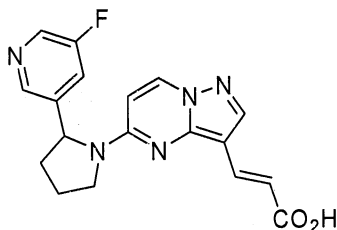
DCM:MeOH = 20:1) để thu được 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (779mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,20 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,62-3,88 (1H, m), 3,98-4,15 (1H, m), 5,30-5,45 (1H, m), 6,22 (0,3H, m), 6,72 (0,7 H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,60-7,75 (1H, m), 8,18-8,36 (1H, m), 8,38-8,56 (2H, m), 8,65 (0,3H, m), 8,80 (0,7 H, d, $J = 6,0$ Hz), 9,60 và 9,94 (1H, s+s).

Bước B: (E)-etyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat



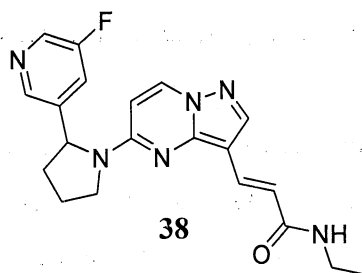
Huyền phù NaH (55% trọng lượng, 328mg, 7,51mmol) trong THF khô (8,0mL) được bổ sung dung dịch etyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetat (841mg, 3,75mmol) trong THF khô ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi bổ sung dung dịch chứa 5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (0,779g, 2,50mmol) trong THF khô, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl , và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được (E)-etyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat (511mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,20-1,32 (4H, m), 1,85-2,13 (3H, m), 3,60-3,90 (1H, m), 3,96-4,22 (3H, m), 5,28-5,42 (1H, m), 6,05-6,32 (1H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,40-7,77 (2H, m), 8,09-8,12 (1H, m), 8,15-8,80 (3H, m).

Bước C: axit (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic



Dung dịch chứa (E)-ethyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat (511mg, 1,340mmol) trong EtOH (5,0mL) và nước (1,7mL) được bổ sung LiOH (96,0mg, 4,02mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH = 5~6 và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (373mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,13 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,60-3,92 (1H, m), 3,93-4,12 (1H, m), 5,28-5,42 (1H, m), 6,05-6,32 (1H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,40-7,77 (2H, m), 8,09-8,29 (1H, m), 8,32-8,80 (3H, m), 11,73 (1H, br. s).

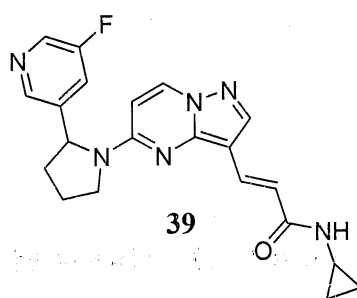
Bước D: (E)-N-ethyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit



Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,142mmol) trong DMF (1,0mL) được bổ sung etylamin (2,0M trong THF, 0,142mL, 0,283mmol), DIPEA (0,0740mL, 0,425mmol), và HATU (81,0mg, 0,212mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

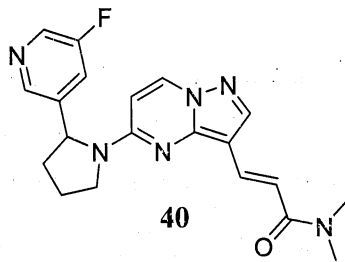
cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (E)-N-etyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit (48,0mg, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,10 (3H, t, *J* = 6,6 Hz), 1,92-2,20 (3H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 3,60-3,92 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 5,28-5,58 (1H, m), 6,05-6,42 (1H, m), 6,54-6,80 (1H, m), 7,18-8,10 (4H, m), 8,32-8,75 (3H, m). MS: 381,1 [MH⁺].

Ví dụ 51: Điều chế hợp chất hóa học 39: (E)-N-xyclopropyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit



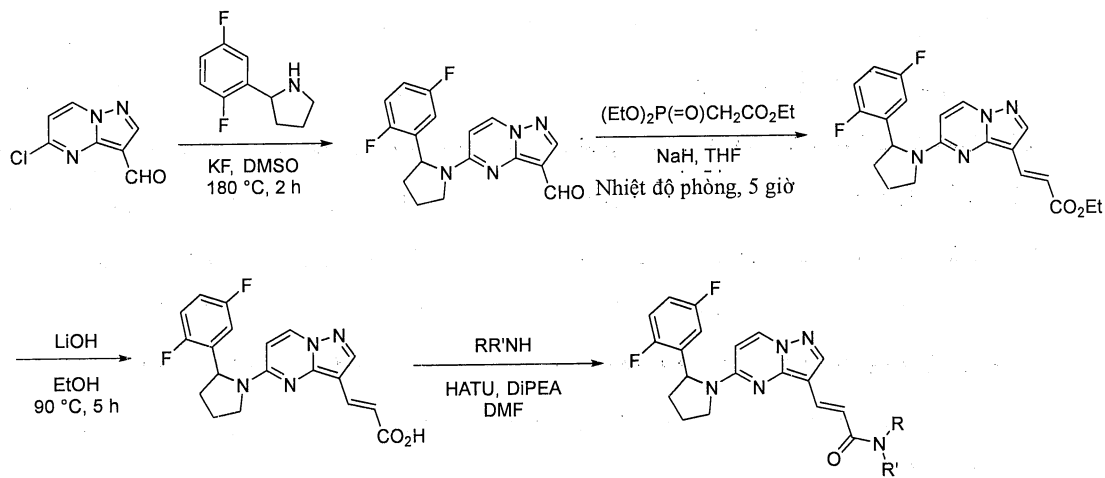
Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,142mmol) trong DMF (1,0mL) được bổ sung xyclopropanamin (0,0200mL, 0,283mmol), DIPEA (0,0740mL, 0,425mmol), và HATU (81,0mg, 0,212mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (E)-N-xyclopropyl-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit (21,0mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (2H, m), 0,61-0,75 (2H, m), 1,86-2,17 (3H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 3,60-3,92 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 5,25-5,52 (1H, m), 6,05-6,38 (1H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,28-8,12 (4H, m), 8,32-8,75 (3H, m). MS: 393,1 [MH⁺].

Ví dụ 52: Điều chế hợp chất hóa học 40: (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-dimetylacryl-amit

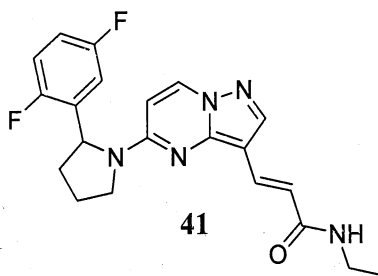


Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,142mmol) trong DMF (1,0mL) được bổ sung dimethylamin hydroclorua (23,0mg, 0,283mmol), DIPEA (0,0740mL, 0,425mmol), và HATU (81,0mg, 0,212mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (E)-3-(5-(2-(5-flopyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-dimethylacrylamit (39,0mg, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,80-3,00 (6H, m), 3,54-3,88 (1H, m), 3,92-4,15 (1H, m), 5,25-5,50 (1H, m), 6,05-6,12 (0,3H, m), 6,48-6,70 (0,7H, m), 6,73-7,70 (3H, m), 8,00-8,70 (4H, m). MS: 381,1 $[\text{MH}^+]$.

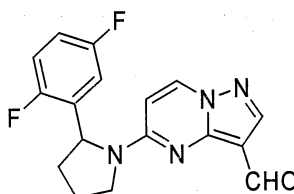
Ví dụ 53: Điều chế hợp chất hóa học 41



Hợp chất hóa học 41: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-etylacrylamit

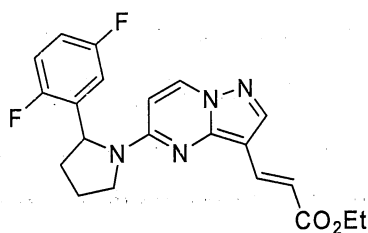


Bước A: 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (300mg, 1,65mmol), 2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 2, 324mg, 1,77mmol) và KF (480mg, 8,26mmol) trong DMSO (5,5mL) được làm nóng ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1) để thu được 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (540mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 và 10,11 (1H, s+s).

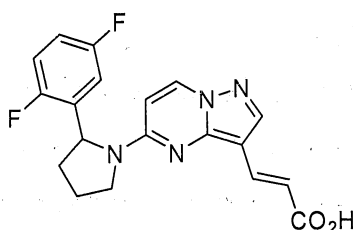
Bước B: (E)-etyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat



Huyền phù NaH (55% trọng lượng, 349mg, 8,00mmol) trong THF khô (8,9mL) được bổ sung dung dịch chứa etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (896mg, 4,00mmol)

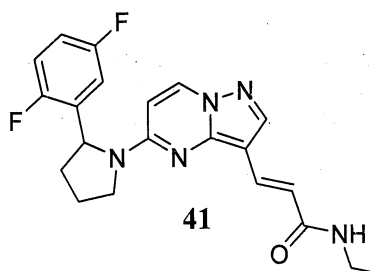
trong THF khô ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi bổ sung dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (875mg, 2,67mmol) trong THF khô vào, thì hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ và sau đó được làm nguội bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được (E)-etyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat (609mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,36 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,95-2,20 (3H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 4,20-4,43 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,70 (0,4H, m), 5,84-5,96 (0,4H, m), 6,25-6,46 (0,6H, m), 6,65-6,78 (2H, m), 6,82-7,00 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,50-7,85 (1H, m), 7,80-8,05 (1H, m), 8,12-8,35 (1H, m).

Bước C: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic acid



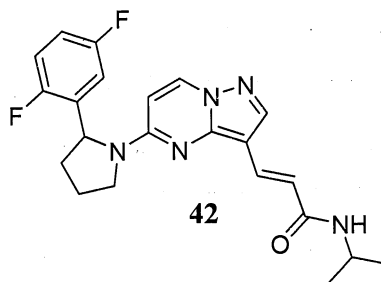
Dung dịch chứa (E)-etyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat (345mg, 0,866mmol) trong EtOH (3,3mL) và nước (1,1mL) được bổ sung LiOH (62,0mg, 2,60mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N cho đến độ pH = 5~6. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (297mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,14 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,35-3,88 (1H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 5,28-5,53 (1H, m), 6,00-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,01-7,70 (3H, m), 8,05-8,20 (1H, m), 8,50-8,78 (1H, m), 11,95 (1H, s).

Bước D: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-ethylacrylamit



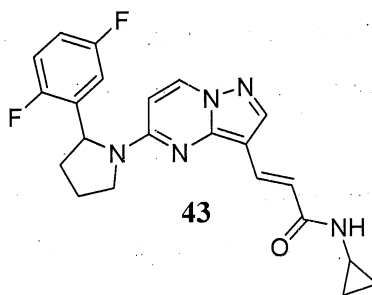
Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (75,0mg, 0,203mmol) trong DCM (2,0mL) được bổ sung 2 giọt DMF sau đó là oxalyl clorua (0,0355mL, 0,405mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất axyl clorua tương ứng. Hợp chất axyl clorua thô còn lại được hòa tan trong DCM (2,0mL), và sau đó etylamin hydroclorua (18,2mg, 0,405mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và được làm nguội bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:10 chỉ trên EtOAc) để thu được (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-ethylacrylamit (13,0mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H -NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,15-1,32 (6H, m), 1,98-2,32 (3H, m), 2,42-2,60 (1H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 3,61-4,05 (2H, m), 5,38-5,50 (1H, m), 6,23-6,60 (1H, m), 6,70-6,78 (1H, m), 6,86-7,13 (2H, m), 7,80-9,00 (1H, m), 8,10-8,36 (1H, m). MS: 398,1 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 54: Điều chế hợp chất hóa học 42: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-isopropylacrylamit



Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (55,0mg, 0,149mmol) trong DMF (1,5mL) được bổ sung HATU (73,4mg, 0,193mmol), DIPEA (78,0 μ L, 0,446mmol) và isopropylamin (9,66mg, 0,163mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:10 chỉ trên EtOAc) để thu được (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-isopropylacrylamit (30,0mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,13-1,32 (6H, m), 2,00-2,29 (3H, m), 2,42-2,60 (1H, m), 3,60-4,00 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 5,25-5,38 (1H, m), 5,62-5,95 (1H, m), 6,20-6,60 (2H, m), 6,70-6,77 (1H, m), 6,82-6,98 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,82-7,99 (1H, m), 8,10-8,40 (1H, m). MS: 412,1 $[\text{MH}^+]$.

