



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

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

(11)



1-0028723

(51)⁸ C07D 231/40; A61P 9/00; C07D 231/44; (13) B
C07D 498/04; C07D 413/12; C07D
417/12; C07D 487/04; A61K 31/4155;
C07D 231/50

(21) 1-2017-04605

(22) 03/05/2016

(86) PCT/EP2016/059848 03/05/2016

(87) WO2016/177703 10/11/2016

(30) 62/156424 04/05/2015 US

(45) 25/07/2021 400

(43) 26/02/2018 359A

(73) ASTRAZENECA AB (SE)

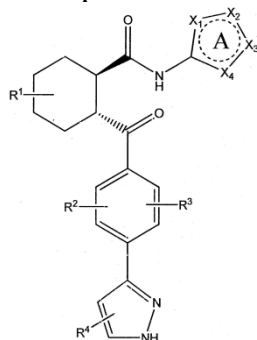
SE-151 85 Södertälje, Sweden

(72) BRODDEFALK, Johan, Olof (SE); EMTENÄS, Hans, Fredrik (SE); GRANBERG, Kenneth, Lars (SE); LEMURELL, Malin, Anita (SE); PETTERSEN, Daniel, Tor (SE); PLOWRIGHT, Alleyn, Thomas (SE); ULANDER, Lars, Johan, Andreas (SE).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN HOẠT HÓA 5-LIPOXYGENAZA (FLAP) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lâm sàng bao gồm bệnh tim mạch (CVD) và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới mà ức chế protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza (FLAP) và do đó ức chế sự sản xuất leukotrien, sử dụng chúng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lâm sàng bao gồm bệnh tim mạch (CVD), chẳng hạn như chứng vữa xơ động mạch, bệnh động mạch vành (CAD), bệnh tim mạch vành (CHD), suy tim (HF), bệnh động mạch vành nguy cơ cao (HRCAD), và phình động mạch chủ bụng (AAA) và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

FLAP, protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza, đóng vai trò thiết yếu trong quá trình sản xuất leukotrien bằng con đường 5-lipoxygenaza (5-LO). Cụ thể, FLAP làm trung gian cho việc chuyển chất nền, axit arachidonic, được giải phóng từ phospholipid màng đến vị trí hoạt tính của 5-LO. Leukotrien là chất điều biến lipid được giải phóng bởi bạch cầu, cụ thể bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa axit, dưỡng bào và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Chúng thuộc vào nhóm lớn hơn của chất điều biến lipid đã biết dưới dạng eicosanoit, được tạo thành từ axit arachidonic được giải phóng từ màng tế bào. Hai nhóm khác biệt của leukotrien tồn tại, LTB_4 và CysLT (LTC_4 , LTD_4 và LTE_4). Chức năng của LTB_4 bao gồm hấp dẫn hóa học và hoạt hóa bạch cầu, ức chế sự chết tế bào theo chương trình của bạch cầu trung tính, và hoạt hóa sự biểu hiện phân tử dính. Các tác dụng này được điều biến thông qua sự liên kết với một trong hai thụ thể ghép cặp protein G khác biệt (BLT1 và BLT2) mà khác nhau ở ái lực và độ đặc hiệu của chúng với LTB_4 . Xysteinyl leukotrien có tính chất hoạt mạch và có thể ảnh hưởng đến dòng máu và tính thấm thành mạch, các hoạt động mà được điều biến bằng hai thụ thể CysLT, CysLT1 và CysLT2.

Để khởi đầu sự sinh tổng hợp leukotrien, 5-LO chuyển chỗ đến màng nội bào chẳng hạn như màng nhân nơi mà nó tương tác với FLAP. Axit arachidonic được giải phóng từ phospholipid màng bằng PLA2 tế bào chất (cPLA₂) được chuyển qua FLAP đến 5-LO mà sau đó kết hợp theo cách cố định về mặt không gian oxy ở vị trí cacbon thứ năm, với sự tạo thành của 5(S)-HpETE. Tiếp đó nó được biến đổi bằng 5-LO thành

LTA_4 , tiền chất thông thường đối với leukotrien B_4 (LTB_4) và xysteinyl leukotrien (LTC_4 , LTD_4 và LTE_4). Sự biến đổi của LTA_4 thành LTB_4 được điều biến bằng LTA_4 Hydrolaza (LTA_4H), epoxit hydrolaza phụ thuộc kẽm. Sự tạo thành của xysteinyl leukotrien gồm có sự kết hợp của LTA_4 với glutathion, được điều biến bởi LTC_4 syntaza ở màng tế bào trong sự kết hợp với FLAP, và LTC_4 thu được có thể được xử lý thêm thành LTD_4 và LTE_4 thông qua hoạt tính peptidaza.

Hợp chất mà ức chế chức năng của 5-LO hoặc FLAP có thể dẫn đến việc ức chế sản xuất leukotrien. Chất ức chế FLAP liên kết trực tiếp với FLAP ở màng tế bào và ngăn chặn sự sinh tổng hợp leukotrien bằng cách ngăn ngừa sự chuyển chỗ màng của 5-LO và/hoặc sự cung cấp của chất nền axit arachidonic đến vị trí hoạt tính của nó. Theo cách này, sự ức chế FLAP ngăn chặn sự sản xuất cả LTB_4 và cysLT bằng cách ức chế sự sản xuất của tiền chất thông thường LTA_4 . Khác biệt với chất ức chế 5-LO, chất ức chế FLAP không trực tiếp kìm chế sự oxy hóa của axit arachidonic bằng 5-LO và không ức chế sự sản xuất leukotrien trong chất chiết tế bào được làm tan.

Mặc dù sự sẵn có của thuốc giải quyết các yếu tố nguy cơ chẳng hạn như hàm lượng cholesterol cao và huyết áp tăng, vẫn cần có các lựa chọn điều trị khác để làm giảm bệnh tim mạch vừa xơ động mạch và di chứng của nó. Vai trò của sự tích tụ lipid trong sự tạo thành của mảng vừa xơ động mạch được thiết lập rõ. Tuy nhiên, yếu tố then chốt khác trong sự tạo vừa mạch là sự viêm, bao gồm cả sự tuyển mộ tế bào viêm đến thương tổn vừa xơ động mạch và sự hoạt hóa của chúng ở trong mảng. Do đó các phương thức tiếp cận được lý mà hướng đích sự viêm có thể cung cấp hướng tiếp cận mới để điều trị cho bệnh nhân mắc chứng vừa xơ động mạch. Việc ức chế sản xuất leukotrien bằng cách dùng chất ức chế FLAP là một hướng tiếp cận như vậy.

Yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh tim mạch là loạn chức năng vi mạch. Bằng cách làm suy yếu sự hoạt hóa bạch cầu và sự tương tác với hệ vi mạch ngoài việc làm giảm sự sản xuất xysteinyl leukotrien hoạt mạch, sự ức chế được lý FLAP có thể cải thiện chức năng vi mạch ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch.

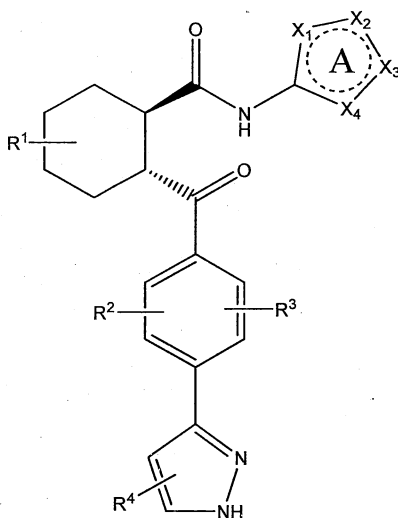
Sự liên kết giữa FLAP, hoạt tính con đường 5-LO, sự sản xuất leukotrien và bệnh tim mạch được chứng minh bằng các tuyến bằng chứng sau đây: 1) sự biểu hiện và hoạt tính của con đường 5-LO tăng lên trong sự kết hợp với sự tiến triển mảng vữa xơ động mạch và triệu chứng của sự không ổn định mảng mà có thể gây ra sự thoát vị mảng và huyết khối dẫn đến nhồi máu cơ tim (MI) (Spanbroek et al (2003) PNAS 100, 1238; Cipollone et al (2005) ATVB 25, 1665); 2) hàm lượng leukotrien trong máu và nước tiểu được tăng lên trong khoảng thời gian sau sự việc hội chứng mạch vành cấp mới xảy ra (ACS) (Sanchez-Gala et al (2009) Cardiovascular Research 81, 216; Carry et al (1992) Circulation 85, 230); 3) kiểu gen đơn bội di truyền trong gen FLAP (*ALOX5AP*) có liên quan đáng kể với nguy cơ nhồi máu cơ tim (Helgadottir et al (2004) Nature Genetics 36, 233).

Nhiều công ty trong khoảng thời gian một vài thập kỷ gần đây đã theo đuổi đích FLAP, và các đơn sáng chế có liên quan đến các nỗ lực này được tóm tắt trong nhiều tài liệu công bố. *Xem ví dụ như*, Pergola & Werz, *Expert Opin. Ther. Các Bằng sáng chế* (2010) 20(3); và Hofmann & Steinhilber *Expert Opin. Ther. Các Bằng sáng chế*, (2013) 23(7) và Whatling Bioorg. Med Chem. Lett. (2015) 25(2607). Tuy nhiên, sáng chế đề xuất nhóm mới của hợp chất khác biệt với các đơn sáng chế trước đây.

Sáng chế hướng đến nhu cầu lớn chưa được đáp ứng bằng cách đề xuất hợp chất, dược phẩm và phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim mạch và các tình trạng bệnh liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó, R^1 là H, C_1 - C_3 alkyl, halo, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkoxy; mỗi R^2 và R^3 độc lập là H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, -CN hoặc halo; R^4 là H, - CH_3 , - CH_2F , - CHF_2 , - CF_3 hoặc halo; Vòng A chứa 2 liên kết đôi; mỗi X_1 , X_2 , X_3 và X_4 của Vòng A độc lập là CR^5 , CH, O, S, NR^6 hoặc N; trong đó ít nhất một trong số X_1 , X_2 , X_3 và X_4 trong Vòng A là NR^6 ; mỗi R^5 tùy ý và độc lập là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, - $S(O)_pR^7$, -CN, -CONR'R'', hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; mỗi p độc lập bằng 0, 1 hoặc 2; hoặc trong đó khi X_4 là CR^5 và X_3 là NR^6 , thì R^5 và R^6 có thể cùng nhau tạo thành vòng heterocyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với Vòng A, mà heterocyclyl có thể tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; heterocyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc - $S(O)_2$ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó; và có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có - CH_3 và halo; R^6 là H, - CH_3 hoặc - CH_2CH_3 ; R^7 là - CH_3 hoặc - $NR'R''$; và mỗi R' và R'' độc lập là -H hoặc - CH_3 ; với điều kiện là tổng số phần tử thế trên Vòng A bằng 0, 1 hoặc 2; và với điều kiện nữa là khi R^5 và R^6 không được kết hợp để tạo thành vòng heterocyclyl được ngưng tụ với Vòng A, mà tổng số phần tử thế R^5 và R^6 mà là alkyl và/hoặc haloalkyl bằng 0 hoặc 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, và chất pha loãng, tá được và/hoặc chất mang trợ được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh và tình trạng

bệnh trong đó sự ức chế FLAP là có lợi. Theo một phương án, là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh tim mạch. Theo một phương án, bệnh tim mạch là bệnh động mạch vành, cụ thể là bệnh động mạch vành nguy cơ cao.

Theo một khía cạnh sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế FLAP là có lợi, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần chúng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh này là bệnh động mạch vành. Theo phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh này là bệnh động mạch vành nguy cơ cao.

Theo một khía cạnh, là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), và các hợp chất trung gian dùng trong điều chế chúng.

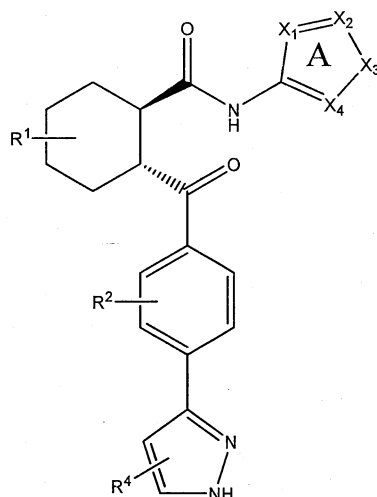
Các khía cạnh này và các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà là chất ức chế của protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza (FLAP), sử dụng chúng làm thuốc, dược phẩm chứa chúng và con đường tổng hợp để sản xuất chúng.

Theo một phương án là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như mô tả ở trên.

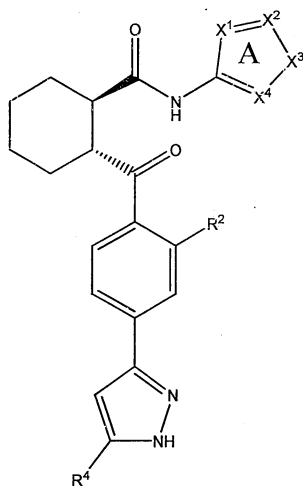
Theo phương án khác là hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó mỗi X_1 , X_2 và X_4 của Vòng A độc lập là CR^5 , CH, hoặc N; trong đó ít nhất một trong số X_1 , X_2 và X_4 trong Vòng A là N; và

X_3 là O, S hoặc NR^6 ; hoặc trong đó khi X_4 là CR^5 và X_3 là NR^6 , thì R^5 và R^6 có thể cùng nhau tạo thành vòng heterocyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với Vòng A, mà heterocyclyl có thể tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; heterocyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc $-S(O)_2$ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó; và có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có $-CH_3$ và halo; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 và R^6 như được xác định ở trên.

Phương án khác là hợp chất có công thức (III):



hoặc muối được dụng của chúng; trong đó X^1 là CH hoặc CR^5 ; X^2 là N; X^3 là O, S, hoặc NR^6 ; X^4 là CH hoặc CR^5 ; R^2 là $-H$ hoặc F; R^5 là $-S(O)_2NR'R''$, $-SO_2CH_3$, $-C(O)NR'R''$, $-CN$, C_1 - C_2 alkoxy, C_1 - C_2 haloalkoxy hoặc C_1 - C_2 haloalkyl; R^6 là H, $-CH_3$ hoặc $-$

CH_2CH_3 ; và mỗi R' và R'' độc lập là $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$; hoặc trong đó khi X_4 là CR^5 và X_3 là NR^6 , thì R^5 và R^6 có thể cùng nhau tạo thành vòng heterocyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với Vòng A, mà heterocyclyl có thể tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; heterocyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc $-\text{S}(\text{O})_2$ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó; và có thể còn được thế bằng một hoặc hai phân tử thế được chọn từ nhóm gồm có $-\text{CH}_3$ và halo; và R^4 như được xác định ở trên.