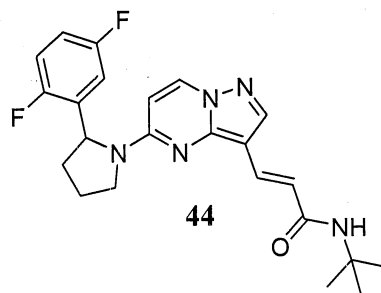
Ví dụ 55: Điều chế hợp chất hóa học 43: (E)-N-xyclopropyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit



Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,135mmol) trong DMF (1,4mL) được bổ sung HATU (66,7mg, 0,176mmol), DIPEA (70,7 μ L, 0,405mmol) và xyclopropylamin (10,5 μ L, 0,149mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 10:1 chỉ trên EtOAc) để thu được (E)-N-xyclopropyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit (30,0mg, 54%)

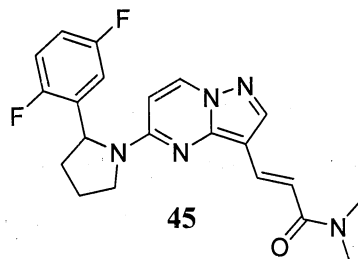
dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 0,50-0,65 (2H, m), 0,78-0,92 (2H, m), 1,92-2,30 (4H, m), 2,39-2,59 (1H, m), 2,82-2,85 (1H, m), 3,58-3,80 (1H, m), 3,86-4,12 (1H, m), 5,50-5,70 (2H, m), 6,23-6,48 (1H, m), 6,69-6,78 (1H, m), 6,82-7,08 (2H, m), 7,45-7,62 (1H, m), 7,82-8,00 (1H, m), 8,12-8,40 (1H, m). MS: 410,1 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 56: Điều chế hợp chất hóa học 44: (E)-N-tert-butyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo-[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit



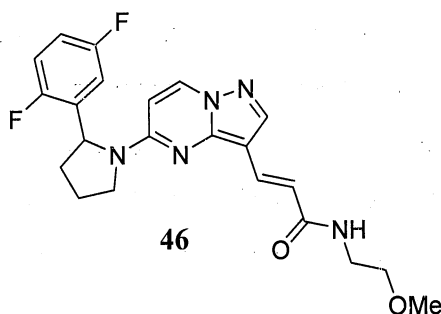
Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,135mmol) trong DMF (0,90mL) được bổ sung tert-butylamin (20,0mg, 0,270mmol), DIPEA (0,0710mL, 0,405mmol), và HATU (77,0mg, 0,203mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên $\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$ đến $10:1$) để thu được (E)-N-tert-butyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo-[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylamit (38,0mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,31 (9H, s), 1,80-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,58-3,90 (1H, m), 3,95-4,12 (1H, m), 5,25-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,97-6,10 (0,4H, m), 6,30-6,54 (0,6H, m), 6,52-6,68 (1H, m), 6,70-7,00 (1H, m), 7,01-7,52 (4H, m), 7,95-8,10 (1H, m), 8,43-8,72 (1H, m). MS: 426,2 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 57: Điều chế hợp chất hóa học 45: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-dimetylacrylamit



Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (55,0mg, 0,149mmol) trong DMF (1,5mL) được bổ sung HATU (73,4mg, 0,193mmol), DIPEA (78,0 μ l, 0,446mmol) và dimetyl amin hydroclorua (7,36mg, 0,163mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:10 chỉ trên EtOAc) để thu được (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N,N-dimetylacrylamit (38,0mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,98-2,15 (3H, m), 2,35-2,60 (1H, m), 2,82-3,30 (6H, m), 3,50-3,78 (1H, m), 3,80-4,15 (2H, m), 5,64-6,01 (1H, m), 6,18-6,44 (1H, m), 6,60-6,78 (1H, m), 6,83-7,13 (2H, m), 7,55-7,86 (1H, m), 7,90-8,05 (1H, m), 8,10-8,43 (1H, m). MS: 398,1 $[\text{MH}^+]$.

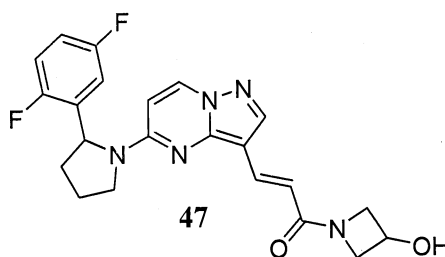
Ví dụ 58: Điều chế hợp chất hóa học 46: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-(2-metoxyletyl)-acrylamit



Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (60,0mg, 0,162mmol) trong DMF (1,1mL) được bổ sung 2-metoxyletanamin (37,0mg, 0,486mmol), DIPEA (0,0850mL, 0,486mmol), và HATU (185mg, 0,486mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được pha loãng bằng nước. Sau khi được khuấy trong 30

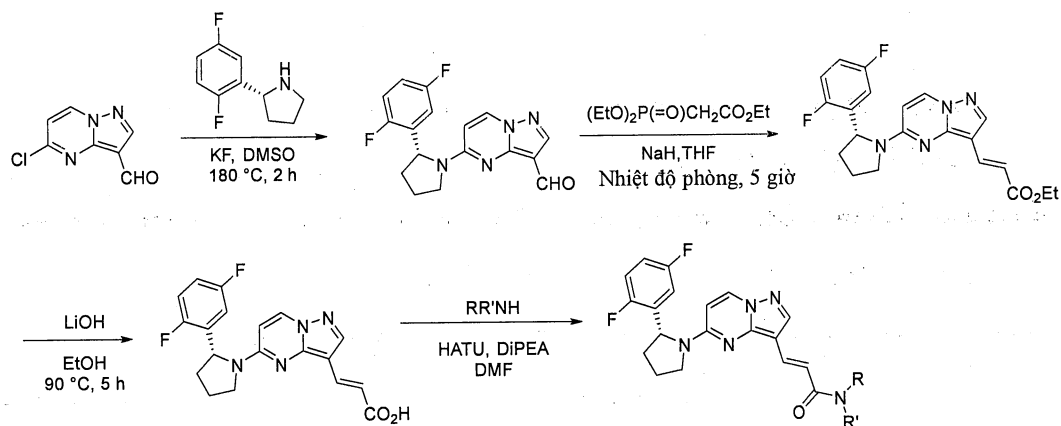
phút nữa, thì chất rắn màu trắng kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-(2-metoxetyl)-acrylamit (43,4mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,20-3,30 (3H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,46-3,88 (2H, m), 3,90-4,15 (1H, m), 5,20-5,60 (1H, m), 5,88-6,38 (1H, m), 6,40-6,80 (1H, m), 6,81-7,55 (4H, m), 7,90-8,15 (2H, m), 8,40-8,80 (1H, m). * Một proton từ NH không quan sát được. MS: 428,2 [MH^+].

Ví dụ 59: Điều chế hợp chất hóa học 47: (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-2-en-1-on

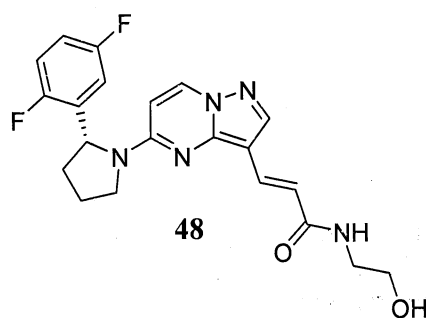


Dung dịch chứa axit (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,135mmol) trong DMF (0,90mL) được bổ sung azetidin-3-ol hydroclorua (44,0mg, 0,405mmol), DIPEA (0,141mL, 0,810mmol), và HATU (0,103g, 0,270mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(3-hydroxyazetidin-1-yl)prop-2-en-1-on (21,0mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,56-3,90 (2H, m), 3,92-4,19 (3H, m), 4,20-4,58 (2H, m), 5,30-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,74 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,97-6,10 (0,4H, m), 6,28-6,40 (0,6H, m), 6,52-7,70 (2H, m), 7,05-7,52 (3H, m), 8,09-8,20 (1H, m), 8,50-8,78 (1H, m). MS: 426,2 [MH^+].

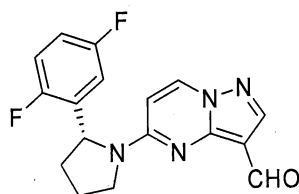
Ví dụ 60: Điều chế hợp chất hóa học 48



Hợp chất hóa học 48: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-acrylamit



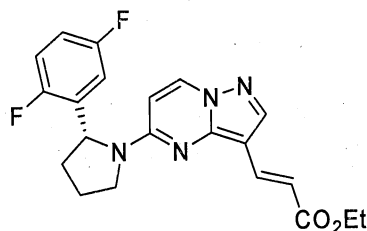
Bước A: (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt



Hỗn hợp của 5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (Chất trung gian 10, 4,70g, 25,9mmol), (R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin (Chất trung gian 5, 5,07g, 27,7mmol) và KF (7,52g, 129mmol) trong DMSO (86mL) được khuấy ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH = 20:1) để thu được (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (8,50g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H-

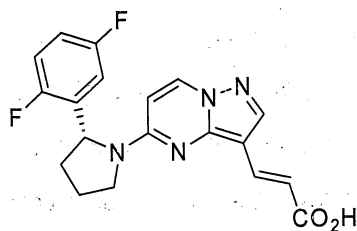
NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 và 10,11 (1H, s+s).

Bước B: (R,E)-etyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat



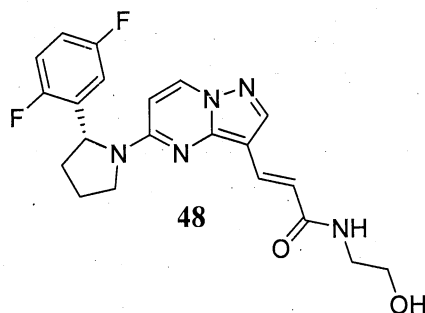
Huyền phù NaH (55% trọng lượng, 3,30g, 76mmol) trong THF khô (80mL) được bổ sung dung dịch chứa etyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetat (8,47g, 37,8mmol) trong THF khô ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch chứa (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbaldehyt (8,27g, 25,2mmol) trong THF khô (40mL) vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) để thu được (R,E)-etyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat (6,00g, 60%) dưới dạng chất rắn màu hơi đỏ. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,95-2,20 (3H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 4,20-4,43 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,70 (0,4H, m), 5,84-5,96 (0,4H, m), 6,25-6,46 (0,6H, m), 6,65-6,78 (2H, m), 6,82-7,00 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,50-7,85 (1H, m), 7,80-8,05 (1H, m), 8,12-8,35 (1H, m).

Bước C: axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic



Dung dịch chứa (R,E)-etyl-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylat (6,00g, 15,1mmol) trong EtOH (56mL) và nước (19mL) được bổ sung lithi hydroxit hydrat (1,90g, 45,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ và được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bay hơi EtOH, thì phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 2N và được pha loãng bằng EtOAc. Chất rắn kết tủa màu vàng được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOAc, được làm khô trong môi trường chân không để thu được axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (5,58g, >99%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,14 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,35-3,88 (1H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 5,28-5,53 (1H, m), 6,00-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,01-7,70 (3H, m), 8,05-8,20 (1H, m), 8,50-8,78 (1H, m), 11,95 (1H, s). MS: 371,03 [MH⁺].

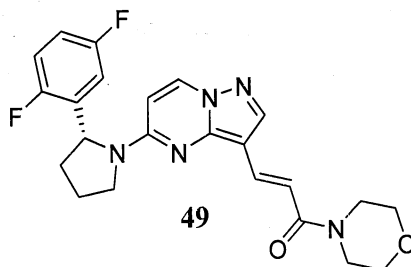
Bước D: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-acrylamit



Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (400mg, 1,080mmol) trong DMF (2,1mL) được bổ sung HATU (616mg, 1,62mmol) và DIPEA (0,472mL, 2,70mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung 2-aminoetanol (66,0mg, 1,08mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước hai lần và dung dịch NaOH 1N, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (EtOAc:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-acrylamit (279mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian,

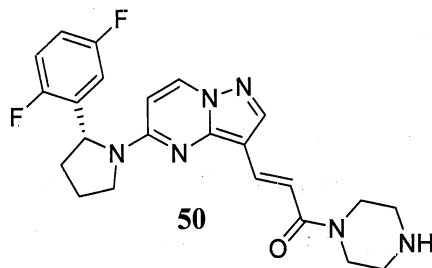
400 MHz): δ 1,82-2,12 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,20-3,30 (3H, m), 3,33-3,52 (2H, m), 3,56-3,92 (2H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 5,23-5,62 (1H, m), 5,92-6,43 (1H, m), 6,53-6,83 (1H, m), 6,90-7,55 (4H, m), 7,90-8,20 (1H, m), 8,50-8,80 (1H, m). MS: 414,1 $[MH^+]$.

Ví dụ 61: Điều chế hợp chất hóa học 49: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-morpholinoprop-2-en-1-on.

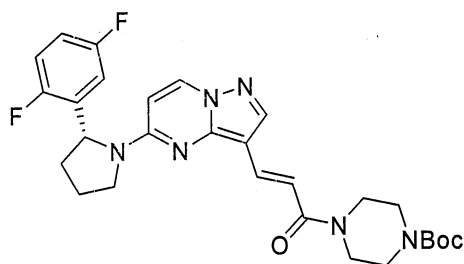


Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (3,00g, 8,10mmol) trong DMF (16mL) được bổ sung HATU (4,62g, 12,1mmol) và DIPEA (3,54mL, 20,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung morpholin (1,05mL, 12,1mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước hai lần, dung dịch NaOH 1N và sau đó là nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ có EtOAc trên EtOAc:MeOH = 10:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-morpholinoprop-2-en-1-on (2,13g, 60%) dưới dạng chất rắn màu tím. 1H -NMR ($DMSO-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,40 (5H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,40-3,70 (6H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 5,24-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,95-6,18 (0,4H, m), 6,58-6,70 (0,6H, m), 6,71-6,85 (1H, m), 6,86-7,50 (5H, m), 8,05-8,30 (1H, m), 8,50-8,83 (1H, m). MS: 440,2 $[MH^+]$.

Ví dụ 62: Điều chế hợp chất hóa học 50: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

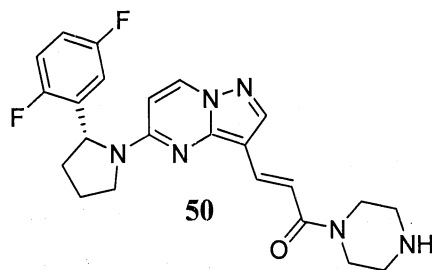


Bước A: (R,E)-tert-butyl 4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)-piperazin-1-carboxylat



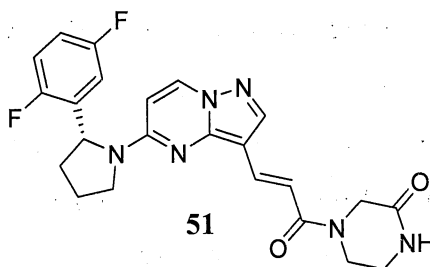
Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (400mg, 1,08mmol) trong DMF (2,2mL) được bổ sung HATU (616mg, 1,62mmol) và DIPEA (0,472mL, 2,70mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (201mg, 1,08mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, đồng thời chất rắn màu vàng được tạo ra. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước hai lần và dung dịch NaOH 1N, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 trên DCM:EtOAc = 1:10) để thu được (R,E)-tert-butyl 4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)-piperazin-1-carboxylat (413mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,48 (9H, s), 1,95-2,09 (3H, m), 2,43-2,78 (1H, m), 3,20-4,00 (10H, m), 5,17 và 5,75 (1H, s+s), 5,85 và 6,34 (1H, s+s), 6,67 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,50-8,32 (3H, m).

Bước B: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Dung dịch chứa (R,E)-tert-butyl 4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)-piperazin-1-carboxylat (413mg, 0,767mmol) trong DCM (3,8mL) được bổ sung TFA (2,00mL, 26,0mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng DCM, được kiểm hóa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 , được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (DCM:MeOH = 10:1 đến 5:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (220mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,40 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,64-2,80 (3H, m), 3,40-3,82 (7H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 5,24-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,95-6,18 (0,4H, m), 6,58-6,70 (0,6H, m), 6,71-6,85 (1H, m), 6,86-7,00 (1H, m), 7,05-7,50 (3H, m), 8,05-8,25 (1H, m), 8,46-8,80 (1H, m). MS: 439,2 [MH^+].

Ví dụ 63: Điều chế hợp chất hóa học 51: (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)piperazin-2-on

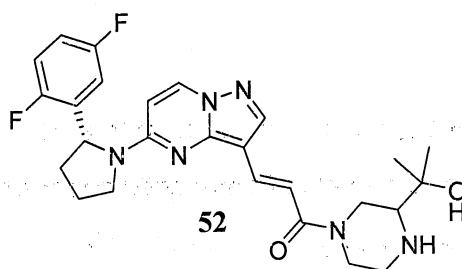


Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (50,0mg, 0,162mmol) trong DMF (0,68mL) được bổ sung HATU (62,0mg, 0,162mmol) và DIPEA (0,0570mL, 0,324mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung piperazin-2-on (16,0mg, 0,162mmol) ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

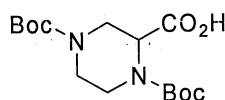
nhiệt độ trong phòng qua đêm, đồng thời chất rắn màu vàng được tạo ra. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước hai lần và dung dịch NaOH 1N, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:1 trên DCM:EtOAc = 1:10) để thu được (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)piperazin-2-on (52,0mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS: 453,1 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 64: Điều chế hợp chất hóa học 52: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

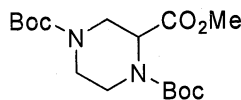


Bước A: axit 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic



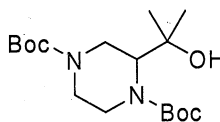
Dung dịch chứa axit 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic (5,00g, 15,1mmol) và Na_2CO_3 (5,79g, 54,7mmol) trong nước (49mL) được bổ sung dung dịch chứa $(t\text{-Boc})_2\text{O}$ (7,20mL, 31,0mmol) trong THF (31mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa cẩn thận bằng dung dịch HCl 5N cho đến độ pH = 1 và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được axit 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic (5,00g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,44 và 1,48 (18H, s và s), 2,83 (1H, br. s), 3,08-3,23 (2H, m), 3,84 (1H, dd, $J = 17,2, 13,2$ Hz), 4,01 (1H, br. s), 4,52-4,60 (1H, m), 4,75 (1H, s), 9,56 (1H, br. s).

Bước B: 1,4-di-tert-butyl 2-metyl piperazin-1,2,4-tricarboxylat



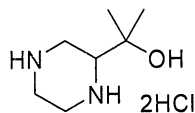
Dung dịch chứa axit 1,4-bis(tert-butoxycarbonyl)piperazin-2-carboxylic (4,88g, 14,7mmol) trong DMF (49mL) được bổ sung K_2CO_3 (2,65g, 19,2mmol), và hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ $0^\circ C$. Hỗn hợp này được từ từ bổ sung metyl iodua (1,38mL, 22,1mmol). Hỗn hợp phản ứng này đã khuấy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 7:1 đến 5:1 đến 3:1) để thu được 1,4-di-tert-butyl 2-metyl piperazin-1,2,4-tricarboxylat (5,09g, 100%) dưới dạng dầu nhớt màu nâu nhạt. 1H -NMR ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,44 (18H, s), 2,80 (1H, br. s), 3,12-3,24 (1H, m), 3,21 (1H, br. s), 3,74 (3H, s), 3,80-4,10 (2H, m), 4,48-4,73 (2H, m).

Bước C: di-tert-butyl 2-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1,4-dicarboxylat



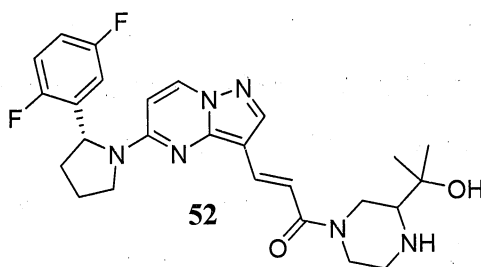
Dung dịch chứa 1,4-di-tert-butyl 2-metyl piperazin-1,2,4-tricarboxylat (5,09g, 14,7mmol) trong THF khô (49mL) được bổ sung metylmagie bromua (3,0M trong THF và toluen, 31,7mL, 44,3mmol) ở nhiệt độ $0^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi được làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl , hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 5:1 đến 3:1 đến 2:1) để thu được di-tert-butyl 2-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1,4-dicarboxylat (2,47g, 48%) dưới dạng dầu nhớt không màu. 1H -NMR ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,21 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,46 (18H, s), 3,01-3,38 (4H, m), 3,79-4,21 (4H, m).

Bước D: 2-(piperazin-2-yl)propan-2-ol 2HCl



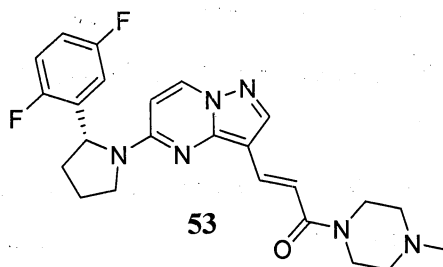
Dung dịch chứa di-tert-butyl 2-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1,4-dicarboxylat (2,47g, 7,17mmol) trong MeOH (23mL) được bổ sung HCl (dung dịch 4M trong dioxan, 8,96mL, 35,9mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, đồng thời chất rắn được kết tủa. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì chất rắn còn lại được làm khô trong môi trường chân không để thu được 2-(piperazin-2-yl)propan-2-ol 2HCl (1,17g, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,19 (3H, s), 1,25 (3H, s), 2,97 (1H, t, *J* = 13,6 Hz), 3,20-3,34 (3H, m), 3,34-3,48 (2H, m), 3,53-3,56 (2H, m), 9,14 (1H, br. s), 9,60 (1H, br. s), 9,89 (2H, br. s).