Phương án khác là hợp chất có công thức (III) hoặc muối được dung của chúng; trong đó X^1 là CH hoặc CR^5 ; X^2 là N; X^3 là O, S, hoặc NR^6 ; X^4 là CH hoặc CR^5 ; R^2 là $-\text{H}$ hoặc F ; R^5 là $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalkoxy hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalkyl; R^6 là H, $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; và mỗi R' và R'' độc lập là $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$; và R^4 như được xác định ở trên.

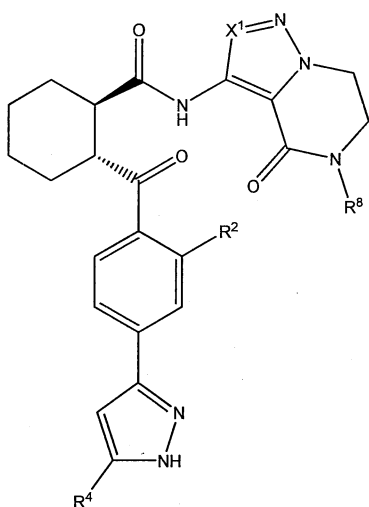
Hợp chất có công thức (III), như được xác định ở trên trong đó một trong số X^1 là CH, X^2 là N và X^3 là NR^6 ; và R^6 như được xác định ở trên.

Phương án khác là hợp chất có công thức (III), như được xác định ở trên, trong đó R^5 là $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$ hoặc $-\text{OCHF}_2$.

Phương án khác là hợp chất có công thức (III), như được xác định ở trên, trong đó R^5 là $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ hoặc $-\text{CN}$; và R^6 là $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$.

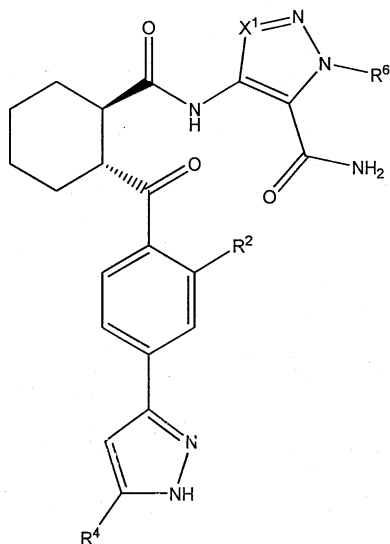
Hợp chất có công thức (III), như được xác định ở trên trong đó một trong số X^1 là CH, X^2 là N và X^3 là NR^6 ; và R^6 như được xác định ở trên.

Một phương án là hợp chất có công thức (IV):



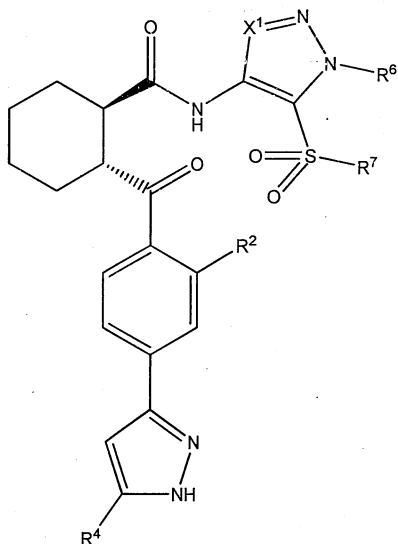
hoặc muối được dựng của chúng, trong đó X^1 là CH hoặc CR^5 ; R^5 , nếu có mặt, là $-CH_3$; R^2 là $-H$ hoặc $-F$; R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$; và R^8 là $-H$ hoặc CH_3 .

Phương án khác là hợp chất có công thức (V):



hoặc muối được dựng của chúng, trong đó X^1 là CH hoặc CR^5 ; R^2 là $-H$ hoặc $-F$; R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$; R^5 , nếu có mặt, là $-CH_3$; và R^6 là $-H$ hoặc $-CH_3$; với điều kiện là R^5 và R^6 không cùng là $-CH_3$ cùng lúc.

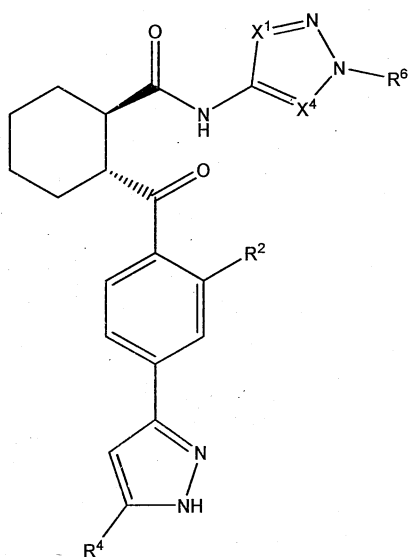
Phương án khác là hợp chất có công thức (VI):



hoặc muối được dựng, trong đó X^1 là CH hoặc CR^5 ; R^2 là $-H$ hoặc $-F$; R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$; R^5 , nếu có mặt, là $-CH_3$; và R^6 là $-H$ hoặc $-CH_3$; R^7 là $-CH_3$ hoặc $-NR'R''$; và mỗi

R' và R'' độc lập là $-H$ hoặc $-CH_3$; với điều kiện là R^5 và R^6 không cùng là $-CH_3$ cùng lúc.

Phương án khác là hợp chất có công thức (VII):



hoặc muối được dụng, trong đó một trong số X^1 và X^4 là CH , và nhóm kia là CR^5 ; R^2 là $-H$ hoặc $-F$; R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$; R^5 là $-CH_3$ hoặc C_1 -haloalkyl; và R^6 là $-H$ hoặc $-CH_3$; với điều kiện là tổng số phần tử thế R^5 và R^6 trong Vòng A mà là alkyl bằng 0 hoặc 1.

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^1 là $-H$.

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, mỗi R^2 và R^3 độc lập là $-F$ hoặc $-H$. Theo khía cạnh khác đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^2 là $-H$ hoặc $-F$ và R^3 là $-H$. Theo khía cạnh khác, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^2 là $-H$ và R^3 là $-H$.

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^4 là $-H$. Theo khía cạnh khác đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^4 là $-CH_3$.

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^1 là $-H$; R^2 và R^3 đều là $-H$; và R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$.

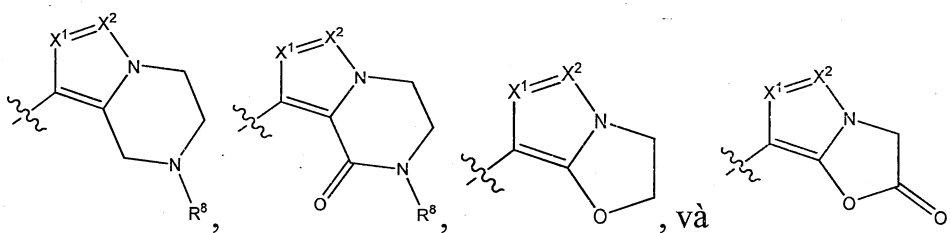
Theo một khía cạnh đối với hợp chất bất kỳ có công thức (II), (III) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, X^1 là CH hoặc CR^5 . Theo khía cạnh khác của phương án này, X^4 là CR^5 .

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, Vòng A tùy ý và độc lập là pyrazol, triazol, oxazol, thiazol, oxadiazol hoặc thiadiazol được thế.

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, một trong số X^2 là N và X^3 là NR^6 .

Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I),(II), (III), (V) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^5 là $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$ hoặc $-CN$; và R^6 là $-H$ hoặc $-CH_3$. Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I),(II), (III), (V) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, R^5 là $-S(O)_2CH_3$, $-CHF_2$ hoặc $-OCHF_2$.

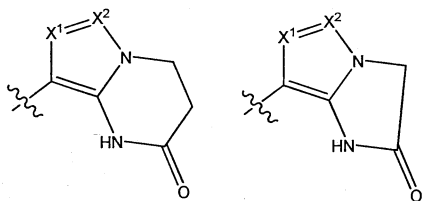
Theo một khía cạnh, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, X^4 là CR^5 và X^3 là NR^6 và các phần tử thế R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng heterocyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với Vòng A, được chọn từ:



Theo khía cạnh khác X^1 là CH và X^2 là N trong vòng có hai vòng được tạo thành từ Vòng A và vòng dị vòng được tạo thành bởi R^5 và R^6 ở trên.

Theo khía cạnh khác, đối với hợp chất bất kỳ có công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, X^4 là CR^5 và X^3 là NR^6 và các phần tử thế R^5 và R^6 cùng

nhau tạo thành vòng heterocyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với Vòng A, được chọn từ:

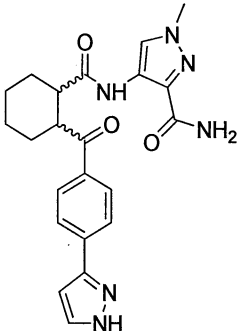


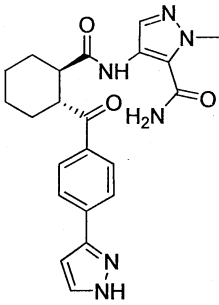
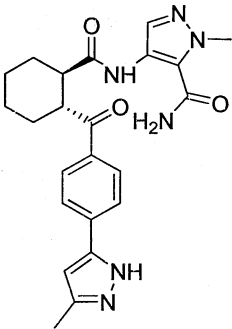
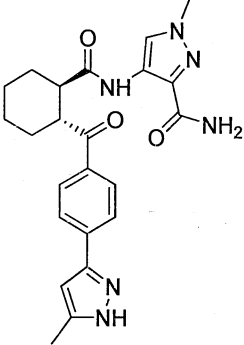
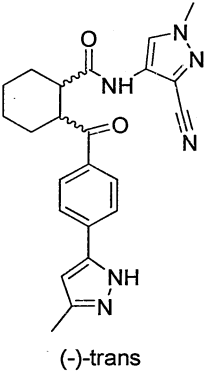
Theo khía cạnh khác X^1 là CH và X^2 là N trong vòng có hai vòng được tạo thành từ Vòng A và vòng di vòng được tạo thành bởi R^5 và R^6 ở trên.

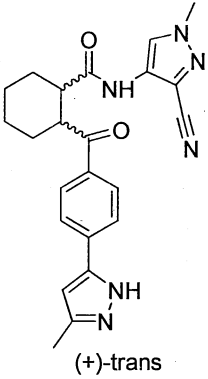
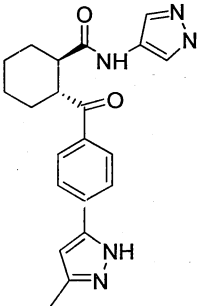
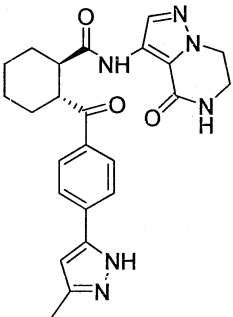
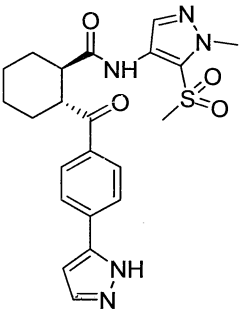
Phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với phương án thích hợp khác bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này để tạo ra các phương án bổ sung.

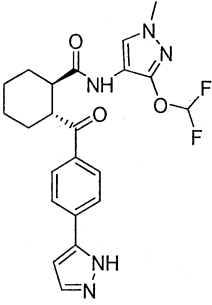
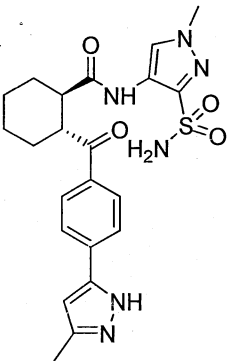
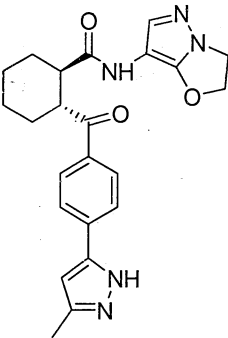
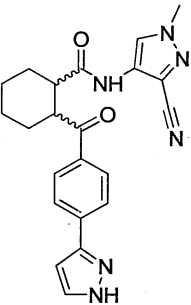
Ví dụ, khi một phương án mô tả riêng rẽ hoặc tổng hợp các nhóm có thể có đối với R^1 và phương án riêng rẽ mô tả các nhóm có thể có đối với R^2 , cần hiểu rằng các phương án này có thể được kết hợp để tạo ra phương án bổ sung sử dụng các nhóm có thể có đối với R^1 với các nhóm có thể có đối với R^2 . Tương tự, việc sử dụng bao hàm phương án bất kỳ được chỉ ra một cách riêng lẻ đối với $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X^1, X^2, X^3, X^4$, Vòng A, R' và R" kết hợp với phương án cụ thể bất kỳ được chỉ ra đối với mỗi biến còn lại.