Bước E: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-1-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



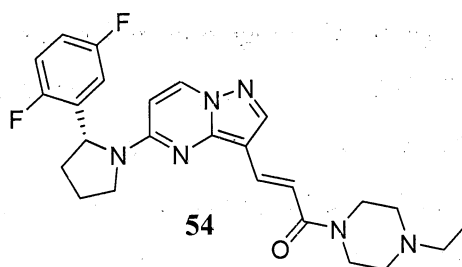
Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)acrylic (67,0mg, 0,181mmol) trong DMF (1,2mL) được bổ sung HATU (89,0mg, 0,235mmol) và DIPEA (0,142mL, 0,814mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung 2-(piperazin-2-yl)propan-2-ol 2HCl (47,0mg, 0,217mmol) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-1-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (64,0mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 468,1 [MH⁺]

Ví dụ 65: Điều chế hợp chất hóa học 53: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hỗn hợp của (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (50,0mg, 0,114mmol) và formaldehyt (dung dịch nước 37%, 0,011mL, 0,148mmol) trong MeOH (1,1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi bổ sung natri xyanobohyđrua (10,7mg, 0,171mmol) vào trong một phần, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội bằng dung dịch NaOH 2N(1,42mL, 2,85mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (44,0mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,65-1,85 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,40-2,52 (5H, m), 3,40-4,20 (6H, m), 5,20 (0,5H, s), 5,70-5,92 (1H, m), 6,38 (0,5H, s), 6,69 (1H, s), 6,82-7,16 (2H, m), 7,60-7,82 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,10-8,40 (1H, m). MS: 453,1 [MH⁺].

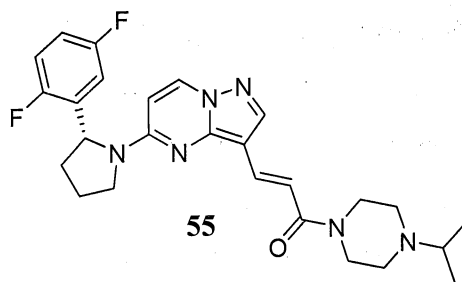
Ví dụ 66: Điều chế hợp chất hóa học 54: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-etylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hỗn hợp của (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (100mg, 0,228mmol) và

axetaldehyt (129 μ L, 0,228mmol) trong MeOH (1,1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi bổ sung natri triaxetoxhydroborat (73,0mg, 0,342mmol) sau đó là axit axetic (261 μ L, 4,56mmol) vào, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội bằng dung dịch NaOH 2N (1,42mL, 2,85mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 đến 15:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-etylpipezazin-1-yl)prop-2-en-1-on (69,5mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,83-2,00 (2H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,30-2,48 (6H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,35 và 5,59 (1H, s+s), 6,01 và 6,64 (1H, s+s), 6,76-6,79 (1H, m), 7,05-7,21 (1H, m), 7,23-7,48 (2H, m), 8,13-8,23 (1H, m), 8,54 và 8,74 (1H, s+s). MS : 467,1 [MH⁺].

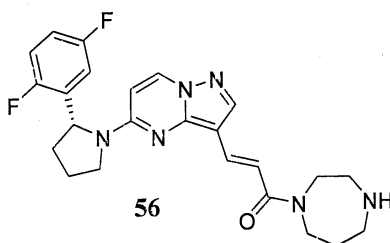
Ví dụ 67: Điều chế hợp chất hóa học 55: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-isopropylpipezazin-1-yl)prop-2-en-1-on



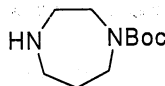
Hỗn hợp của (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (50,0mg, 0,114mmol) và axeton (0,025mL, 0,342mmol) trong MeOH (1,1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi bổ sung natri xyanobohyđrua (10,7mg, 0,171mmol) vào trong một phần, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 giờ và được làm nguội bằng dung dịch NaOH 2N (1,4mL, 2,85mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 đến 10:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-isopropylpipezazin-1-

yl)prop-2-en-1-on (46,3mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,08 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,95-2,36 (4H, m), 2,40-2,50 (5H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 3,40-4,20 (6H, m), 5,18 (0,5H, s), 5,65-5,92 (1H, m), 6,34 (0,5H, s), 6,69 (1H, s), 6,82-7,20 (2H, m), 7,60-7,82 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,10-8,40 (1H, m). MS: 481,1 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 68: Điều chế hợp chất hóa học 56: (R,E)-1-(1,4-diazepan-1-yl)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)prop-2-en-1-on

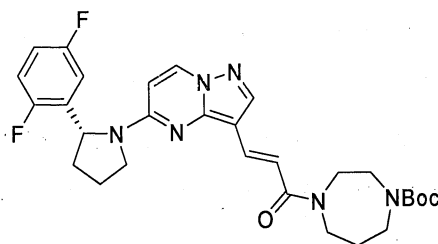


Bước A: tert-butyl 1,4-diazepa-1-carboxylat



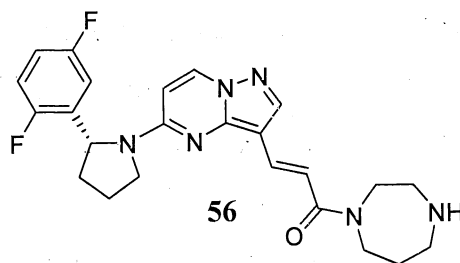
Dung dịch chứa 1,4-diazepan (1,00g, 9,98mmol) trong DCM (22mL) được bổ sung dung dịch chứa $(t\text{-Boc})_2\text{O}$ (1,08g, 4,99mmol) trong DCM (11mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong Et_2O và được chiết bằng dung dịch axit xitric 10%. Lớp nước được kiềm hóa bằng K_2CO_3 rắn cho đến độ pH=11 và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc . Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 1,4-diazepa-1-carboxylat (795mg, 88%) dưới dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47(9H, s) 1,59 (1H, br, s), 1,74-1,80 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,39-3,51 (4H, m).

Bước B: (R,E)-tert-butyl 4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)-1,4-diazepa-1-carboxylat



Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (100mg, 0,270mmol) trong DMF (1,8mL) được bổ sung HATU (154mg, 0,405mmol), DIPEA (118 μ L, 0,675mmol) và tert-butyl 1,4-diazepa-1-carboxylat (65,0mg, 0,324mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:4 đến 1:5) để thu được (R,E)-tert-butyl 4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)-1,4-diazepa-1-carboxylat (137mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,12-1,43 (9H, m), 1,55-1,80 (2H, m), 1,81-2,00 (3H, m), 2,32-2,50 (1H, m), 2,19-3,30 (3H, m), 3,38-3,88 (7H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,32 và 5,95 (1H, s+s), 6,11 và 3,64 (1H, s+s), 6,67 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,50-8,32 (3H, m).

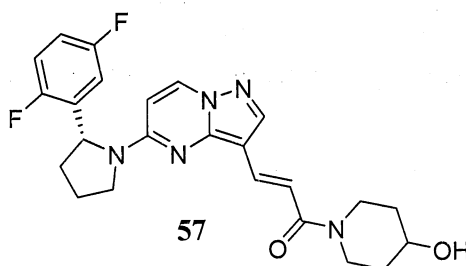
Bước C: (R,E)-1-(1,4-diazepan-1-yl)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)prop-2-en-1-on



Dung dịch chứa (R,E)-tert-butyl 4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)-1,4-diazepa-1-carboxylat (137mg, 0,283mmol) trong DCM (2,5mL) được bổ sung TFA (382 μ Lg, 4,96mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước, được trung hòa bằng dung

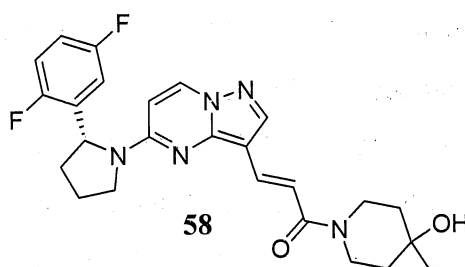
dịch bão hòa NaHCO_3 và được rửa bằng EtOAc. Lớp nước đã tách được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ đã kết hợp (chỉ mình DCM) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được (R,E)-1-(1,4-diazepan-1-yl)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)prop-2-en-1-on (48,1mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 453,1 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 69: Điều chế hợp chất hóa học 57: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

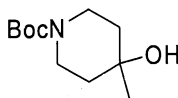


Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (100mg, 0,270mmol) trong DMF (1,35mL) được bổ sung HATU (0,133g, 0,351mmol) và DIPEA (0,118mL, 0,675mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được làm nguội xuống nhiệt độ 0°C . Sau khi bổ sung piperidin-4-ol (0,0330g, 0,324mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước và dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH 20:1 đến 10:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (120mg, 98%) dưới dạng bột màu vàng. MS: 454,1 $[\text{MH}^+]$

Ví dụ 70: Điều chế hợp chất hóa học 58: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

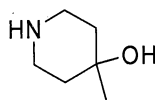


Bước A: tert-butyl 4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-carboxylat



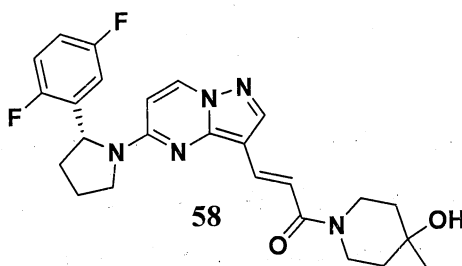
Dung dịch chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,00g, 5,02mmol) trong THF khô (25mL) được bổ sung metylmagie clorua (2,17mL, 6,52mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ 0°C bằng cách khuấy trong 2 giờ và được làm nguội bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc, và lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không để thu được tert-butyl 4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-carboxylat (1,08g, >99%) dưới dạng dầu không màu, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,50-1,58 (4H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,64-3,76 (2H, m).

Bước B: 4-methylpiperidin-4-ol



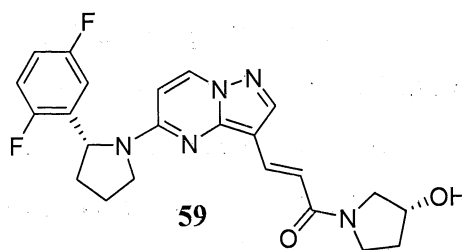
Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-carboxylat (1,08g, 5,02mmol) trong DCM được bổ sung TFA (1,93mL, 25,1mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi được kiềm hóa bằng dung dịch bão hòa NaHCO₃, lớp nước đã tách được cô trong môi trường chân không (Hợp chất được hòa tan trong lớp nước). Phần cặn được pha loãng bằng MeOH và sau đó được lọc qua miếng SiO₂ trong khi rửa bằng MeOH. Phần lọc được cô trong môi trường chân không để thu được 4-methylpiperidin-4-ol (235mg, 40%) dưới dạng dầu nhớt, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước C: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (100mg, 0,270mmol) trong DMF (1,35mL) được bổ sung HATU (133mg, 0,351mmol) và DIPEA (0,165mL, 0,945mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được làm nguội xuống nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung 4-metylpiperidin-4-ol thô (0,155g, 1,35mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng, thì hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước và dung dịch bão hòa NaHCO₃, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (chỉ EtOAc trên DCM:MeOH 20:1) để thu được (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (126mg, 100%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS: 468,1 [MH⁺].

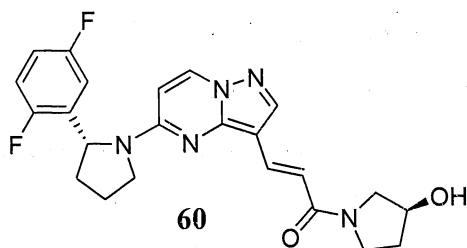
Ví dụ 71: Điều chế hợp chất hóa học 59: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (70,0mg, 0,189mmol) trong DMF (1,5mL) được bổ sung HATU (108mg, 0,284mmol), DIPEA (99,0μL, 0,567mmol) và (R)-pyrrolidin-3-ol (49,0mg, 0,567mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ (EtOAc:MeOH = 30:1 đến 10:1) để thu được (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-((R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (15,0mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 440,2 [MH⁺].

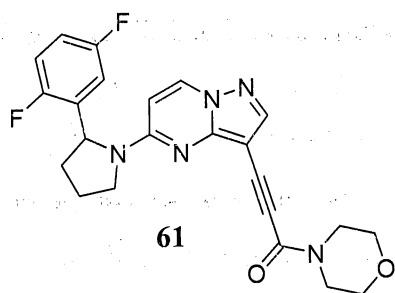
Ví dụ 72: Điều chế hợp chất hóa học 60: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-

yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-((S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Dung dịch chứa axit (R,E)-3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acrylic (70,0mg, 0,189mmol) trong DMF (1,5mL) được bổ sung HATU (108mg, 0,284mmol), DIPEA (99,0 μ L, 0,567mmol) và (S)-pyrolidin-3-ol (49,0mg, 0,567mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (EtOAc:MeOH = 30:1 đến 10:1) để thu được (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-((S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (15,0mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 440,2 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 73: Điều chế hợp chất hóa học 61: 3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-morpholinoprop-2-yn-1-on



Dung dịch chứa 5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyrimidin(456mg, 1,070mmol), 1-morpholinoprop-2-yn-1-on (223mg, 1,60mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (75,0mg, 0,107mmol) và đồng (I) iodua (20,0mg, 0,107mmol) trong TEA (5,0mL) và THF (5,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ. Sau khi cô trong môi trường chân không, thì phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:1 chỉ trên EtOAc) để thu được 3-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-morpholinoprop-2-yn-1-on (45,7mg, 9,7%) dưới dạng chất rắn màu cam. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,05-2,20 (3H, m), 2,24-

2,60 (1H, m), 3,58-4,20 (10H, m), 5,18 và 5,73 (1H, s+s), 5,88 và 6,36 (1H, s+s), 6,69 (1H, br. s), 6,94 (1H, br. s), 7,13 (1H, br. s), 7,44-7,77 (1H, m), 8,15-8,50 (1H, m). MS: 438,3 [MH⁺].

Ví dụ 74: Thử nghiệm kinaza TRK A, B & C

Bộ kit thử nghiệm ADP-Glo được mua của Promega. poly (Glu, Tyr), magie sulfat, albumin huyết thanh bò (BSA) và dimetylsulfoxit (DMSO) được mua của Sigma-Aldrich. Chất đệm Tris-HCl được mua của BD Gentest. Bộ kit HTRF KinEASE-TK được mua của cisbio. Kinaza T RK A, B & C được mua của Carna bioscience.

Thử nghiệm kinaza được thực hiện đối với các hợp chất hóa học 1-61 bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm ADP-Glo phát quang (Promega) và bộ kit thử nghiệm HTRF KinEASE-TK (cisbio). Bộ kit thử nghiệm ADP-Glo phát quang (Promega) đo ADP được tạo ra từ phản ứng kinaza. ADP được chuyển hóa thành ATP, mà sau đó được chuyển hóa thành ánh sáng bằng Ultra-Glo luciferaza. Bộ kit thử nghiệm HTRF KinEASE-TK (cisbio) đo hoạt tính tyrosin kinaza bằng cách sử dụng một cơ chất và hệ thống phát hiện chung.

Bộ kit thử nghiệm ADP-Glo (promega)

Thử nghiệm protein kinaza được thực hiện đối với các hợp chất hóa học 1-61 bằng cách sử dụng một cơ chất và hệ thống phát hiện chung. ADP được chuyển hóa thành ATP, mà có nồng độ TrKA là 0,4 ng/ul, TrKB là 0,5ng/ul và TrKC là 3ng/ul, tương ứng), 5μL dung dịch gốc poly(glu, Tyr) 1ug/ul, 5μL hợp chất hoặc chất đệm thử nghiệm, 5μL ATP (dung dịch gốc 125μM).

Thử nghiệm này được bắt đầu bằng cách ủ hỗn hợp phản ứng trong đĩa 96 lỗ ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Sau khi ủ, thử nghiệm này được kết thúc bằng cách bổ sung 25 đĩa ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ, được chuyển hóa thành ATP, mà các nồng độ tương ứng là TrKA 0,4 ng/ul, 0,5 ng/ul, sau đó 50 e thuốc thử phát hiện incuKinaza được bổ sung vào, và đĩa 96 lỗ được lắc và sau đó được ủ thêm 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Đĩa phản ứng 96 lỗ này sau đó được đọc trên thiết bị đọc đĩa Enspire. Các giá trị IC50 thu được qua sự điều chỉnh đường cong bằng cách sử dụng SigmaPlot.

Bộ kit thử nghiệm HTRF KinEASE-TK (cisbio)

Thử nghiệm HTRF KinEASE-TK được thực hiện đối với các hợp chất hóa học 1-61 trong vi đĩa thể tích nhỏ 384 lỗ (Greiner). Dạng thử nghiệm HTRF KinEASE-TK bao gồm hai bước. Bước thứ nhất là bước phản ứng kinaza. Bước phản ứng kinaza này được thực hiện ở RT (nhiệt độ trong phòng) trong thể tích cuối cùng là 10ul theo công thức phản ứng thử nghiệm sau đây: 10ul hỗn hợp kinaza (Kinaza (2ul) + ATP (2ul) + cơ chất (2ul) + hợp chất (4ul)). Nồng độ kinaza cuối cùng tương ứng là 0,3ng/ul TRKA, 0,1ng/ul TRKB, 0,03ng/ul TRKC. Nồng độ ATP cuối cùng tương ứng là 14,7uM (TRKA), 4,77uM (TRKB), 25,6uM (TRKC). Nồng độ cơ chất TK cuối cùng là 0,3ng/ul. Hỗn hợp này được tiếp xúc với nồng độ đáp ứng liều (DRC) của hợp chất từ 0 đến 100nM trong 40 phút. Trong bước phản ứng kinaza, phản ứng kinaza được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP. Kinaza phosphoryl hóa cơ chất.

Bước thứ hai là bước phát hiện. 10ul thuốc thử phát hiện (5ul Sa-XL 665 trong EDTA + 5ul kháng thể TK-Eu trong EDTA) được bổ sung vào hỗn hợp kinaza. Bước này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thuốc thử phát hiện này phát hiện được cơ chất đã phosphoryl hóa.

Cuối cùng, sau đó đĩa phản ứng 384 lỗ được đọc trên máy FlexStation 3. Mức độ phát huỳnh quang được đo ở 620nm (Cryptate) và 665nm (XL665). Tỷ lệ được tính $(665/620) \times 10^4$ cho mỗi lỗ. Các giá trị IC₅₀ thu được qua sự điều chỉnh đường cong bằng cách sử dụng GraphPad Prism. Bảng 1 dưới đây là kết quả của các thử nghiệm.

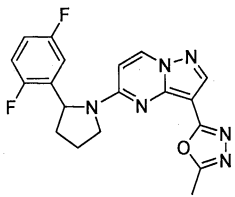
Ví dụ 74: Thử nghiệm tăng sinh tế bào

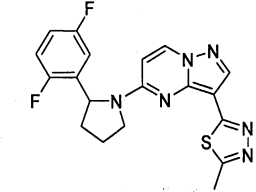
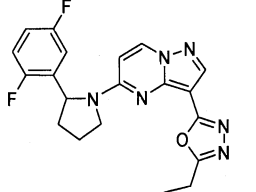
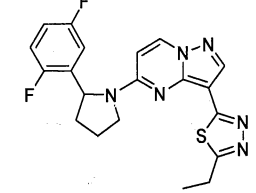
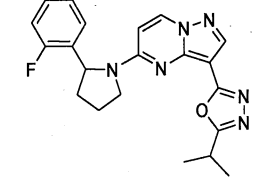
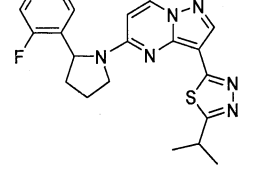
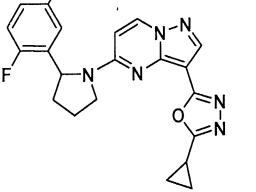
Doxorubicin được mua của Sigma Aldrich (D1515). Tất cả các hợp chất được pha loãng trong DMSO (Sigma Aldrich, D2650). Thuốc thử khả năng sống của tế bào AlamarBlue® được mua của Thermo Scientific (88952). Thử nghiệm tăng sinh tế bào CellTiter 96® AQueous One Solution Cell được mua của Promega. Tế bào KM12-luc được lấy từ JCRB (National Institute of Health Sciences, Tokyo, Nhật Bản). Chúng được giữ trong môi trường DMEM (GIB-11965-118) đã bổ sung huyết thanh phôi bê 10% (Gibco, 16000-044) và dung dịch axit amin không thiết yếu MEM (Thermo Scientific, 11140-050). Các tế bào TF-1 được lấy từ ATCC. Chúng được giữ trong môi trường RPMI (GIB-A10491) đã bổ sung huyết thanh phôi bê 10% (Gibco, 16000-044), GM-CSF (Thermo Scientific, 11140-050), và β -NGF (R&D systems). Trypsin/EDTA được mua của Gibco (GIB-25300-054, 0,05%). Các đĩa 96 lỗ được mua của Corning Inc.

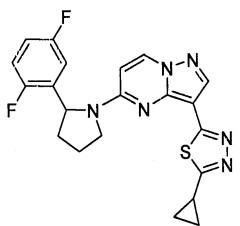
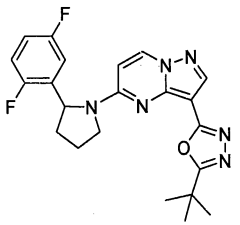
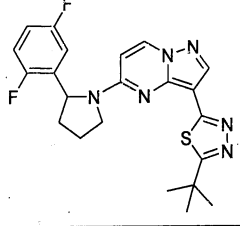
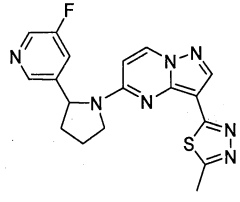
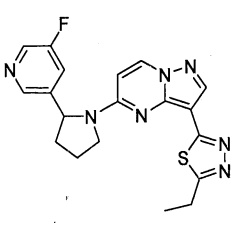
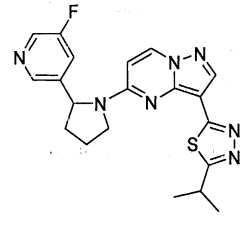
Thử nghiệm tăng sinh tế bào

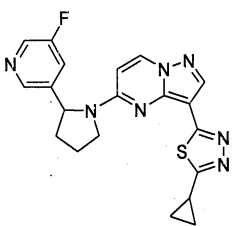
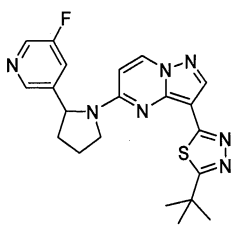
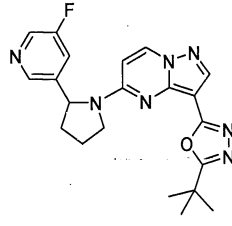
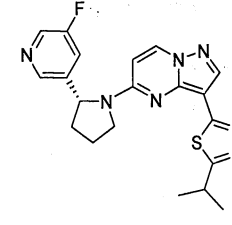
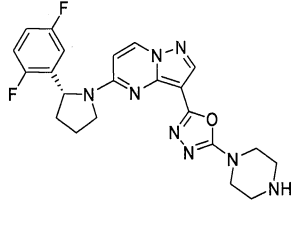
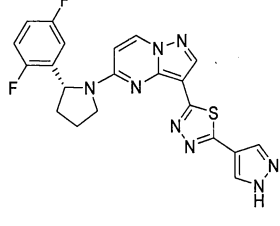
Thử nghiệm tăng sinh được thực hiện đối với các hợp chất hóa học 1-61 trong môi trường đã bổ sung FBS 10%, bằng cách sử dụng thuốc thử khả năng sống của tế bào AlamarBlue® hoặc bộ kit thử nghiệm sự tăng sinh tế bào CellTiter 96® AQueous One Solution Cell. Các tế bào được nuôi trong buồng ủ nhiệt độ 37°C đã được làm ẩm chứa CO₂ 5%. Để đánh giá hoạt tính chống tăng sinh của các hợp chất, các tế bào TF-1 được điều chỉnh sang môi trường không chứa GM-CSF (RPMI, FBS 10%, và penixilin-streptomycin 1%) trong 16 giờ và được cấy trong các đĩa 96 lỗ với mật độ 30.000 tế bào/lỗ với môi trường (RPMI, FBS 10%, penixilin-streptomycin 1% và β -NGF người 10ng/ml). KM12-luc được cấy ở mật độ 10.000 tế bào trong mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ. Sau khi ủ qua đêm, các phản hợp chất pha loãng theo dãy được bổ sung vào các giếng với ba mẫu giống nhau, và các tế bào được cho tiếp xúc trong 72 giờ. Nồng độ DMSO cuối cùng được điều chỉnh đến 0,5% trong môi trường. Việc định lượng sự tăng trưởng của tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng hai loại thuốc thử. 20ul thuốc thử AlamarBlue® với lượng bằng 10% thể tích môi trường được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ trong buồng ủ nhiệt độ 37°C đã được làm ẩm chứa CO₂ 5% trong 2 giờ. Nếu không thì 20ul thuốc thử CellTiter 96® được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ trong điều kiện giống như điều kiện đã mô tả trước đó. Số liệu được vẽ đồ thị, và các giá trị GI50 được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad. Bảng 1 dưới đây là kết quả của các thử nghiệm.