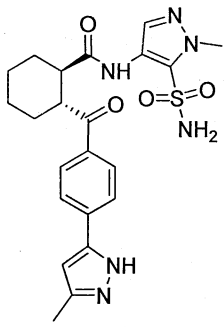
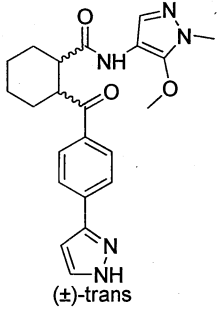
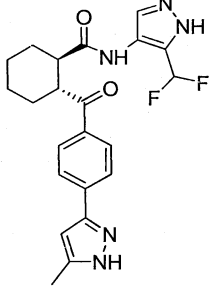
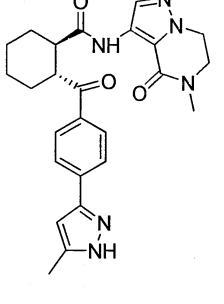
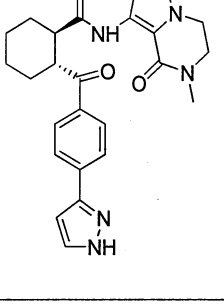
Hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

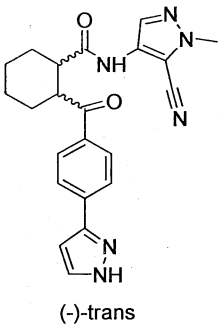
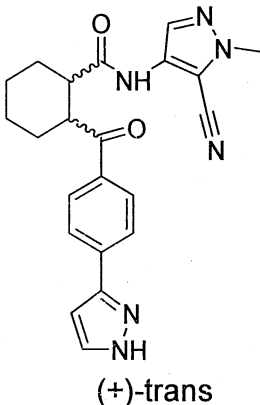
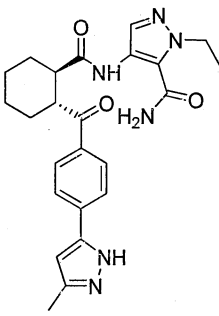
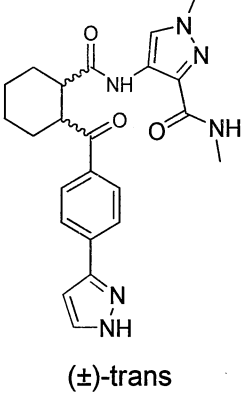
Ví dụ Số	Cấu trúc	Tên
1	 (+)-trans hoặc (-)-trans	1-Metyl-4-[[[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit

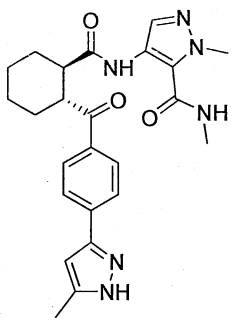
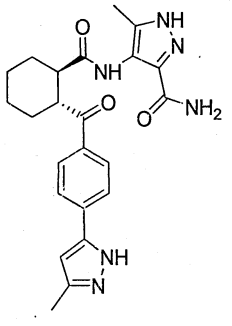
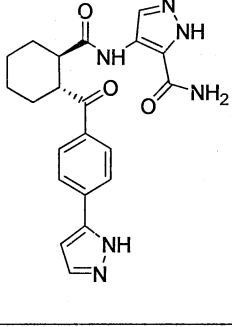
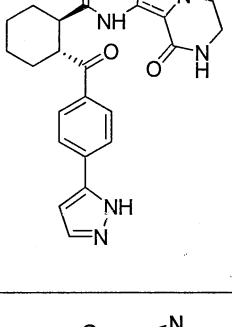
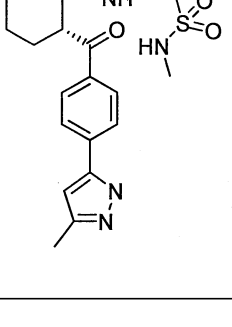
2		1-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamit
3		1-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamit
4		1-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit
5a	 (-)-trans	(1S,2S hoặc 1R,2R)-N-(3-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

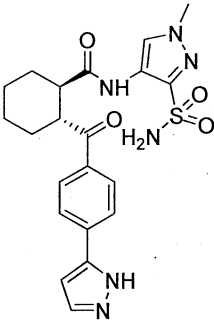
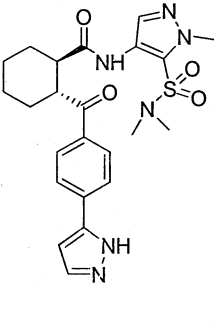
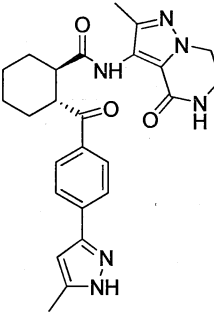
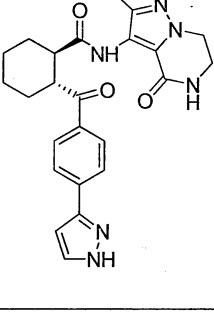
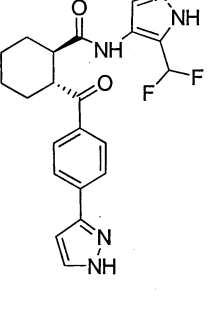
5b	 (+)-trans	(1R,2R hoặc 1S,2S)-N-(3-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
6		(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1H-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit
7		(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit
8		((1R,2R)-N-[1-Metyl-5-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

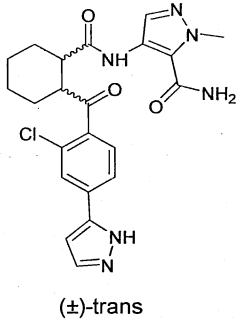
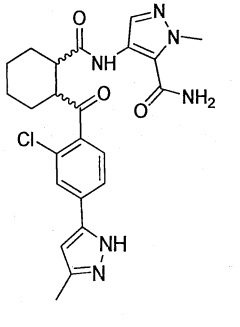
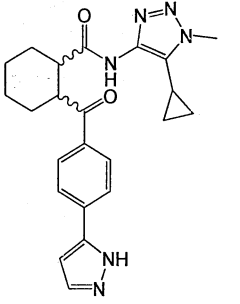
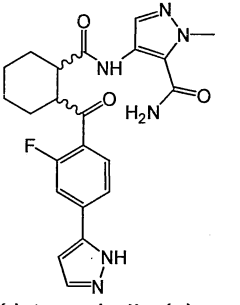
9		(1R,2R)-N-[3-(Difluoromethoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
10		(1R,2R)-2-[4-(3-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1-methyl-3-sulfamoyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamid
11		(1R,2R)-N-(2,3-Dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl)-2-[4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
12	 (-)-trans	(1R,2R hoặc 1S,2S)-N-(3-Cyano-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid

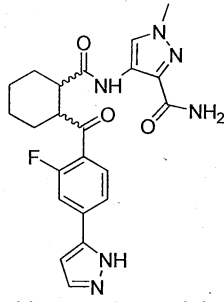
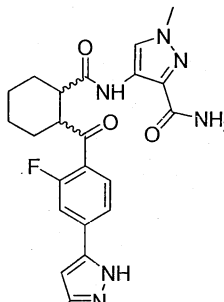
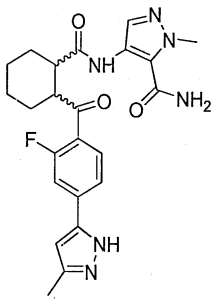
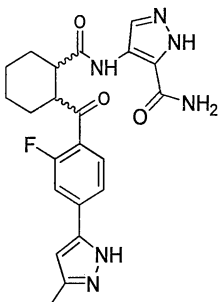
13		(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1-metyl-5-sulfamoyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit
14		(1R,2R và 1S,2S)-N-(5-Metoxý-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
15		(1R,2R)-N-[5-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
16		(1R,2R)-N-(5-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-2-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
17		(1R,2R)-N-(5-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

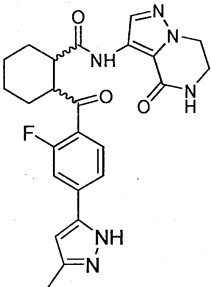
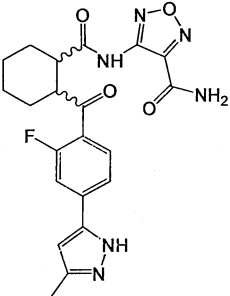
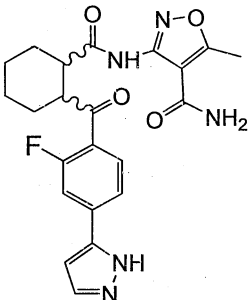
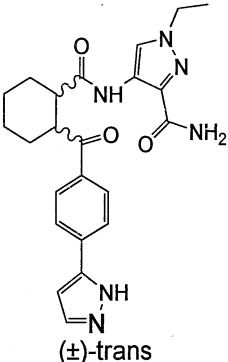
18a	 (-)-trans	(1R,2R hoặc 1S,2S)-N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
18b	 (+)-trans	(1S,2S hoặc 1R,2R)-N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
19	 (±)-trans	1-Etyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamit
20	 (±)-trans	N,1-Dimetyl-4-[(1R,2R và 1S,2S)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl}-cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit

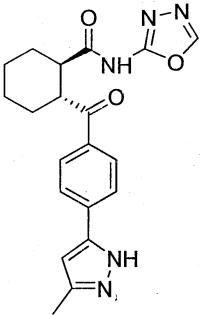
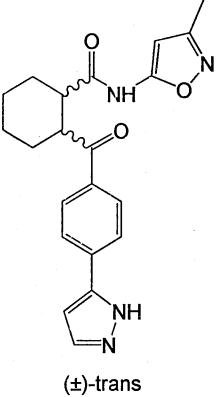
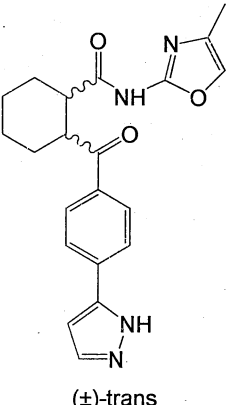
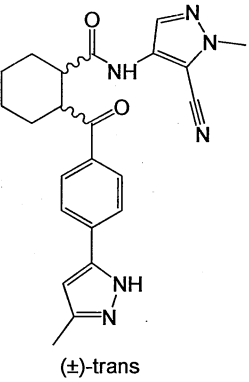
21		N,1-Dimethyl-4-(((1R,2R)-2-[4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl)carbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamid
22		5-Metyl-4-(((1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl)cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamid
23		4-(((1R,2R)-2-[4-(1H-Pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl)cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamid
24		(1R,2R)-N-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
25		(1R,2R)-N-[1-Metyl-5-(metylsulfamoyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid

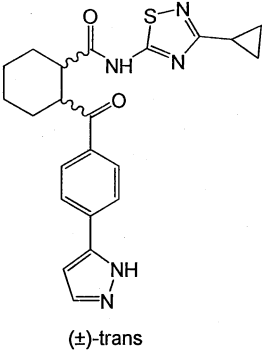
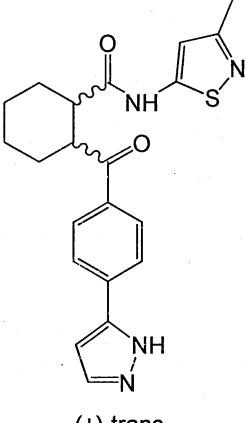
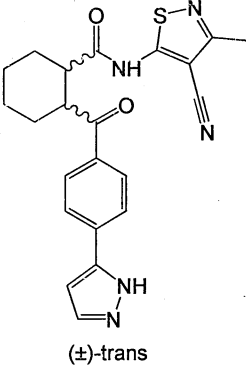
26		(1R,2R)-N-(1-Metyl-3-sulfamoyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
27		(1R,2R)-N-[5-(Dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
28		(1R,2R)-N-(2-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-2-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
29		(1R,2R)-N-(2-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid
30		(1R,2R)-N-[5-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamid

31	 (±)-trans	4-[[[(1R,2R và 1S,2S)-2-[2-Clo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit
32	 (±)-trans	4-[[[(1R,2R và 1S,2S)-2-[2-Clo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit
33	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,2S)-N-(5-xyclopropyl-1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
34	 (-)-trans hoặc (+)-trans	4-[[[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

35	 (-)-trans hoặc (+)-trans	4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]cyclohexyl]carbamoyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxamide
36	 (-)-trans hoặc (+)-trans	4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]cyclohexyl]carbamoyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxamide
37	 (+)-trans	4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]cyclohexyl]carbamoyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide
38	 (-)-trans hoặc (+)-trans	4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]cyclohexyl]carbamoyl-1H-pyrazol-5-carboxamide

39	 (-)-trans hoặc (+)-trans	(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit
40	 (-)-trans hoặc (+)-trans	4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit
41	 (-)-trans hoặc (+)-trans	3-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-5-methyl-1,2-oxazol-4-carboxamit
42	 (±)-trans	1-Etyl-4-[(1R,2R và 1S,2S)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit

43		(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexancarboxamit
44	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
45	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,2S)-N-(4-Metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
46	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,2S)-N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

47	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
48	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit
49	 (±)-trans	(1R,2R và 1S,1S)-N-(4-Xyano-3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm của các ví dụ 1-49 được thể hiện ở trên, hoặc muối được dụng của chúng. Cần lưu ý rằng một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất cụ thể này có thể được loại bỏ khỏi phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở đây.

Khía cạnh khác là sản phẩm có thể thu được bằng quy trình hoặc ví dụ bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này.

Được liệt kê dưới đây là các định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được dùng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ để mô tả một số thuật ngữ được sử dụng trong đó.

Để tránh sự không rõ ràng cần hiểu rằng trong bản mô tả này khi một nhóm được nêu là "được xác định ở trên" thì nhóm này bao hàm định nghĩa xuất hiện đầu tiên và rộng nhất cũng như là mỗi và tất cả các định nghĩa khác của nhóm đó.

Để tránh sự không rõ ràng cần hiểu rằng trong bản mô tả này " C_1-C_6 " có nghĩa là nhóm cacbon có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, " C_1-C_4 " có nghĩa là nhóm cacbon có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, " C_1-C_3 " có nghĩa là nhóm cacbon có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, và " C_1-C_2 " có nghĩa là nhóm cacbon có 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "alkyl" bao gồm cả nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh và có thể là, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, t-pentyl, neo-pentyl, n-hexyl, i-hexyl hoặc t-hexyl.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "haloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl chứa một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 3-flopropyl, 3,3-diflopropyl hoặc 3,3,3-trifloetyl.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "alkoxy" bao gồm cả nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh chứa nguyên tử oxy, mà điểm gắn của nhóm này là thông qua nguyên tử oxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, i-propoxy, butoxy, i-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "haloalkoxy" có nghĩa là nhóm alkoxy, như được mô tả ở trên, trong đó một nguyên tử hydro nữa trên phần alkyl được thế bằng nguyên tử halogen. Các ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxo, 2,2-difloetoxo, 2,2,2-trifloetoxo, 3-monoflopropoxy, 3,3-diflopropoxy và 3,3,3-triflopropoxy.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "halo" dùng để chỉ flo, clo hoặc brom.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ " C_3-C_6 xycloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl vòng no có 3-6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh" dùng để chỉ vòng đơn vòng no hoặc no một phần, không thơm chứa từ 5 đến 6 nguyên tử vòng, mà ít nhất một nguyên tử vòng của nó được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, và oxy, và nhóm $-CH_2-$ của nó có thể được thay thế tùy ý bằng nhóm $-C(O)-$. Nguyên tử nitơ của vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành N-oxit. Nguyên tử lưu huỳnh của vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc sulphon. Vòng heteroxyclyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có metyl và halo. Các ví dụ về vòng heteroxyclyl có 5-6 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở pyrolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidin, 4-oxooxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, hexahydropyridazinyl, hexahydropyrimidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, oxazinanyl, 2-oxopyrolidinyl, 1,3-thiazinanyl và oxo-1,3-thiazolidinyl. Trong ngữ cảnh của sáng chế này, heteroxyclyl có 5-6 cạnh có thể được ngưng tụ với Vòng A khi X^3 là NR^6 và X^4 là CR^5 và phần tử thế R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành heteroxyclyl. Hệ vòng được mô tả trong đoạn này chỉ mô tả một nửa hệ vòng hai vòng, và bao gồm nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon từ Vòng A, với X^1 và X^2 như được xác định đối với công thức (I).