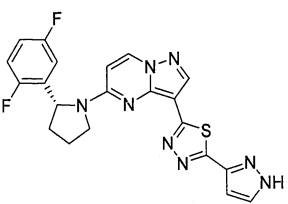
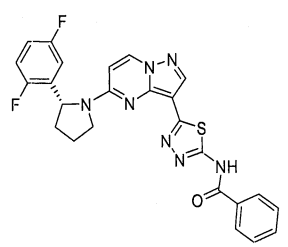
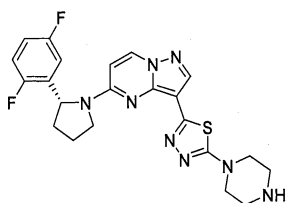
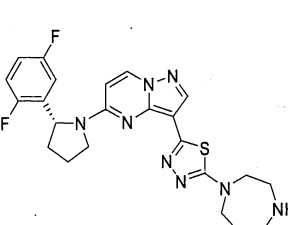
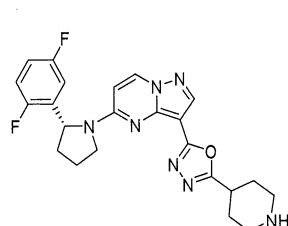
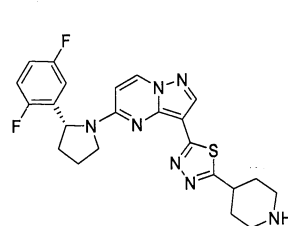
BẢNG 1

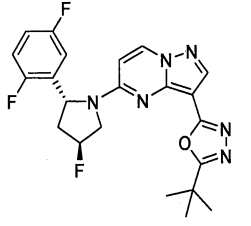
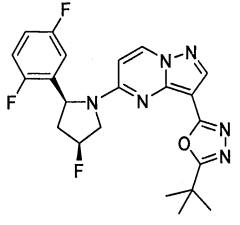
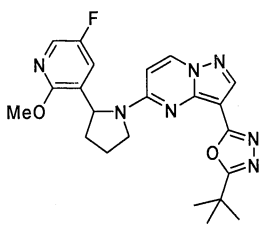
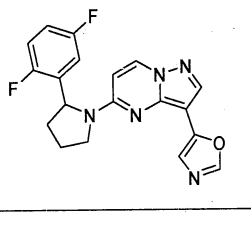
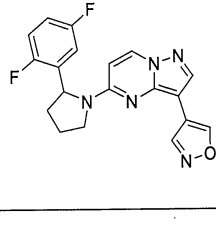
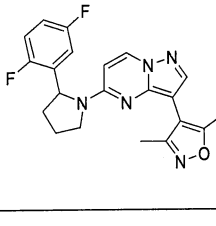
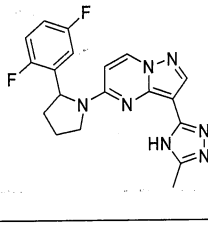
Hợp chất hóa học số	Cấu trúc	IC ₅₀ (nM)		
		Thử nghiệm enzym	Thử nghiệm trên cơ sở tế bào (TF-1)	Thử nghiệm trên cơ sở tế bào (KM12)
1		<10	<100	<100

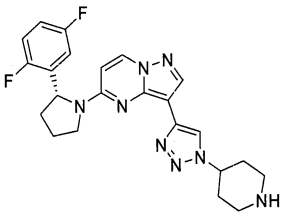
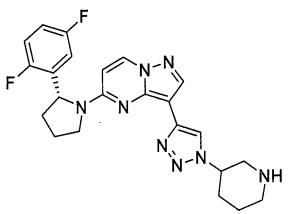
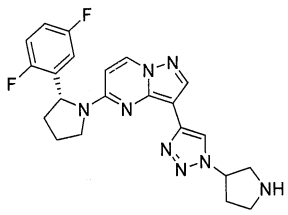
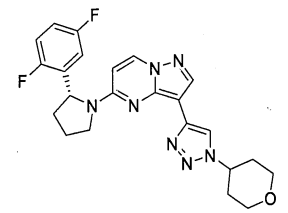
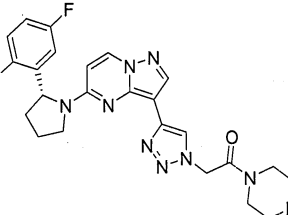
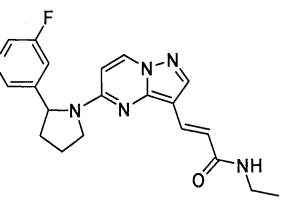
2		<10	<10	<100
3		<10	<10	<100
4		<10	<10	<100
5		<10	<10	<10
6		<10	<10	<10
7		<10	<10	<100

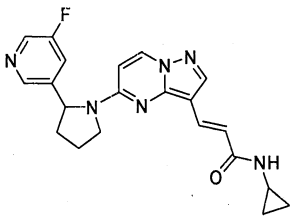
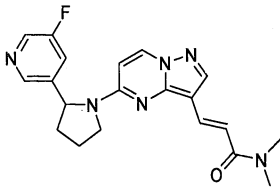
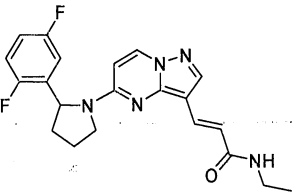
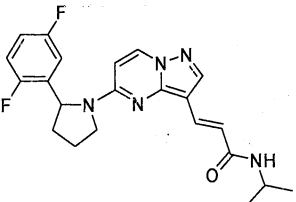
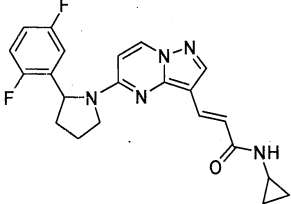
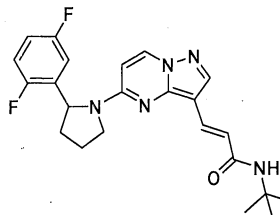
8		<10	<10	<100
9		<10	<10	<10
10		<10	<10	<10
11		<10	<100	<100
12		<10	<100	<100
13		<10	<100	<100

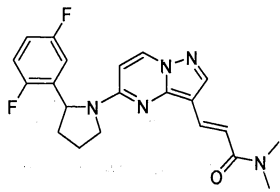
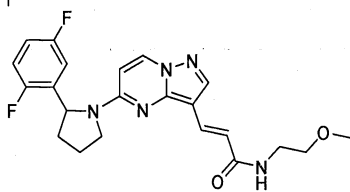
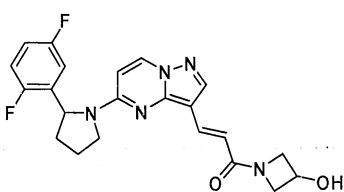
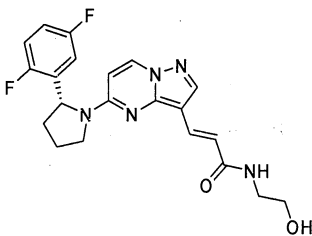
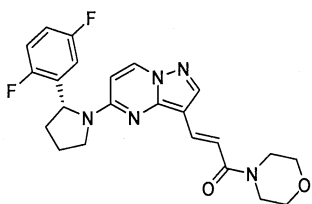
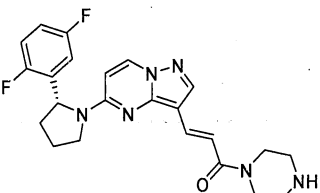
14		<10	<100	<100
15		<10	<100	<100
16		<10	<100	<100
17		<10	<10	<10
18		>100		
19		<10		

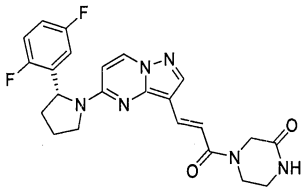
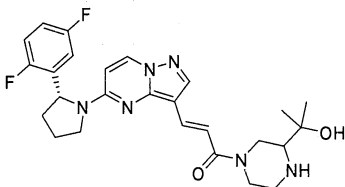
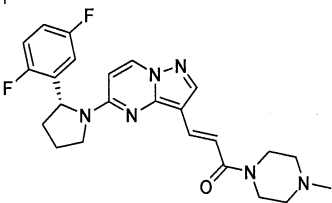
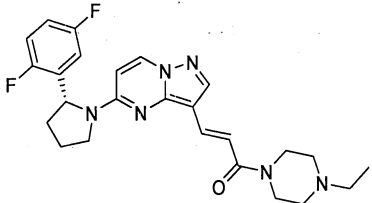
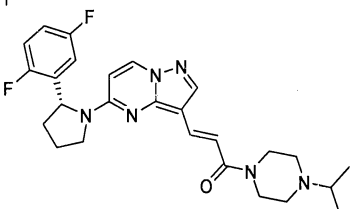
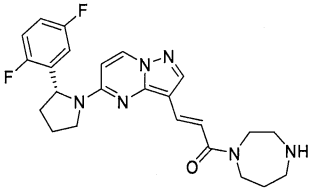
20		>100		
21		>100		
22		<10		
23		<10		
24		<10		
25		-	-	-

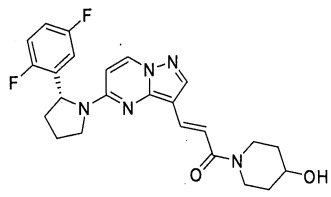
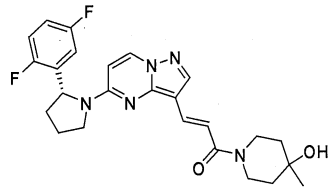
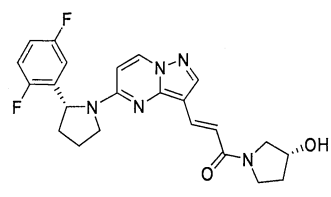
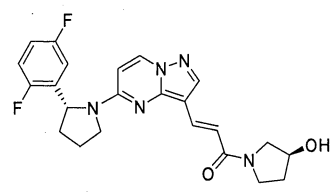
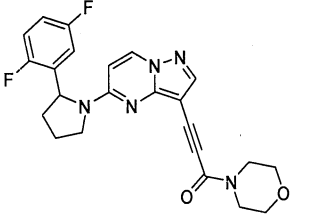
26		<10	<10	<10
27		>100	>1000	>1000
28		<10	<10	<10
29		<10	<100	<100
30		<10	<100	<100
31		<100	<1000	<1000
32		<10	<100	<100

33		<10		
34		<10		
35		<10		
36		-	-	-
37		<10		
38		<10	<1000	<1000

39		<10	<1000	<1000
40		<10	<100	<1000
41		<10	<100	<100
42		<10	<100	<100
43		<10	<100	<100
44		<10	<100	<100

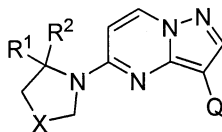
45		<10	<100	<100
46		<10	<100	<100
47		<10	<100	<100
48		<10	<100	<100
49		<10	<10	<100
50		<10	<100	<10

51		<10		
52		<10		
53		<10		<100
54		>100		
55		<10		<100
56		>100		

57		<10		<100
58		<10		<10
59		<10		<100
60		<10		<100
61		<10	<100	<100

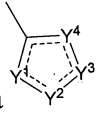
Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I hoặc muối của nó:

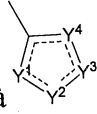


Công thức I

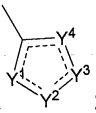
R^1 là vòng aryl hoặc heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, C1-C4 alkoxy mạch thẳng, và C1-C4 alkoxy mạch nhánh; R^2 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng và C1-C4 alkyl mạch thẳng phân nhánh; X được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ và $-\text{CH}(\text{Z})-$, trong đó Z là halogen; và Q được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CH}=\text{CR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}\equiv$

$\text{CC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, và ; trong đó R^3 là hydro hoặc halogen, trong đó $-\text{NR}^4\text{R}^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc không tạo thành cấu trúc vòng, vòng dị vòng này là vòng heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó khi $-\text{NR}^4\text{R}^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, thì vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh này bao gồm một nguyên tử khác loại thứ hai tùy ý ngoài nguyên tử nitơ của $-\text{NR}^4\text{R}^5$ và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng, C1-C6 alkyl mạch nhánh, hydroxyl, axit carboxylic, axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch thẳng, và axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch nhánh được phân nhánh, trong đó khi $-\text{NR}^4\text{R}^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, C1-C6 alkyl mạch nhánh tùy ý được thế bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, và C1-C6 xycloalkyl được thế tùy ý bằng ít nhất một flo hoặc ít nhất một hydroxyl, trong đó mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CH}$, N, O, S, $-\text{CR}^6$, và $-\text{NR}^6$, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, vòng aryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, $-\text{NHCO}$ -(vòng aryl), và $-\text{CH}_2\text{CO}$ -(vòng dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh), hoặc

R^1 là vòng phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metoxy và etoxy; R^2 là H; X được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ và $-CH(Z)-$, trong đó Z là halogen; và Q được chọn từ nhóm bao gồm

$-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$, $-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, và ; trong đó R^3 là H, trong đó $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc không tạo thành cấu trúc vòng, vòng dị vòng này là vòng heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó khi $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, thì vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh này bao gồm một nguyên tử khác loại thứ hai tùy ý ngoài nguyên tử nitơ của $-NR^4R^5$ và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng, C1-C6 alkyl mạch nhánh, hydroxyl, axit carboxylic, axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch thẳng và axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch nhánh, trong đó khi $-NR^4R^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, *iso*-propyl, xyclopropyl, *t*-butyl, metoxyetyl và hydroxyetyl, trong đó mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH$, N, O, S, $-CR^6$, và $-NR^6$, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, vòng aryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, $-NHCO-$ (vòng aryl), và $-CH_2CO-$ (vòng dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh), hoặc

R^1 là vòng pyridin được thế bằng ít nhất một gốc được chọn từ nhóm bao gồm flo và metoxy; R^2 là H; X được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ và $-CH(Z)-$, trong đó Z là halogen; và Q được chọn từ nhóm bao gồm $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$,

$-C\equiv CC(O)NR^4R^5$, và ; trong đó R^3 là H, trong đó $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc không tạo thành cấu trúc vòng, vòng dị vòng là vòng heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, trong đó khi $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, thì vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh này bao gồm một nguyên tử khác loại thứ hai tùy ý ngoài nguyên tử nitơ của $-NR^4R^5$ và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 alkyl mạch thẳng, C1-C6 alkyl mạch nhánh, hydroxyl, axit carboxylic, axit C1-C4 alkyl carboxylic mạch thẳng, và axit C1-C4 alkyl

carboxylic mạch nhánh, trong đó khi $-NR^4R^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, *iso*-propyl, xyclopropyl, *t*-butyl, metoxyetyl và hydroxyetyl, trong đó mỗi Y^1 , Y^2 , Y^3 , và Y^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH, N, O, S, $-CR^6$, và $-NR^6$, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C4 alkyl mạch thẳng, C1-C4 alkyl mạch nhánh, vòng aryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, $-NHCO$ -(vòng aryl), và $-CH_2CO$ -(vòng dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh), hoặc

hợp chất có công thức I này là (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-diflophenyl) pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acryloyl)piperazin-2-on (Hợp chất hóa học 51) hoặc (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất hóa học 52).

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là vòng phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, metoxy và etoxy, trong đó R^2 và R^3 là H, trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, *iso*-propyl, xyclopropyl, *t*-butyl, metoxyetyl và hydroxyetyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là vòng pyridin được thế bằng ít nhất một góc được chọn từ nhóm bao gồm flo và metoxy, trong đó R^2 và R^3 là H, trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, etyl, *iso*-propyl, xyclopropyl, *t*-butyl, metoxyetyl và hydroxyetyl.

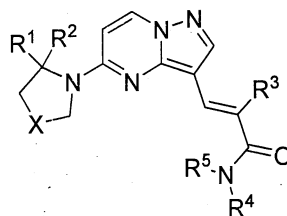
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó khi $-NR^4R^5$ không tạo thành cấu trúc vòng, thì R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl mạch thẳng và C1-C6 alkyl mạch nhánh, và R^5 được chọn từ nhóm bao gồm C1-C6 floalkyl mạch thẳng, C1-C6 floalkyl mạch nhánh, C1-C6 difloalkyl mạch thẳng, C1-C6 difloalkyl mạch nhánh, C1-C6 trifloalkyl mạch thẳng, C1-C6 trifloalkyl mạch nhánh, C1-C6 hydroxylalkyl mạch thẳng, C1-C6 hydroxylalkyl mạch nhánh, C2-C6 difloalkyl mạch thẳng, và C2-C6 difloalkyl mạch nhánh.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh là vòng heteroxycloalkyl từ 4 đến 7 cạnh.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó khi $-NR^4R^5$ tạo thành vòng dị vòng có từ 4 đến 7

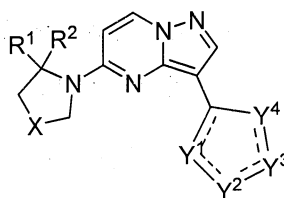
cạnh, thì nguyên tử khác loại thứ hai trong vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh này được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức II:



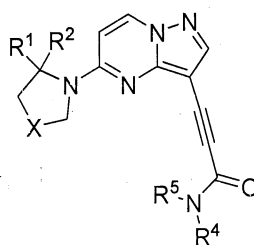
Công thức II .

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức III:



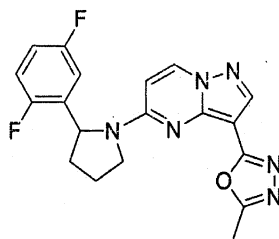
Công thức III .

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức IV:

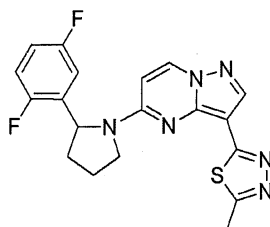


Công thức IV .

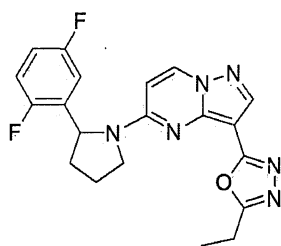
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất hóa học từ 1 đến 10 dưới đây:



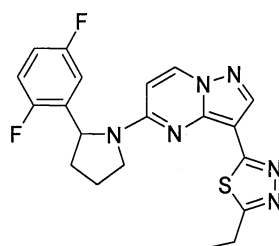
Hợp chất hóa học 1



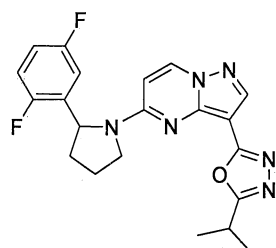
Hợp chất hóa học 2



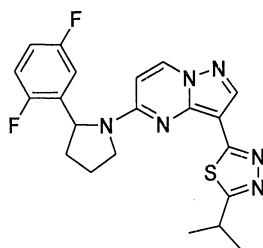
Hợp chất hóa học 3



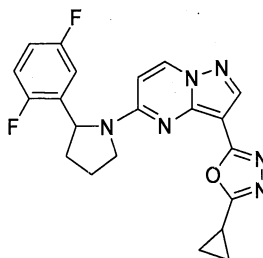
Hợp chất hóa học 4



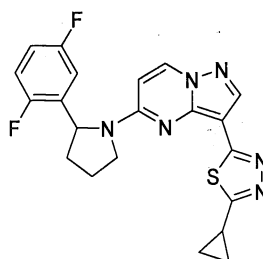
Hợp chất hóa học 5



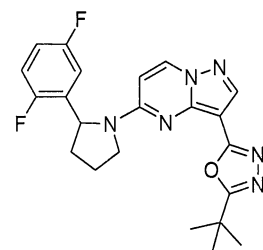
Hợp chất hóa học 6



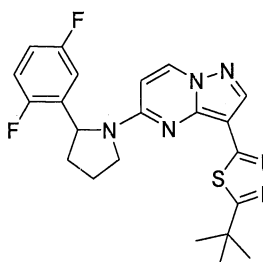
Hợp chất hóa học 7



Hợp chất hóa học 8

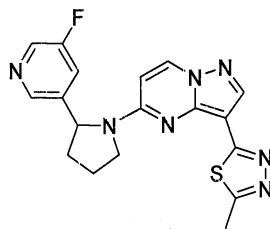


Hợp chất hóa học 9

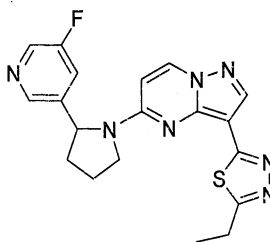


Hợp chất hóa học 10

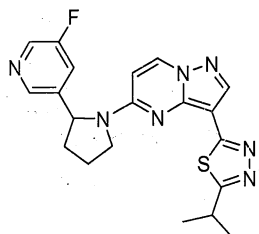
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất hóa học từ 11 đến 20 dưới đây:



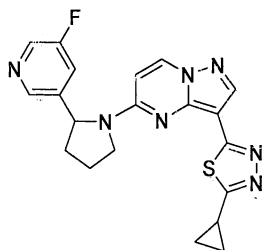
Hợp chất hóa học 11



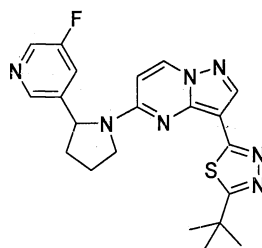
Hợp chất hóa học 12



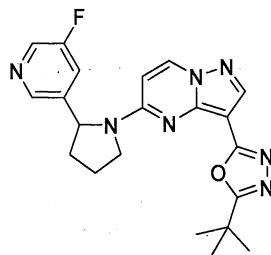
Hợp chất hóa học 13



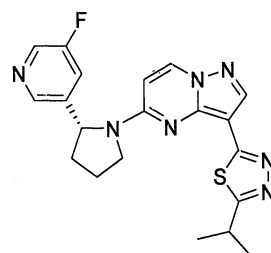
Hợp chất hóa học 14



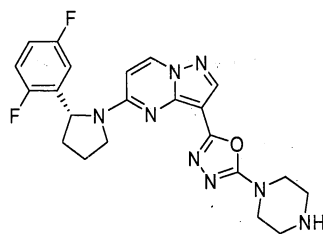
Hợp chất hóa học 15



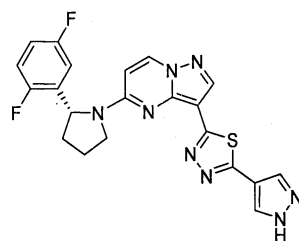
Hợp chất hóa học 16



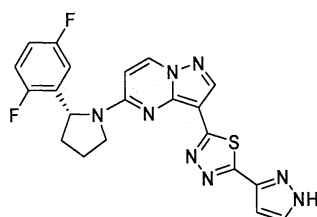
Hợp chất hóa học 17



Hợp chất hóa học 18

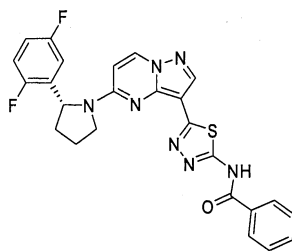


Hợp chất hóa học 19

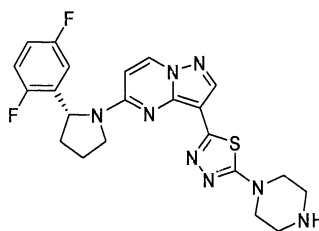


Hợp chất hóa học 20

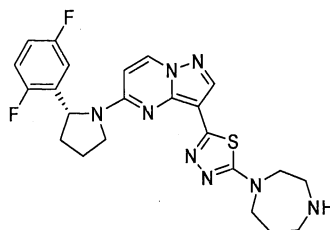
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất hóa học từ 21 đến 30 dưới đây:



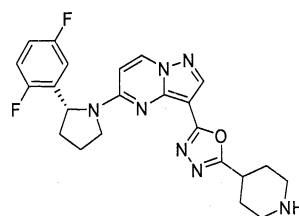
Hợp chất hóa học 21



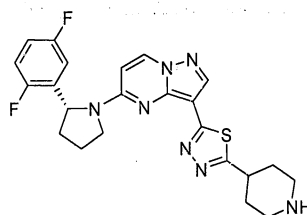
Hợp chất hóa học 22



Hợp chất hóa học 23



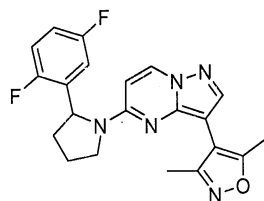
Hợp chất hóa học 24



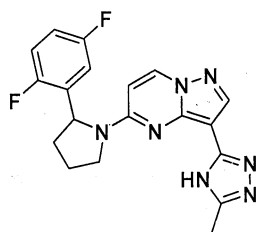
Hợp chất hóa học 25

Cc1nc2nc3c(ncn3c2c1)N(C4CC(F)C4)c5cc(F)c(F)cc5COc1cc(F)nc(C2CCCN2)c1-c1cc2nc3c(ncn3c1)C(=O)C(C)(C)CFc1ccc(cc1F)C2CCCC2n3cc4nc5cnc4cc35Fc1ccc(cc1F)C2CCCC2n3cc4nc5cc(oc5n4)cc3

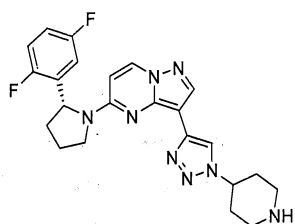
-202-



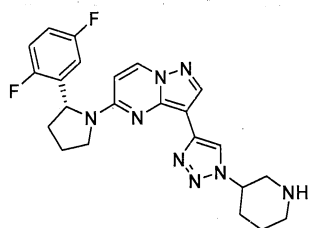
Hợp chất hóa học 31



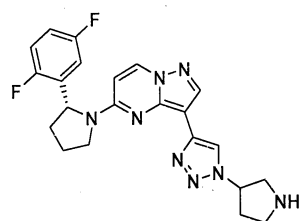
Hợp chất hóa học 32



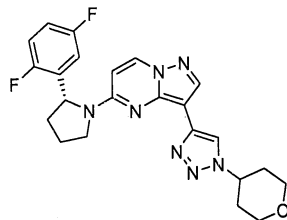
Hợp chất hóa học 33



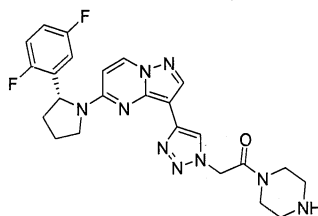
Hợp chất hóa học 34



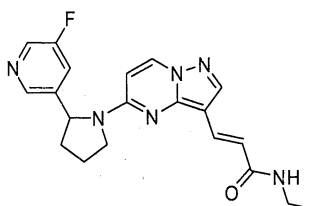
Hợp chất hóa học 35



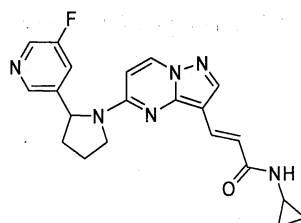
Hợp chất hóa học 36



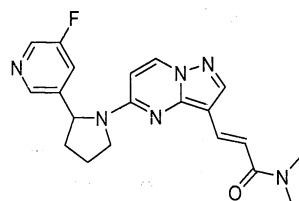
Hợp chất hóa học 37



Hợp chất hóa học 38

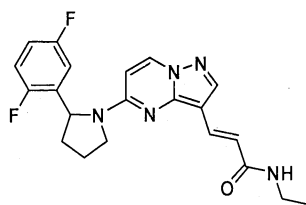


Hợp chất hóa học 39

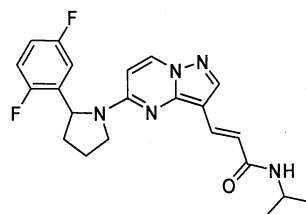


Hợp chất hóa học 40.

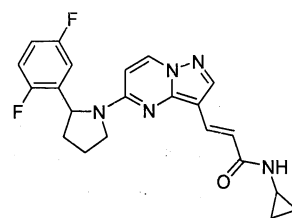
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất hóa học từ 41 đến 50 dưới đây:



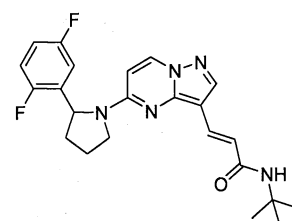
Hợp chất hóa học 41



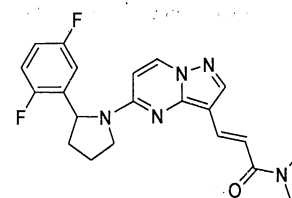
Hợp chất hóa học 42



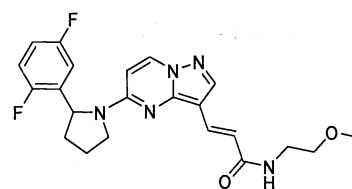
Hợp chất hóa học 43



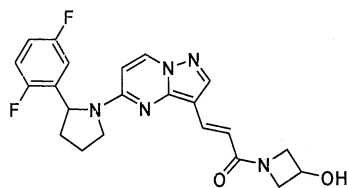
Hợp chất hóa học 44



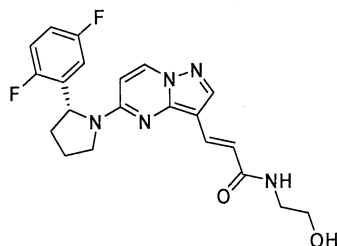
Hợp chất hóa học 45



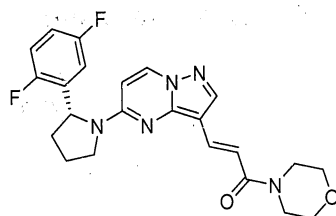
Hợp chất hóa học 46



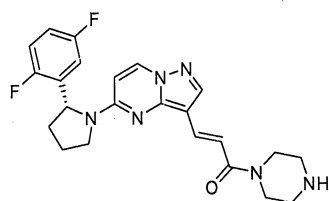
Hợp chất hóa học 47



Hợp chất hóa học 48

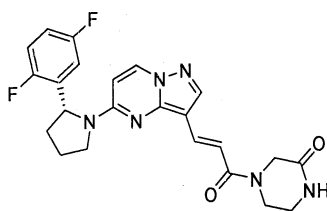


Hợp chất hóa học 49

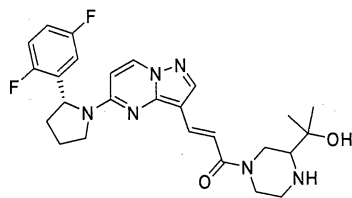


Hợp chất hóa học 50

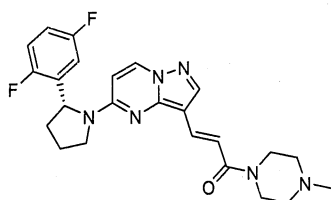
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất hóa học từ 51 đến 61 dưới đây:



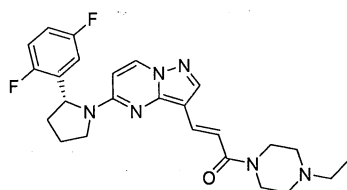
Hợp chất hóa học 51



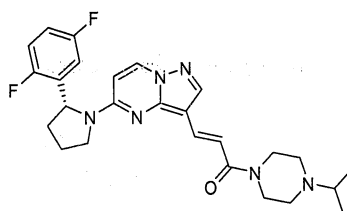
Hợp chất hóa học 52



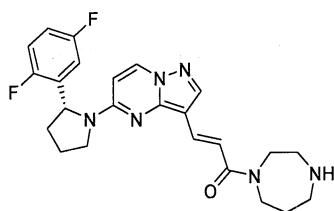
Hợp chất hóa học 53



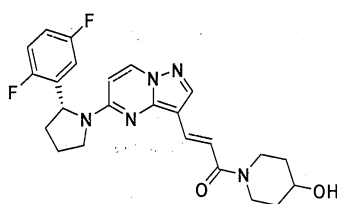
Hợp chất hóa học 54



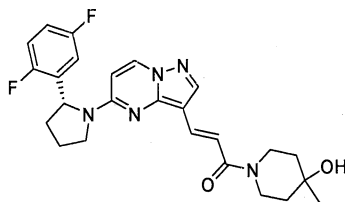
Hợp chất hóa học 55



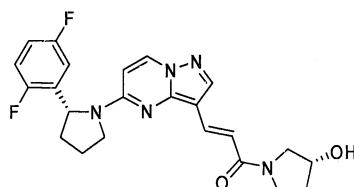
Hợp chất hóa học 56



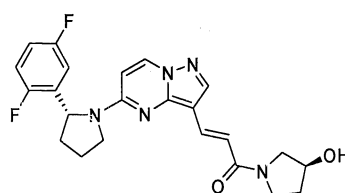
Hợp chất hóa học 57



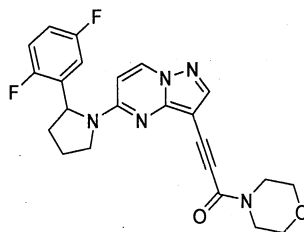
Hợp chất hóa học 58



Hợp chất hóa học 59



Hợp chất hóa học 60



Hợp chất hóa học 61 .

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối được chọn từ nhóm bao gồm axetat, benzoat, besylat, bitatrat, bromua, cacbonat, clorua, edetat, edisylat, estolat, fumarat, gluxepat, gluconat, hydrobromua, hydroclorua, iodua, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metyl bromua, metyl sulfat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, phosphat, diphosphat, salixylat, disalixylat, stearat, suxinat, sulfat, tatrát, tosylat, trietiodua, trifloaxetat và valerat.