Để tránh sự không rõ ràng bởi 'heteroxyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc $-S(O)_2$ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó' trong định nghĩa của R^5 và R^6 , nó có nghĩa là nguyên tử vòng ở liền kề với nguyên tử vòng khác loại trong dị vòng được ngưng tụ có thể là cacbon của vòng được thế bởi oxo hoặc nguyên tử lưu huỳnh của vòng được oxy hóa thành $S(O)_2$ lần lượt.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "bệnh động mạch vành nguy cơ cao" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hội chứng mạch vành cấp mới xảy ra (ACS) hoặc bằng chất chỉ thị sinh học của chức năng vi mạch và tim. Chất chỉ thị sinh học này có thể bao gồm chất chỉ thị sinh học viêm chẳng hạn như leukotrien và interleukin, số đếm bạch cầu và/hoặc chất chỉ thị đối với chức năng tim và mạch chẳng hạn như CFR, NT-Pro-BNP và/hoặc TnT.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, cụm từ "dược dụng" như dùng ở đây dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, dược phẩm, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, cụm từ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của hợp chất hoặc hợp phần mà đủ để làm cải biến đáng kể và dương tính triệu chứng và/hoặc tình trạng bệnh cần điều trị (ví dụ như, tạo ra đáp ứng lâm sàng dương tính). Lượng hữu hiệu của thành phần hoạt tính để sử dụng trong dược phẩm sẽ thay đổi theo tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, thời gian điều trị, bản chất của liệu pháp đồng thời, (các) thành phần hoạt tính cụ thể được sử dụng, (các) tá dược/(các) chất mang dược dụng cụ thể được sử dụng, và các yếu tố tương tự trong hiểu biết và chuyên môn của bác sĩ tham gia.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII) có thể tạo thành muối axit hoặc bazơ dược dụng ổn định, và trong các trường hợp này việc dùng hợp chất dưới dạng muối có thể là thích hợp. Các ví dụ về muối cộng axit bao gồm axetat, adipat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bicacbonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, cholin, xitrat, xyclohexyl sulfamat, dietylendiamin, etansulfonat, fumarat, glutamat, glycolat, hemisulfat, 2-hydroxyetylsulfonat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, hydroxymaleat, lactat, malat, maleat, metansulfonat, meglumin, 2-naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, pamoat, persulfat, phenylaxetat, phosphat, diphosphat, picrat, pivalat, propionat, quinat, salixylat, stearat, succinat, sulfamat, sulfanilat, sulfat, tartrat, tosylat (p-toluensulfonat), trifloaxetat, và undecanoat. Các ví dụ về muối bazơ bao gồm muối amoni; muối kim loại kiềm chẳng hạn như muối natri, lithi và kali; muối kim loại kiềm thổ chẳng hạn như muối nhôm, canxi và magie; muối của bazơ hữu cơ chẳng hạn như muối dicyclohexylamin và N-metyl-D-glucamin; và muối của axit amin chẳng hạn như arginin, lysin, ornithin, và vân vân. Ngoài ra, nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn bằng các tác nhân như: alkyl halogenua bậc thấp, chẳng hạn như metyl, etyl, propyl, và butyl halogenua; dialkyl sulfat chẳng hạn như dimetyl, dietyl, dibutyl; diamyl sulfat; halogenua mạch dài chẳng hạn như

dexyl, lauryl, myristyl và stearyl halogenua; arylalkyl halogenua chẳng hạn như benzyl bromua và các tác nhân khác. Muối chấp nhận được về mặt sinh lý không độc được ưu tiên, mặc dù các muối khác có thể hữu dụng, chẳng hạn như trong việc tách hoặc tinh chế sản phẩm.

Muối có thể được tạo thành bởi các phương thức thông thường, chẳng hạn như bằng cách cho dạng bazơ tự do của sản phẩm phản ứng với một hoặc nhiều chất tương đương của axit thích hợp trong dung môi hoặc môi trường trong đó muối không hòa tan, hoặc trong dung môi chẳng hạn như nước, mà được loại bỏ *trong chân không* hoặc bằng cách làm đông khô hoặc bằng cách trao đổi anion của muối này với anion khác trên nhựa trao đổi ion thích hợp.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và cần hiểu rằng việc sử dụng này bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Do đó, cần hiểu rằng, trong phạm vi nhất định của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII) có thể tồn tại ở dạng có hoạt tính quang học hoặc triệt quang do một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng, việc sử dụng này trong định nghĩa của nó bao gồm dạng có hoạt tính quang học hoặc triệt quang bất kỳ mà có hoạt tính nêu trên. Sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể có hoạt tính như được xác định trong bản mô tả này.

Việc tổng hợp các dạng có hoạt tính quang học có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn của hóa học hữu cơ đã biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách tổng hợp từ nguyên liệu bắt đầu có hoạt tính quang học hoặc bằng cách phân giải dạng triệt quang. Các chất triệt quang có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bằng cách sử dụng các quy trình đã biết (xem, ví dụ, Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J. March, p104-107). Quy trình thích hợp gồm có sự tạo thành của dẫn xuất không đối quang bằng phản ứng của nguyên liệu triệt quang với chất phụ trợ không đối xứng, sau đó là sự tách, ví dụ bằng sắc ký, của các chất đồng phân không đối quang và sau đó phân cắt các loại phụ trợ. Tương tự, hoạt tính nêu trên có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm tiêu chuẩn được đề cập đến dưới đây.

Do đó, trong toàn bộ bản mô tả này, khi đề cập đến hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), cần hiểu rằng thuật ngữ hợp chất bao gồm chất đồng phân, hỗn hợp của các chất đồng phân, và chất đồng phân lập thể mà là chất ức chế FLAP.

Chất đồng phân lập thể có thể được tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được phân lập bằng cách tách chất triệt quang ví dụ bằng kết tinh phân đoạn, phân giải hoặc HPLC. Chất đồng phân không đối quang có thể được phân lập bằng cách tách theo các tính chất vật lý khác nhau của chất đồng phân không đối quang, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn, HPLC hoặc sắc ký nhanh. Theo cách khác chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tạo ra bằng cách tổng hợp không đối xứng từ nguyên liệu bắt đầu không đối xứng trong điều kiện mà sẽ không gây ra sự triệt quang hóa hoặc sự epime hóa, hoặc bằng cách tạo dẫn xuất, với chất phản ứng không đối xứng.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được tạo ra (được tạo ra bằng cách tách, bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng phương pháp khác) nó được tạo ra một cách thuận lợi về cơ bản là được phân lập từ chất đồng phân lập thể khác của cùng hợp chất. Theo một khía cạnh, hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), có thể chứa ít hơn 30%, cụ thể là ít hơn 20%, và cụ thể hơn là ít hơn 10% theo khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của cùng hợp chất. Theo khía cạnh khác, hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), có thể chứa ít hơn 6%, cụ thể là ít hơn 3%, và cụ thể hơn là ít hơn 2% theo khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Theo khía cạnh khác, hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), có thể chứa ít hơn 1%, cụ thể là ít hơn 0,5%, và cụ thể hơn là ít hơn 0,3%, và cụ thể hơn nữa là ít hơn 0,1% theo khối lượng của chất đồng phân lập thể khác của hợp chất.

Cần hiểu rằng, trong phạm vi nhất định của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), được xác định ở trên có thể tồn tại ở các dạng hỗn biến, việc sử dụng này bao gồm trong định nghĩa của nó dạng hỗn biến bất kỳ mà có hoạt tính nêu trên. Do đó, phần bộc lộ này đề cập đến tất cả các dạng hỗn biến của hợp chất có công thức (I),

(II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), dù có được nêu chi tiết một cách rõ ràng trong bản mô tả này hay không.

Cũng cần hiểu rằng các hợp chất nhất định có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), và muối có được tính của chúng, có thể tồn tại ở dạng solvat hóa cũng như là không solvat hóa chẳng hạn như, ví dụ, dạng hydrat hóa và dạng khan. Cần hiểu rằng hợp chất trong bản mô tả này bao hàm tất cả các dạng solvat hóa. Để cho rõ ràng, nó bao gồm cả dạng solvat hóa (ví dụ như, dạng hydrat hóa) của dạng tự do của hợp chất, cũng như là dạng solvat hóa (ví dụ như, dạng hydrat hóa) của muối của hợp chất.

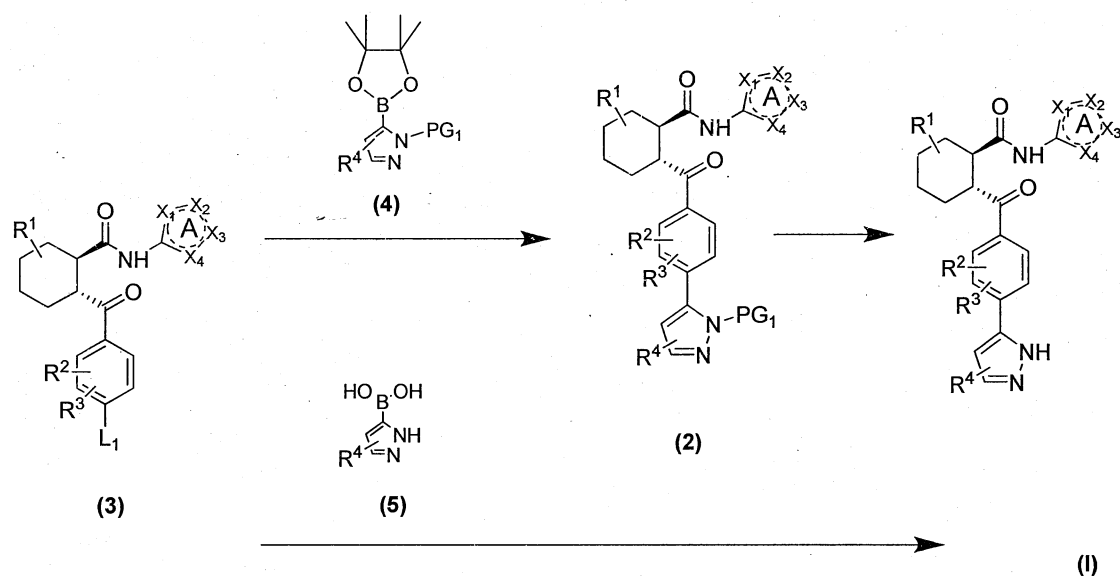
Để cho rõ ràng, cần hiểu rằng nguyên tử của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), và của ví dụ hoặc phương án bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này, được dự định là bao hàm tất cả các chất đồng vị của nguyên tử. Ví dụ, H (hay hydro) bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của hydro bao gồm ^1H , ^2H (D), và ^3H (T); C bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của cacbon bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của oxy bao gồm ^{16}O , ^{17}O và ^{18}O ; N bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của nitơ bao gồm ^{13}N , ^{14}N và ^{15}N ; P bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của phospho bao gồm ^{31}P và ^{32}P ; S bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của lưu huỳnh bao gồm ^{32}S và ^{35}S ; F bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của flo bao gồm ^{19}F và ^{18}F ; Cl bao gồm dạng đồng vị bất kỳ của clo bao gồm ^{35}Cl , ^{37}Cl và ^{36}Cl ; và dạng tương tự. Theo một khía cạnh, hợp chất có công thức (I), (Ia), (II), (III), (IV) hoặc (V) bao gồm chất đồng vị của nguyên tử được bao gồm trong bản mô tả này ở lượng tương ứng với độ nhiều trong tự nhiên của chúng. Tuy nhiên, trong các trường hợp nhất định, có thể mong muốn làm giàu một hoặc nhiều nguyên tử trong chất đồng vị cụ thể mà thường có mặt ở độ nhiều thấp hơn. Ví dụ, ^1H thường có mặt ở độ nhiều lớn hơn 99,98%; tuy nhiên, theo một khía cạnh, hợp chất có công thức bất kỳ được thể hiện trong bản mô tả này có thể được làm giàu ở ^2H hoặc ^3H ở một hoặc nhiều vị trí khi H có mặt. Theo khía cạnh khác, khi hợp chất có công thức bất kỳ được thể hiện trong bản mô tả này được làm giàu trong chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, ví dụ ^3H và ^{14}C , hợp chất có thể hữu dụng trong thử nghiệm phân bố mô của thuốc và/hoặc chất nền. Cần hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các dạng đồng vị này.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên mà có chứa các Sơ đồ phản ứng 1-10.

Phương pháp điều chế

Các phản ứng trong các Sơ đồ 1-10 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (I), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và Vòng A như được xác định trong công thức (I), R^9 là nhóm alkyl ví dụ như methyl hoặc ethyl, L_1 , L_2 , L_3 , và L_4 là nhóm rời chuyển, ví dụ như, Br, I, OTf, và PG_1 là nhóm bảo vệ ví dụ như 2-metyltetrahydro-2H-pyryl.

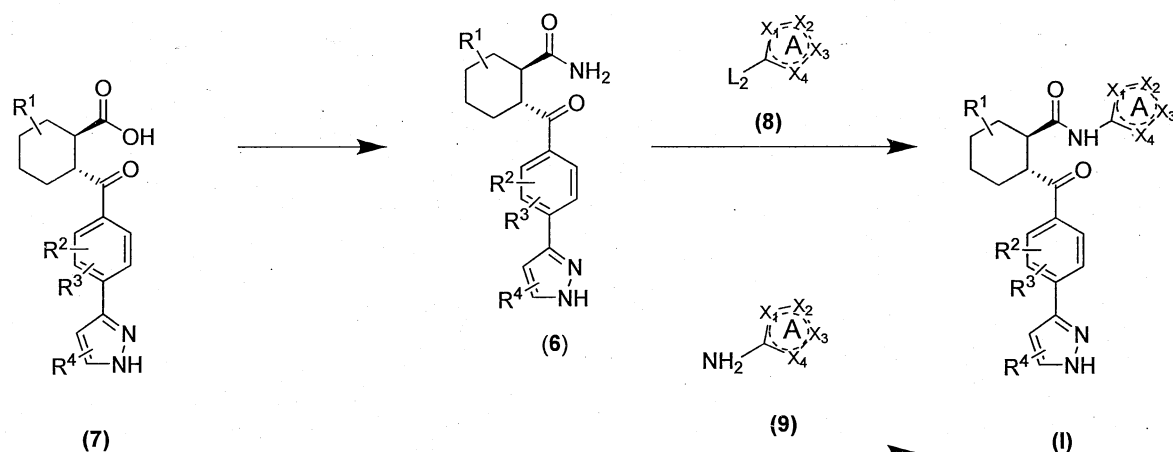
Sơ đồ 1



Các phản ứng trong Sơ đồ 1 minh họa hai con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (I).

Hợp chất có công thức (3) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (4) để tạo ra hợp chất có công thức (2), hoặc hợp chất có công thức (3) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (5) để tạo ra hợp chất có công thức (I). Một trong hai phản ứng có thể được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, ví dụ như K_2CO_3 hoặc Na_2CO_3 , và có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu trong dung môi hữu cơ, chẳng hạn như dioxan hoặc DMF, mà có thể được trộn với H_2O . Phản ứng có thể được xúc tác bằng chất phản ứng paladi, chẳng hạn như $Pd(dtbpf)Cl_2$ hoặc $Pd(dppf)Cl_2$. Hợp chất có công thức (2), có thể được xử lý bằng axit ví dụ như HCl trong dung môi hữu cơ ví dụ như MeOH hoặc dioxan tùy ý trong sự có mặt của nước, trong khoảng nhiệt độ từ $0^\circ C$ - $10^\circ C$, để tạo ra hợp chất có công thức (I).

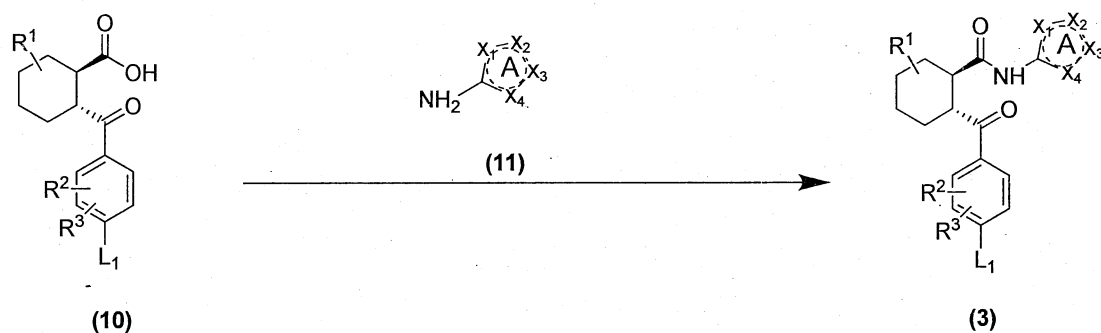
Sơ đồ 2



Các phản ứng trong Sơ đồ 2 minh họa hai con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (I).

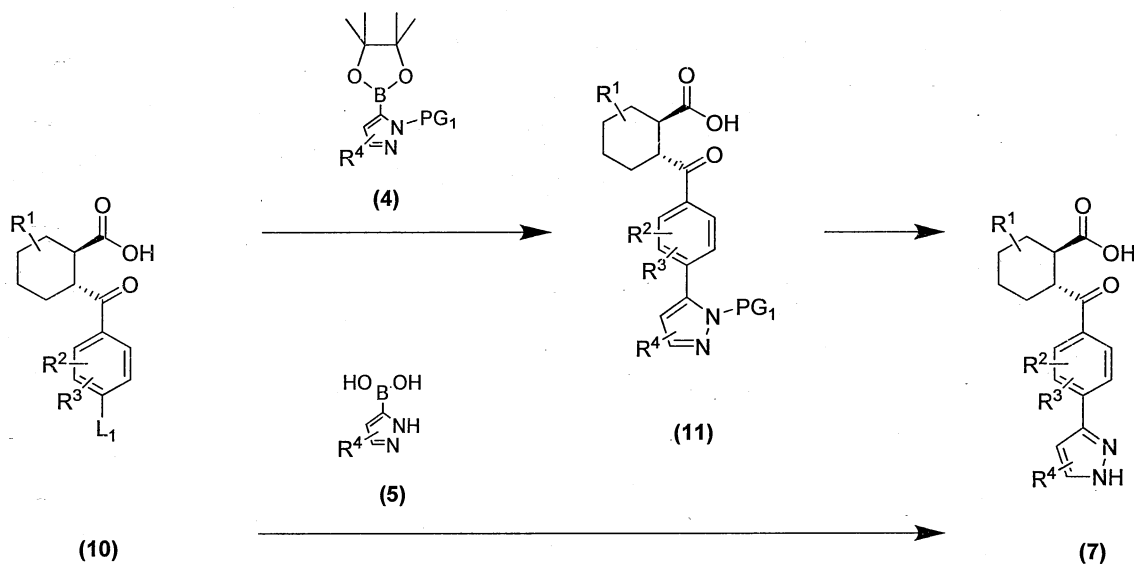
Hợp chất có công thức (6), có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (7), phản ứng với chất tương đương tổng hợp amoniac, ví dụ như NH_4Cl , và có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu trong dung môi hữu cơ trơ, chẳng hạn như DMF, EtOAc, dicloetan hoặc NMP, và trong sự có mặt của bazơ ví dụ như Et_3N , DIPEA hoặc DMAP. Phản ứng có thể được làm cho thuận lợi bằng chất phản ứng ghép cặp, chẳng hạn như HATU, TBTU hoặc T3P. Sau đó, hợp chất có công thức (6), có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (8). Phản ứng có thể được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, ví dụ như Cs_2CO_3 hoặc NaOt-Bu , và có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu trong dung môi hữu cơ, chẳng hạn như dioxan. Phản ứng có thể được xúc tác bằng chất phản ứng Pd thích hợp, chẳng hạn như hoặc $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bằng cách sử dụng phối tử thích hợp ví dụ như XantPhos, để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (7), có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (9), mà phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu trong dung môi hữu cơ trơ, chẳng hạn như DMF, EtOAc, dicloetan hoặc NMP, và trong sự có mặt của bazơ ví dụ như Et_3N , DIPEA hoặc DMAP. Phản ứng có thể được làm cho thuận lợi bằng chất phản ứng ghép cặp, chẳng hạn như HATU, TBTU hoặc T3P để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3

Phản ứng trong Sơ đồ 3 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (3).

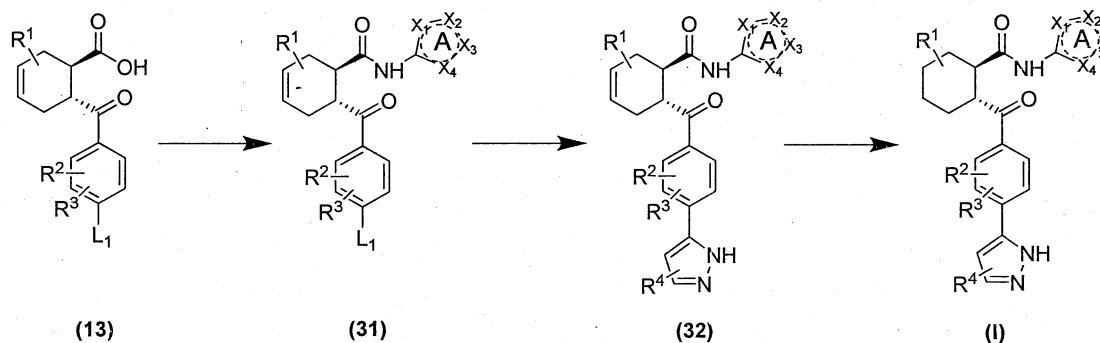
Hợp chất có công thức (10), có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (11), và có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu trong dung môi hữu cơ trơ, chẳng hạn như DMF, EtOAc, dicloetan hoặc NMP, và trong sự có mặt của bazơ ví dụ như Et_3N , DIPEA hoặc DMAP. Phản ứng có thể được làm cho thuận lợi bằng chất phản ứng ghép cặp, chẳng hạn như HATU, TBTU hoặc T3P để tạo ra hợp chất có công thức (3).

Sơ đồ 4

Các phản ứng trong Sơ đồ 4 minh họa hai con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (7).

Hợp chất có công thức (10) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (4) hoặc công thức (5). Phản ứng có thể được thực hiện trong điều kiện được mô tả đối với các phản ứng tương tự được mô tả trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 5



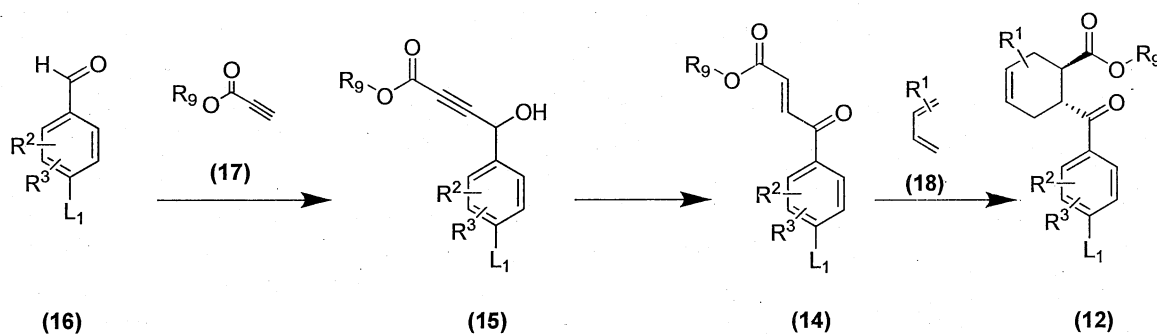
Các phản ứng trong Sơ đồ 5 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (I).

Hợp chất có công thức (31), có thể được tạo thành bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (13), với hợp chất có công thức (8), (9) hoặc (11), được mô tả trong các Sơ đồ 2 và 3, bằng cách sử dụng cùng điều kiện hoặc điều kiện tương tự như được mô tả đối với các phản ứng của hợp chất (7) hoặc (10) trong Sơ đồ 2 và Sơ đồ 3.

Hợp chất có công thức (32), có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (31) phản ứng với hợp chất có công thức (4) hoặc (5), được mô tả trong Sơ đồ 1, bằng cách sử dụng cùng điều kiện hoặc điều kiện tương tự như được mô tả đối với các phản ứng của hợp chất (3) trong Sơ đồ 1.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (31) hoặc hợp chất có công thức (32) phản ứng bằng cách sử dụng cùng điều kiện hoặc điều kiện tương tự như được mô tả đối với các phản ứng biến đổi hợp chất có công thức (13) thành hợp chất có công thức (10) trong Sơ đồ 5.

Sơ đồ 6



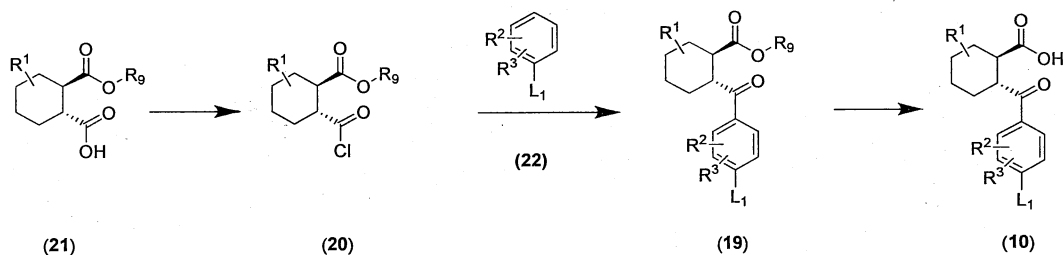
Các phản ứng trong Sơ đồ 6 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (12).

Hợp chất có công thức (15), có thể được tạo thành bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (16), với anion kim loại được tạo thành từ trước ví dụ như anion lithi, của hợp chất có công thức (17). Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như ví dụ như THF, và có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như dưới -70°C . Nó cũng có thể được tạo thành bằng cách sử dụng các quy trình tổng hợp được mô tả trong tài liệu ví dụ như *Synlett* 12 (2004) 2165-2166 hoặc *Tetrahedron* 67 (2011) 3881-3886.

Hợp chất có công thức (14) có thể được tạo thành bằng cách xử lý hợp chất có công thức (15) bằng bazơ, ví dụ như Et_3N , và có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ ví dụ như dioxan. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ tăng cao ví dụ như 60°C . Hợp chất có công thức (14) có thể thu được trên thị trường hoặc có thể được tạo thành tương tự với các quy trình tổng hợp tương tự với các quy trình tổng hợp được mô tả trong tài liệu ví dụ như *Synlett* 12 (2004) 2165-2166 hoặc *J.Org.Chem.* 71 (2006) 6254-6257.

Hợp chất có công thức (12) có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (14), phản ứng với hợp chất có công thức (18). Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ trơ ví dụ như toluen và có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 220°C và có thể tùy ý được thực hiện trong sự có mặt của chất làm ổn định ví dụ như hydroquinon hoặc có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ -30°C đến nhiệt độ trong phòng, tùy ý trong sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ như axit Lewis chẳng hạn như AlCl_3 .

Sơ đồ 7



C

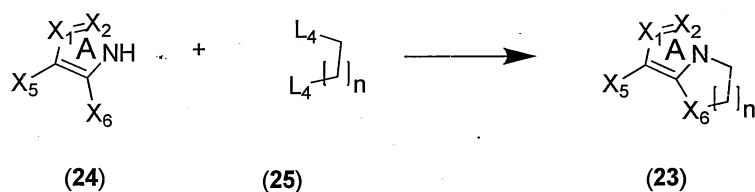
ác phản ứng trong Sơ đồ 7 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (10).

Hợp chất có công thức (20) có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (21) phản ứng với chất clo hóa ví dụ như SOCl_2 trong dung môi hữu cơ ví dụ như DCM và trong khoảng nhiệt độ từ -20°C đến hồi lưu, và tùy ý trong sự có mặt của chất xúc tác ví dụ như DMF, hoặc bằng cách sử dụng phương pháp khác được mô tả trong tài liệu và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất có công thức (19) có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (20), phản ứng với hợp chất có công thức (22). Phản ứng có thể được thực hiện trong sự có mặt của chất xúc tác ví dụ như chất xúc tác axit Lewis ví dụ như AlCl_3 và tùy ý nó có thể được thực hiện trong sự có mặt của dung môi hữu cơ trơ ví dụ như DCM và nó có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến 100°C .

Hợp chất có công thức (10) có thể được tạo thành bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (19) bằng bazơ, ví dụ như NaOH hoặc LiOH trong dung môi hữu cơ ví dụ như THF hoặc MeOH, hoặc hỗn hợp của chúng, và tùy ý trong sự có mặt của nước. Phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến hồi lưu.

Sơ đồ 8

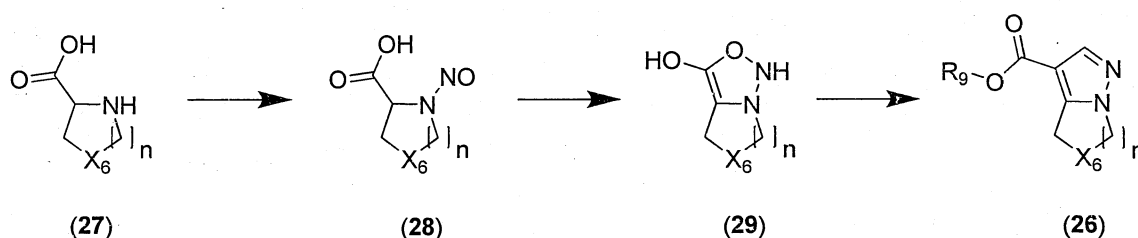


Phản ứng trong Sơ đồ 8 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (23), trong đó X_1 và X_2 như được mô tả trong công thức (II), X_5 tùy ý và độc lập được chọn từ ví dụ như H, NO_2 hoặc NHPG_2 ; trong đó PG_2 là nhóm bảo vệ, ví dụ

như *tert*-butylcarbamate, X_6 độc lập được chọn từ nguyên tử khác loại, ví dụ như N, O hoặc S, và n là 1 hoặc 2.

Hợp chất có công thức (23) có thể được tạo thành bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (24), với hợp chất có công thức (25), trong đó L_4 là nhóm dời chuyển, ví dụ như halogenua hoặc sulfonyl este ví dụ như OTf, trong sự có mặt của bazơ, ví dụ như K_2CO_3 , và trong sự có mặt của dung môi hữu cơ, ví dụ như MeCN hoặc DMF, và phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ $0^\circ C$ đến hồi lưu.

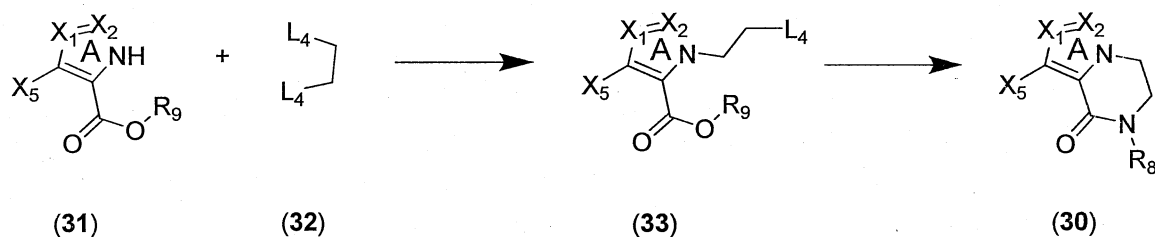
Sơ đồ 9



Các phản ứng trong Sơ đồ 9 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (26), trong đó X_6 và n được xác định trong Sơ đồ 8.

Hợp chất có công thức (28), có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (27), phản ứng với nguồn nitrit ví dụ như muối nitrit ví dụ như $NaNO_2$, trong dung môi ví dụ như nước, và trong sự có mặt của axit ví dụ như HCl hoặc CH_3CO_2H . Phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ $-5^\circ C$ đến nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức (29), có thể được tạo thành bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (28), với axit anhydrit ví dụ như trifloaxetic anhydrit, trong dung môi hữu cơ, ví dụ như THF, và trong khoảng nhiệt độ từ $-5^\circ C$ đến nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức (26), có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (29), phản ứng với alkynyl este ví dụ như ethyl propynoate hoặc methyl propynoate, trong dung môi hữu cơ ví dụ như xylen hoặc o-xylen. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ tăng cao ví dụ như từ nhiệt độ trong phòng đến hồi lưu.

Sơ đồ 10



Các phản ứng trong Sơ đồ 10 minh họa con đường tổng hợp của các phân tử nhất định có công thức (30), trong đó R⁸ là tùy ý được chọn từ H hoặc nhóm alkyl, ví dụ như methyl, và X₅ độc lập được chọn từ ví dụ như H, NO₂ hoặc NHPG₂.

Hợp chất có công thức (33), trong đó L₄ như được xác định trong Sơ đồ 8, có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (31), phản ứng với hợp chất có công thức (32) trong sự có mặt của bazơ, ví dụ như K₂CO₃, và trong sự có mặt của dung môi hữu cơ, ví dụ như MeCN hoặc DMF, và phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến hồi lưu.

Hợp chất có công thức (30), có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (33), phản ứng với amin bậc một, ví dụ như amoniac, hoặc alkylamin, ví dụ như amoniac, amoniac hydrat hoặc metylamin, trong dung môi hữu cơ, ví dụ như MeCN hoặc THF, và phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến hồi lưu.

Nhiều hoán vị của Vòng A có thể được mua hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng điều kiện phản ứng tiêu chuẩn.

Cần hiểu rằng các phản ứng hữu cơ được mô tả trong bản mô tả này được thực hiện theo quy tắc thực hành phòng thí nghiệm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Cần hiểu rằng một số phản ứng được mô tả trong bản mô tả này có thể tùy ý được thực hiện theo thứ tự khác với thứ tự nêu trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng chất đồng phân không đối xứng của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được phân giải ở giai đoạn bất kỳ trong quy trình tổng hợp bằng cách sử dụng tác nhân phân giải không đối xứng được mô tả trong tài liệu và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng được mô tả trong tài liệu và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc như được mô tả thêm trong các ví dụ.

Cần hiểu rằng các nhóm bảo vệ bổ sung có thể tùy ý cần thiết trong một số bước được mô tả ở trên, và cần hiểu thêm rằng do đó bước khử bảo vệ tùy ý có thể được thực hiện, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong tài liệu và đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Sự bảo vệ và sự khử bảo vệ của nhóm chức được mô tả trong 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2nd Ed, E.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) và 'Protective Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994), mà tài liệu công bố này được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo.

Sử dụng trong y học và dược học

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch ở động vật có vú, cụ thể là người. Bệnh tim mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tình trạng bệnh kết hợp với loạn chức năng tim và/hoặc loạn chức năng vi mạch và/hoặc bệnh lý mạch lớn, chẳng hạn như chứng vữa xơ động mạch, chứng xơ cứng động mạch, bệnh động mạch vành bao gồm bệnh động mạch vành nguy cơ cao và ổn định (được xác định dưới dạng hội chứng mạch vành cấp mới xảy ra (ACS) hoặc bằng chất chỉ thị sinh học của loạn chức năng vi mạch và tim), nhồi máu cơ tim, sự tái phát hẹp sau quy trình tái tưới máu, suy tim, phình động mạch chủ bụng (AAA), bệnh động mạch ngoại vi (PAD) bao gồm loạn chức năng cương cứng do bệnh mạch, đột quỵ, cơn thiếu máu thoáng qua (TIA) và bệnh thần kinh do thiếu máu cục bộ có thể đảo ngược (RIND), sa sút trí tuệ nhồi máu đa dạng và bệnh động mạch thận.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhân còn nguy cơ đối với sự kiện tim mạch mặc dù điều trị chăm sóc tiêu chuẩn (SoC), chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, statin làm giảm lipid, kháng tiểu cầu, chất ức chế ACS và chất phong bế beta.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh thận mãn tính.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường typ II và biến chứng của bệnh tiểu

đường typ II ở động vật có vú, cụ thể là người. Điều này bao gồm và không hạn chế ở, bệnh lý vi mạch và mạch lớn do tiểu đường, bệnh thần kinh và bệnh thận.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm đường hô hấp và biến chứng kết hợp với bệnh viêm đường hô hấp ở động vật có vú, cụ thể là người. Bệnh viêm đường hô hấp bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh hen, bệnh thuyên tắc phổi mãn tính, khí thũng và viêm mũi.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mạch và viêm thận và biến chứng kết hợp với bệnh thận ở động vật có vú, cụ thể là người. Bệnh mạch và viêm thận bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh thận mãn tính, sự nhiễm độc thận do thuốc và độc tố, viêm cuộn tiểu cầu thận, hội chứng hư thận, viêm thận IgA, bệnh thận trào ngược, xơ chai cầu thận khu trú từng vùng, ban xuất huyết Henoch-Schönleins, và bệnh thận do tiểu đường.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Điều trị bằng hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể làm giảm tỉ lệ mắc bệnh tim mạch và/hoặc mạch não và/hoặc thận và/hoặc động mạch ngoại vi và tỉ lệ tử vong liên quan đến loạn chức năng tim và/hoặc loạn chức năng vi mạch và/hoặc bệnh lý mạch lớn do tính chất và sự ảnh hưởng kháng viêm của chúng lên cơ chế hoạt mạch.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể đóng vai trò để ngăn chặn hoặc làm giảm nguy cơ phát triển loạn chức năng tim và/hoặc loạn chức năng vi mạch và/hoặc bệnh lý mạch lớn, cũng như là để làm tạm dừng hoặc làm chậm sự tiến triển và/hoặc thúc đẩy sự thoái lui của bệnh tim mạch vừa xơ động mạch ngay khi nó có bằng chứng lâm sàng, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị hoặc để phòng ngừa, khi thích hợp, của hợp chất có công thức (I) cho động vật có vú, bao gồm người, mà có nguy cơ phát triển chứng vừa xơ động mạch hoặc đã mắc bệnh tim mạch vừa xơ động mạch.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc việc làm giảm tỉ lệ mắc mới hoặc độ nghiêm trọng của các sự kiện cấp tính liên quan đến sự thoát vị hoặc sự ăn mòn mảng vữa xơ động mạch, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định và đột quỵ.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc việc làm giảm tỉ lệ mắc mới hoặc độ nghiêm trọng của các sự kiện cấp tính bằng cách cải thiện chức năng vi mạch, bệnh lý mạch lớn và/hoặc chức năng tim.

Hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) và (VII) có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc việc làm giảm sự tiến triển của phình động mạch chủ bụng (AAA) và tỉ lệ mắc mới của sự thoát vị.

Để tránh sự không rõ ràng, như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" bao gồm điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa. "Điều trị" cũng bao gồm việc dùng của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII) để làm nhẹ bớt triệu chứng của bệnh tim mạch (bao gồm bệnh động mạch vành và bệnh động mạch vành nguy cơ cao) và/hoặc làm yếu đi độ nghiêm trọng, hoặc sự tiến triển, của chúng.

Do đó hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được chỉ định cả trong điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa của các tình trạng bệnh này.

Hợp chất được bộc lộ ở đây có ưu điểm là chúng có thể hữu hiệu hơn, ít độc hơn, chọn lọc tốt hơn, hiệu nghiệm hơn, tạo ra ít tác dụng phụ hơn, được hấp thụ dễ dàng hơn, và/hoặc có biên dạng dược động học tốt hơn (ví dụ độ sinh khả dụng qua đường miệng cao hơn và/hoặc độ thanh thải thấp hơn), so với các hợp chất đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối dược dụng của chúng, cũng có thể được dùng kết hợp với hợp chất khác dùng để điều trị các tình trạng bệnh nêu trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất liệu pháp kết hợp trong đó hợp chất có công thức bất kỳ trong các Công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dùng của chúng, và thành phần hoạt tính thứ hai được dùng đồng thời, liên tiếp hoặc trong hỗn hợp pha trộn, để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh liệt kê ở trên. Dạng kết hợp này có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng để điều trị các bệnh tim mạch, chuyển hóa và thận kết hợp với các chất mà là

- thuốc điều trị tim,
- thuốc chống tăng huyết áp,
- thuốc lợi tiểu,
- tác nhân gây giãn mạch máu ngoại vi,
- tác nhân điều biến lipit,
- thuốc chống tiểu đường,
- thuốc kháng viêm
- chất chống đông tụ
- thuốc kháng tiểu cầu

Ví dụ về các chất trên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, glycosit cây địa hoàng, chất chống loạn nhịp tim, chất đối kháng kênh canxi, chất ức chế ACE, chất phong bế thụ thể angiotensin (ví dụ candesartan), chất phong bế thụ thể endothelin, chất phong bế β , thuốc lợi tiểu thiazit, thuốc lợi tiểu móc, chất ức chế tổng hợp cholesterol chẳng hạn như statin (ví dụ Rosuvastatin), chất ức chế hấp thụ cholesterol, chất ức chế protein vận chuyển cholesteryleste (CETP), thuốc chống tiểu đường chẳng hạn như insulin và các chất tương tự, các chất tương tự GLP-1, sulphonamit, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, thiazolidinedion, chất ức chế SGLT-2, và thuốc chống viêm chẳng hạn như chất đối kháng NSAID và CCR2, chất chống đông chẳng hạn như heparin, chất ức chế thrombin và chất ức chế của yếu tố Xa, chất ức chế kết tụ tiểu cầu, (ví dụ như chất đối kháng P2Y12 hoặc ticagrelor) và chất ức chế neprilysin (ví dụ Sacubitril).

Khi được dùng trong trị liệu kết hợp, dự tính rằng hợp chất có công thức bất kỳ trong các Công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng và các thành phần hoạt tính khác có thể được dùng trong hợp phần đơn lẻ, các hợp phần hoàn toàn riêng rẽ, hoặc dạng kết hợp của chúng. Cũng dự định rằng các thành phần hoạt tính có thể được sử dụng đồng thời, cùng một lúc, theo tuần tự, hoặc riêng rẽ. (Các) hợp phần và (các) tần suất dùng liều lượng cụ thể của liệu pháp kết hợp phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm, ví dụ, đường dùng, tình trạng bệnh cần điều trị, kiểu bệnh nhân, các tương tác có thể có bất kỳ giữa các thành phần hoạt tính khi được kết hợp vào hợp phần đơn lẻ, tương tác bất kỳ giữa các thành phần hoạt tính khi chúng được dùng cho con vật mắc bệnh, và nhiều yếu tố khác đã biết đối với thầy thuốc (trong trường hợp bệnh nhân là người), bác sĩ thú y, và những người có hiểu biết trung bình khác trong lĩnh vực.

Sử dụng

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh mà đòi hỏi sự ức chế của FLAP, mà phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, cho người mắc, hoặc dễ bị mắc, tình trạng bệnh này.

Hợp chất có công thức bất kỳ trong các công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, thường được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da hoặc theo đường có thể tiêm được khác, má, trực tràng, âm đạo, qua da và/hoặc đường mũi và/hoặc bằng cách xông, ở dạng được phẩm có chứa thành phần hoạt tính hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, hoặc solvat của muối này, ở dạng liều lượng được dụng. Tùy thuộc vào rối loạn và bệnh nhân cần điều trị và đường dùng, hợp phần có thể được dùng ở các liều lượng thay đổi.

Liều lượng hàng ngày thích hợp của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dụng của chúng, trong điều trị trị liệu cho người là khoảng 0,0001-100 mg/kg khối lượng cơ thể, tốt hơn là 0,01-30 mg/kg khối lượng cơ thể.

Chế phẩm dùng theo đường miệng được ưu tiên, cụ thể là viên nén hoặc viên nang mà có thể được tạo chế phẩm bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực để cung cấp liều lượng của hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 1000 mg ví dụ 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg và 500 mg.

Do đó theo khía cạnh khác sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất bất kỳ có Công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) hoặc (VII), hoặc muối được dung của chúng, trong hỗn hợp pha trộn với chất bổ trợ, chất pha loãng và/hoặc chất mang được dung.

Thử nghiệm sinh học

Các quy trình thử nghiệm sau đây có thể được thực hiện:

Thử nghiệm liên kết FLAP (Thử nghiệm A)

Hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm liên kết cạnh tranh bằng cách sử dụng ^3H -MK591 làm chất đánh dấu. (Điều chế MK-591 được mô tả trong tài liệu *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 1999, 9, 2391). 100.000 x g viên từ tế bào COS-7 được chuyển nạp ổn định bằng plasmit biểu hiện *ALOX5AP* ở người là nguồn FLAP. Viên màng được tái tạo huyền phù trong chất đệm (100 mM Tris-HCl, 0,05% Tween-20, 140 mM NaCl, 2 mM EDTA, 0,5 mM DTT, 5% Glyxerol, độ pH 7,5) để tạo ra nồng độ protein cuối cùng bằng 12 mg/ml (2 μg /giếng). Để thực hiện thử nghiệm, 1,4 μl hợp chất được pha chế vào đĩa 96 giếng trong dãy pha loãng 3 lần trong ba bản sao. Sau đó 84 μl phối tử phóng xạ (25000 CPM, nồng độ cuối cùng 2 nM trong thử nghiệm) được bổ sung sau đó là 84 μl huyền phù màng và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. Sau khi lọc, đĩa lọc được làm khô 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng (hoặc 50°C trong thời gian 1 giờ). Sau đó bổ sung 50 μl chất nhấp nháy, bịt kín đĩa lọc và đo hoạt tính phóng xạ trong máy đếm microbeta. Liên kết đặc hiệu được xác định là tổng lên kết trừ đi liên kết không đặc hiệu. Tổng lên kết được xác định dưới dạng ^3H -MK591 được liên kết với màng khi không có chất cạnh tranh, liên kết không đặc hiệu được xác định dưới dạng ^3H -MK591 trong sự có mặt của 0,1 mM MK-591. Giá trị IC_{50} được xác định bằng cách dựng đồ thị % sự ức chế so với log nồng độ hợp chất và bằng cách sử dụng mô hình đáp ứng liều lượng một vị trí. Dữ liệu đối với mỗi hợp chất được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

<u>Ví dụ</u>	<u>IC₅₀ nM</u>
1	73
2	34
3	37
4	36
5a	2500
5b	22
6	57
7	6,3
8	45
9	30
10	270
11	82
12	41
13	33
14	400
15	8,6
16	22
17	20

<u>Ví dụ</u>	<u>IC₅₀ nM</u>
25	25
26	290
27	65
28	3,9
29	4,8
30	12
31	190
32	170
33	54
34	41
35	83
36	90
37	27
38	20
39	9
40	70
41	160
42	200

18a	3700	43	140
18b	28	44	46
19	29	45	210
20	180	46	86
21	230	47	53
22	24	48	23
23	35	49	44
24	8,1		

Thử nghiệm máu toàn phần FLAP (Thử nghiệm B)

Hợp chất được thử nghiệm về sự ức chế của sự sản xuất LTB_4 trong máu toàn phần ở người mới thu được bằng cách chọc tĩnh mạch bằng cách sử dụng heparin để ngăn chặn sự vón cục. 1,5 μ l hợp chất hoặc chất mang DMSO được pha chế vào các giếng của đĩa giếng sâu 96 giếng trong dãy pha loãng 3 lần. Sau đó bổ sung 500 μ l máu toàn phần được heparin hóa sau đó là ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 30 phút (phương pháp A) hoặc 4 giờ (phương pháp B). Tiếp đó chuyển 100 μ l máu trong ba bản sao vào 0,5 μ l canxi ionophor 2 mM được pha chế sẵn (calximyxin; A23187) trong đĩa 96 giếng thứ hai. Sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 20 phút, làm dừng thử nghiệm bằng cách bổ sung 10 μ l dung dịch làm dừng (100 mM EGTA, độ pH 7,4) và chuyển đĩa vào nước đá. Ly tâm đĩa ở tốc độ 3000 vòng/phút ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 10 phút và chuyển 10 μ l huyết tương sang đĩa 96 giếng mới chứa 90 μ l chất đệm thử nghiệm EIA được pha chế sẵn (chất đệm phosphat 0,1 M + BSA 0,1%). Sau đó đo LTB_4 bằng cách sử dụng các chất phản ứng từ EIA trên thị trường (Cayman Chemicals). Sự sản xuất LTB_4 được xác định dưới dạng hàm lượng LTB_4 trong sự có mặt của nồng độ nhất định của hợp chất thử nghiệm trừ đi hàm lượng LTB_4 trong sự có mặt của 5-[[4-[(2S,4R)-4-

hydroxy-2-metyl-tetrahydropyran-4-yl]-2-thienyl]sulfanyl]-1-metyl-indolin-2-on 50 nM. (Điều chế 5-[[4-[(2S,4R)-4-hydroxy-2-metyl-tetrahydropyran-4-yl]-2-thienyl]sulfanyl]-1-metyl-indolin-2-on được mô tả trong tài liệu *Org. Process Res. Dev.*, 2005, 9, 555-569 hoặc EP623614 B1). Sự ức chế của sự sản xuất LTB_4 được xác định dưới dạng hàm lượng LTB_4 trong sự có mặt của nồng độ nhất định của hợp chất thử nghiệm được biểu diễn dưới dạng % của hàm lượng LTB_4 trong sự có mặt của DMSO. Giá trị IC_{50} được xác định bằng cách dựng đồ thị % sự ức chế so với log nồng độ hợp chất và bằng cách sử dụng mô hình đáp ứng liều lượng một vị trí. Dữ liệu đối với mỗi ví dụ được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

<u>Ví dụ</u>	<u>IC₅₀ nM (phương pháp A hoặc B)</u>	<u>Ví dụ</u>	<u>IC₅₀ nM (phương pháp A hoặc B)</u>
1	112 (A)	25	210 (B)
2	60 (B)	26	250 (B)
3	70 (B)	27	55 (B)
4	290 (B)	28	380 (B)
5a	Không xác định	29	330 (B)
5b	95 (B)	30	50 (B)
6	380 (B)	31	390 (B)
7	40 (B)	32	915 (B)
8	35 (B)	33	117 (B)
9	110 (B)	34	41 (B)
10	340 (B)	35	79 (B)
11	140 (B)	36	148 (B)
12	100 (B)	37	40 (B)
13	260 (B)	38	69 (B)
14	654 (A)	39	34 (B)
15	28 (B)	40	208 (A)

16	41 (B)
17	18 (B)
18a	Không xác định
18b	114 (B)
19	80 (B)
20	281 (A)
21	360 (A)
22	740 (B)
23	130 (B)
24	18 (B)

41	272 (B)
42	149 (A)
43	904 (B)
44	197 (A)
45	Không xác định
46	170 (A)
47	260 (A)
48	270 (A)
49	640 (A)

ND = không xác định

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bây giờ hợp chất theo sáng chế sẽ được giải thích thêm bằng cách viện dẫn đến các ví dụ không làm giới hạn sáng chế sau đây.

Trong các ví dụ, phổ khối độ phân giải cao được ghi nhận trên khối phổ kế Micromass LCT được lắp với giao diện phun điện tử (LC-HRMS). Các phép đo ^1H NMR được thực hiện trên quang phổ kế Varian UNITY plus 400, 500 và 600 hoặc quang phổ kế Varian INOVA 400, 500 và 600 hoặc quang phổ kế Bruker Avance 400, 500 và 600, hoạt động ở tần số ^1H lần lượt là 400, 500 và 600 MHz. Các thí nghiệm thường được ghi lại ở nhiệt độ 25°C. Sự dịch chuyển hóa chất được đưa ra theo phần triệu với dung môi làm nội chuẩn. Sắc ký nhanh được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký nhanh pha thẳng trên hệ thống Tinh Chế SP1TM từ BiotageTM bằng cách sử dụng silic oxit pha bình thường FLASH+TM (40 M, 25 M hoặc 12 M) hoặc Hộp Chứa SNAPTM KP-Sil (340, 100, 50 hoặc 10) trừ khi có chỉ dẫn khác. Nhìn chung, tất cả các dung môi được sử dụng đều có

sẵn trên thị trường và thuộc loại phân tích. Dung môi khan thường được sử dụng cho các phản ứng. Máy Tách Pha dùng trong các ví dụ này là cột Máy Tách Pha ISOLUTE®. Các hợp chất trung gian và các ví dụ được nêu tên dưới đây được gọi tên bằng cách sử dụng ACD/Tên 12.01 từ Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs).

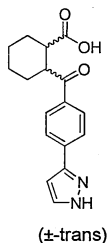
Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

AcOH	axit axetic
aq	trong nước
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
DCE	dicloetan
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	dimetylaminopyridin
DME	dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
DPPA	diphenyl phosphorazidat
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
dtbpf	1,1'-bis(ditertbutylphosphino)feroxen
EtOAc	etylaxetat
EtOH	etanol
h	giờ
HATU	(dimetylamino)- <i>N,N</i> -dimetyl(3-oxido-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinyl)metanimini hexaflophosphat
MeCN	axetonitril

MeOH	metanol
min	phút
MS	khối phổ kế
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pyrrolidon
NMR	cộng hưởng từ nhân
Pd(dppf)Cl ₂ *DCM	1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua
rt	nhiệt độ trong phòng
sat	no
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit
TBTU	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium tetrafloroborat
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

Tổng hợp nguyên liệu bắt đầu và các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1: Axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexancarboxylic

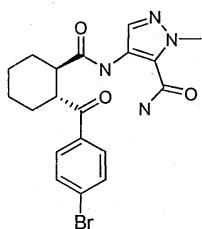


Hỗn hợp của axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (200 mg, 0,64 mmol), axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (129 mg, 1,16 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (46,5 mg, 0,06 mmol) và K₂CO₃ (266 mg, 1,93 mmol) trong dioxan

(4 ml)/nước (4 ml) được gia nhiệt ở hồi lưu trong thời gian 90 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước. Các pha được tách riêng và rửa pha nước bằng EtOAc. Axit hóa các lớp nước kết hợp bằng HCl (6 M) đến khi độ pH bằng xấp xỉ 4-5 và chiết sản phẩm vào EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (240 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu.

MS m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Hợp chất trung gian 2: 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

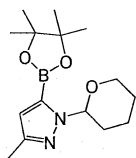


Bổ sung T3P, (50% trong EtOAc, 800 μl , 1,34 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (200 mg, 0,64 mmol), 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (180 mg, 1,28 mmol) và Et_3N (356 μl , 2,57 mmol) trong EtOAc khô (3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa hai lần bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và làm bay hơi dung môi. Tinh chế hợp chất bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 30-85% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{NH}_3$ (95/5/0,2) ở độ pH 10 làm pha động. Thu gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,2 – 1,54 (m, 3H), 1,70 (ddd, 1H), 1,81 – 1,98 (m, 2H), 2,02 – 2,17 (m, 2H), 2,78 – 2,94 (m, 1H), 3,56 – 3,73 (m, 1H), 4 – 4,1 (m, 3H), 6,11 (d, 2H), 7,55 – 7,65 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,00 (s, 1H)

MS m/z 433,1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

Hợp chất trung gian 3: 3-Metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol



Bước 1 - 3-Metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol

Hòa tan 3-metyl-1H-pyrazol (2 ml, 24,8 mmol) trong 3,4-dihydro-2H-pyran (6,8 ml, 74,5 mmol). Bổ sung axit trifloaxetic (0,134 ml, 1,74 mmol) và làm ấm dung dịch trong lên nhiệt độ 75°C trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et₂O và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bảo hòa, trong nước), nước và nước muối, lọc bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (10%→20% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ. (2,4 g, 58%, 70% chất đồng phân đúng)

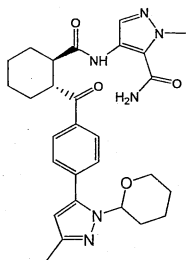
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, 1H), 7,40 (s, 0,3H), 6,04 (d, 1H), 6,00 (s, 0,3H), 5,21-5,28 (m), 3,94 – 4,09 (m), 3,57-3,68 (m), 2,47 (s, 0H), 2,31 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,9 – 2,16 (m), 1,59 – 1,75 (m).

Bước 2 - 3-Metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Bổ sung *n*-butyllithi (6,1 ml, 15,2 mmol, 2,5M trong THF) trong thời gian 10 phút vào dung dịch 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (2,4 g, 14,4 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ -78°C. Trong khoảng thời gian 15 phút bổ sung từng giọt tripropan-2-yl borat (3,7 ml, 15,9 mmol) ở nhiệt độ -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 phút, sau đó để nó đạt đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 2,3-dimetylbutan-2,3-diol (1,88 g, 15,9 mmol) sau đó là AcOH (1,65 ml, 28,9 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng heptan và rửa pha hữu cơ bằng NH₄Cl (trong nước), NaHCO₃ (trong nước) và nước muối, lọc bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô. Pha loãng phần cặn bằng heptan và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,86, 91%).

MS *m/z* 293,2 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 4: 1-Metyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1H-pyrazol-5-carboxamit



Bước 1 - 4-((1R,2R)-2-(4-bromobenzoyl)cyclohexyl)-N-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamid

Bổ sung Et₃N (5,5 ml, 39,7 mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 12 ml, 20,2 mmol) vào dung dịch axit (1R,2R)-2-(4-bromobenzoyl)cyclohexancarboxylic (3 g, 9,6 mmol), 4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (2,7 g, 19,3 mmol) và Et₃N (5,5 ml, 39,7 mmol) trong EtOAc (45 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 75-80°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (100 ml) và rửa bốn lần bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và hai lần bằng NH₄Cl (bão hòa, trong nước) và nước. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và hai lần bằng NH₄Cl (bão hòa, trong nước) và cuối cùng là nước. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha, và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ thô (3,55 g) dưới dạng phần cặn màu kem.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,31 – 1,56 (m, 3H), 1,70 (qd, 1H), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,07 – 2,15 (m, 1H), 2,81 – 2,93 (m, 1H), 3,61 – 3,71 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 6,29 (s, 2H), 7,51 – 7,69 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,08 (s, 1H)

MS *m/z* 433 [M+H]⁺

Bước 2 -1-Metyl-4-((1R,2R)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}cyclohexyl)-N-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamid

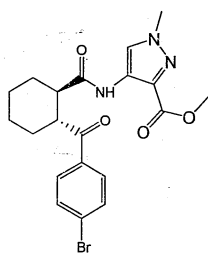
Bổ sung 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 4,2 g, 14,37 mmol) và dung dịch K₂CO₃ (3,19 g, 23,08 mmol) trong nước (35 ml) vào dung dịch 4-((1R,2R)-2-(4-bromobenzoyl)cyclohexyl)-N-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamid (Hợp chất trung gian 2, 2,5 g, 5,77 mmol) trong dioxan (35 ml) dưới khí nitơ. Bổ sung

$\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0,371 g, 0,58 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 20 phút và sau đó ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (200 ml) và rửa bằng nước muối (bão hòa). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (50→100% EtOAc trong heptan, sau đó là 100% EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,15g, 72%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,29 – 1,46 (m, 2H), 1,75 (dq, 3H), 1,85 – 1,98 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,93 (t, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,7 – 3,85 (m, 1H), 4,02 – 4,1 (m, 3H), 5,10 (t, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,22-6,45 (bs, 2H), 7,60 (dd, 3H), 8,04 (dd, 2H), 8,13-8,33 (bs, 1H).

MS m/z 519,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 5: Metyl 4-([(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat

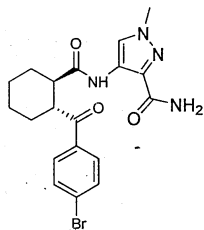


Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 1,9 ml, 3,2 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (674 mg, 2,17 mmol), metyl 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat hydroclorua (457 mg, 2,38 mmol) và Et_3N (0,63 ml, 4,5 mmol) trong EtOAc (9 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước), NH_4Cl (bão hòa trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (50% EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (640 mg 66 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,26 – 1,35 (m, 1H), 1,35 – 1,49 (d, 2H), 1,57 – 1,7 (m, 1H), 1,88 (dd, 2H), 1,98 – 2,04 (m), 2,09 – 2,18 (m, 1H), 2,87 – 2,99 (m, 1H), 3,6 – 3,69 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

MS m/z 448 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 6: 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



Bước 1 - Axit 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic

Bổ sung LiOH (1 M trong nước) (3 ml, 3,00 mmol) vào dung dịch metyl 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (Hợp chất trung gian 5, 640 mg, 1,43 mmol) trong THF (3 ml) và MeOH (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và bổ sung HCl (3,8 M, trong nước) (1 ml) sau đó là nước (20 ml). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc và lọc pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (640 mg, 103%).

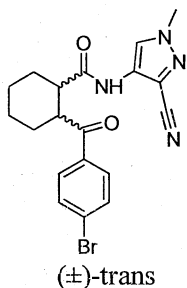
MS m/z 432 $[M-H]^-$

Bước 2 - 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

Bổ sung DIPEA (0,68 ml, 3,9 mmol), TBTU (749 mg, 2,33 mmol) và amoni clorua (139 mg, 2,59 mmol) vào dung dịch axit 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (563 mg, 1,30 mmol) trong DMF (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DMSO và tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m 250x50 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-75% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động. Thu gom các phân đoạn mong muốn, cô và chiết bằng EtOAc. Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (280 mg, 50%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,16 (dd, 1H), 1,33 – 1,55 (m, 3H), 1,67 – 1,85 (m, 2H), 1,90 (d, 1H), 2,02 (d, 1H), 2,81 – 2,92 (m, 1H), 3,63 – 3,71 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

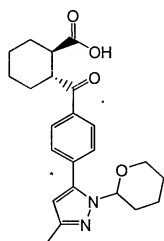
Hợp chất trung gian 7: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung T_3P (50% trong EtOAc, 1,6 g, 4,9 mol) vào hỗn hợp của axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (1,3 g, 4,1 mol), 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carbonitril (0,5 g, 4,1 mol) và DMAP (1,0 g, 8,2 mol) trong DCE (10 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng DCM. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ: EtOAc, 3:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49-1,39 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), δ 7,99 (s, 1H)

Hợp chất trung gian 8: Axit (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxylic

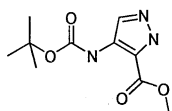


Bổ sung K_2CO_3 (4,02 g, 29,05 mmol) và $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0,28 g, 0,36 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (2,26 g, 7,26 mmol) và 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 3,18 g, 10,89 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (40 ml) và nước (20 ml). Hút chân không hỗn hợp và sục bằng nitơ ba lần và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Bổ sung $NaHCO_3$ (bão hòa, trong nước) và axit hóa hỗn hợp bằng $KHSO_4$ (1 M, trong nước). Các pha được tách riêng và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế trên cột Kromasil C8 (10 μ m 250x50 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 30%-90% MeCN trong hệ chất đệm $H_2O/MeCN/AcOH$ (95/5/0,2) làm pha động. Kết hợp các phân đoạn được chọn và cô trong chân không và chiết phần cặn trong nước hai lần bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,79 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 - 1,64 (m, 6H), 1,71 - 1,94 (m, 4H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 2,23 - 2,31 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,93 - 3,02 (m, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 2H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 5,13 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 8,01 - 8,07 (m, 2H)

MS m/z 395,3 $[M-H]^+$

Hợp chất trung gian 9: Metyl 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

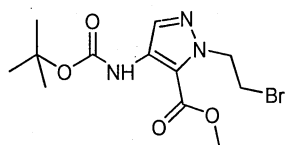


Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (159 ml, 0,68 mol) vào metyl 4-amino-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (87,6 g, 0,62 mol) và pyridin (100 ml, 1,24 mol) trong MeOH (1 l) ở nhiệt độ 10°C trong khoảng thời gian 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách kết tinh từ MeOH (700 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu tím.

MS m/z 228 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 7,70 – 8,20 (m, 2H), 13,45 (s, 1H)

Hợp chất trung gian 10: Metyl 1-(2-bromoetyl)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

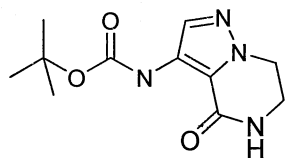


Bổ sung 1,2-dibromoetan (1,97 ml, 22,8 mmol) vào dung dịch metyl 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 9, 5,0 g, 20,7 mmol) và K_2CO_3 (4,3 g, 31,1 mmol) trong DMF (50 ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong khoảng thời gian 10 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (5%→20% 2-methylpentan trong EtOAc). Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, 35 %) dưới dạng dầu không màu.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 (s, 9H), 3,80 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,79 (t, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H)

MS m/z 348 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 11: *tert*-Butyl (4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)carbamat



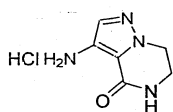
Bổ sung amoniac hydrat (10 g, 287,2 mmol) vào dung dịch metyl 1-(2-bromoetyl)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 10, 10,0 g, 28,7 mmol) trong MeCN (100 ml) và bịt kín bình phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ $90^\circ C$ trong thời gian 20 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế sản phẩm thô

bằng sắc ký nhanh, gradien rửa giải (1%→10% DCM trong MeOH). Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,0 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,47 (s, 9H), 3,60 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,30 (s, 1H)

MS m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$

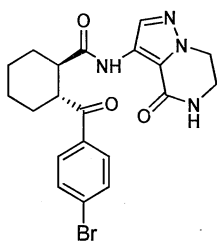
Hợp chất trung gian 12: 3-Amino-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua



Bổ sung HCl (g) vào dung dịch *tert*-butyl (4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)carbamate (Hợp chất trung gian 11, 9 g, 35,68 mmol) trong MeOH (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,00 g, 89 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z 153 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 13: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit

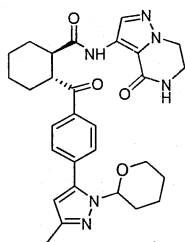


Bổ sung hỗn hợp của 3-amino-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua (Hợp chất trung gian 12, 1,0 g, 5,30 mmol) và Et_3N (2,96 ml, 21,21 mmol) trong DMF (10 ml) vào dung dịch có khuấy của axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (1,82 g, 5,83 mmol) và HATU (4,03 g, 10,60 mmol) trong DMF (10 ml), trong khoảng thời gian 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, và rửa

tuần tự bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước), nước muối (bão hòa), và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và làm bay hơi và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (1%→10% DCM trong MeOH). Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

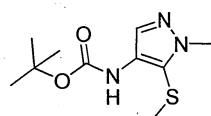
Hợp chất trung gian 14: (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-Metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,092 g, 0,11 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 13, 1,0 g, 2,25 mmol), 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 0,984 g, 3,37 mmol) và Na_2CO_3 (0,952 g, 8,98 mmol) trong dioxan (20 ml) và nước (5 ml) trong khoảng thời gian 10 phút dưới khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và pha loãng phần cặn bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ tuần tự bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước), dung dịch nước muối (bão hòa), và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (10%→50% 2-metylpentan trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,0 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$

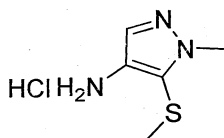
Hợp chất trung gian 15: *tert*-Butyl [1-metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate



Bổ sung Et₃N (873 mg, 8,63 mmol) và DPPA (1,19 g, 4,32 mmol) vào dung dịch axit 1-metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (400 mg, 2,32 mmol) trong *tert*-butanol (15 ml) dưới khí trơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ và sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong 13 giờ nữa. Cô hỗn hợp thu được trong chân không và hòa tan phần cặn trong EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (9% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (330 mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* 244 [M+H]⁺

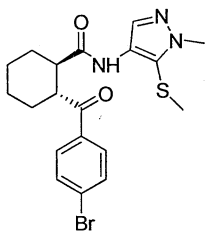
Hợp chất trung gian 16: 1-Metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua



Sục HCl (g) vào dung dịch *tert*-butyl [1-metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate (Hợp chất trung gian 15, 1,6 g, 6,58 mmol) trong MeOH (30 ml) ở nhiệt độ 20°C có khuấy trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,56 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS *m/z* 144 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 17: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[1-metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit



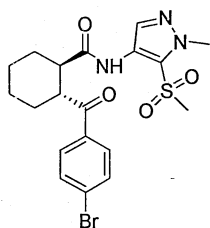
Bổ sung HATU (3,8 g, 9,99 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit (1*R*,2*R*)-2-[(4-bromophenyl)carbonyl]xyclohexan-1-carboxylic (2,3 g, 7,39 mmol) trong DMF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch 1-metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua (Hợp chất trung gian 16, 1,5 g, 8,35 mmol) trong DMF (10 ml) và

DIPEA (3,24 g, 25,07 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và hòa tan phần cặn trong EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột silicagel (28% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,1 g 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19-1,09 (m, 1H), 1,43-1,31 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,04-2,95 (m, 1H), 3,72-3,64 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, 2H), 7,94-7,91 (d, 2H), 9,42 (s, 1H)

MS *m/z* 436 [M+H]⁺

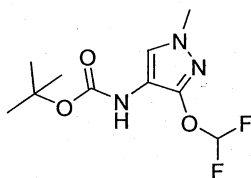
Hợp chất trung gian 18: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[1-metyl-5-(metylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng phần axit 3-cloperoxybenzoic (356 mg, 2,06 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-[1-metyl-5-(metylsulfanyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 17, 600 mg, 1,4 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 0°C trong thời gian 40 phút. Bổ sung từng phần axit 3-cloperoxybenzoic (356 mg, 2,06 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp phản ứng sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (96% DCM trong MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (630 mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* 468 [M+H]⁺

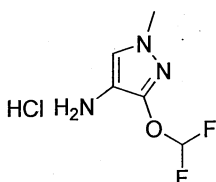
Hợp chất trung gian 19: *tert*-Butyl [3-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamit



Bổ sung từng phần DIPEA (580 mg, 4,49 mmol) vào dung dịch axit 3-(difluoromethoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (575 mg, 2,99 mmol) trong *tert*-BuOH (20 ml) dưới khí nitơ. Bổ sung từng giọt DPPA (1,0 g, 3,63 mmol) có khuấy vào hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy nó ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (5%→20% EtOAc trong dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (630 mg, 80%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

MS m/z 264 $[M+H]^+$

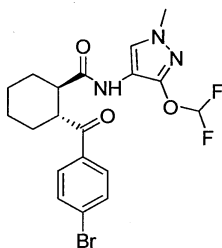
Hợp chất trung gian 20: 3-(Difluoromethoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua



Sục HCl (g) vào dung dịch *tert*-butyl [3-(difluoromethoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate (Hợp chất trung gian 19, 500 mg, 1,90 mmol) trong EtOAc (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và phân cận được rửa bằng dung dịch EtOAc/ete dầu mỏ (5 ml, 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3,77 (s, 3H), 7,32 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,37 (bs, 2H)

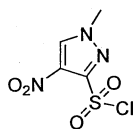
Hợp chất trung gian 21: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[3-(difluoromethoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit



Bổ sung DIPEA (778 mg, 6,02 mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 1,92 g, 6,03 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (514 mg, 1,65 mmol) và 3-(diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua (Hợp chất trung gian 20, 300 mg, 1,50 mmol) trong EtOAc (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (5%→20% EtOAc trong dầu mỡ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (360 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS m/z 456 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 22: 1-Metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-3-sulfonyl clorua

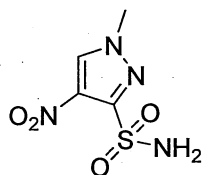


Bước 1: Bổ sung $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,1 g, 24mmol) vào dung dịch SO_2 (g) trong AcOH (32%, trong nước) (246 g, 3,84 mol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 1 giờ trong bể nước đá/muối với khí SO_2 được sục vào hỗn hợp phản ứng.

Bước 2: Bổ sung từng giọt NaNO_2 (6,9 g, 100 mmol) trong nước (50 ml) trong thời gian 1 giờ vào dung dịch 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-3-amin (13,5 g, 95 mmol) trong AcOH/ HCO_2H (5:1, 180 ml) và HCl (12 M, trong nước) (16 ml) ở nhiệt độ -10°C dưới khí nitơ. Bổ sung từng phần dung dịch màu vàng được tạo ra vào dung dịch được tạo ra từ trước từ Bước 1 trong thời gian 1 giờ dẫn đến sự bay hơi ngay lập tức của nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ và cô trong chân không. Pha loãng phân cận bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng nước và hai lần bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 g, 70%) dưới dạng chất bán rắn màu vàng.

MS m/z 227 $[M+H]^+$

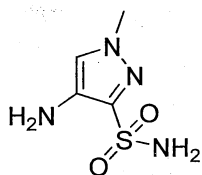
Hợp chất trung gian 23: 1-Metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-3-sulfonamit



Bổ sung từng giọt dung dịch của 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-3-sulfonyl clorua (Hợp chất trung gian 22, 5,1 g, 22,6 mmol) trong THF (50 ml) trong thời gian 1 giờ vào dung dịch bão hòa của amoniac trong THF (200 ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Thu gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng DCM (100 ml), nước (50 ml) và MeOH (50 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,4 g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z 207 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 24: 4-Amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonamid

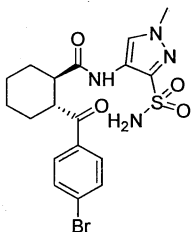


Dung dịch của 1-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-3-sulfonamid (Hợp chất trung gian 23, 3,1 g, 15,0 mmol) trong MeOH (200 ml). Bổ sung Pd/C (10%, 400 mg) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ dưới khí H₂ (g). Lọc chất rắn ra và cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Rửa chất rắn thu được bằng MeOH (50 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,1 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,75 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (s, 2H)

MS m/z 177 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 25: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(1-metyl-3-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamid

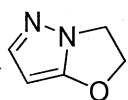


Bổ sung T₃P (50% trong EtOAc, 3,61 g, 5,68 mmol), Et₃N (861 mg, 8,51 mmol) và axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (500 mg, 1,61 mmol) vào dung dịch 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-sulfonamid (Hợp chất trung gian 24, 884 mg, 5,02 mmol) trong EtOAc (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ.

Rửa hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước), hai lần bằng nước và cuối cùng là hai lần bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (720 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 26: 2,3-Dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol

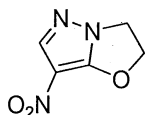


Bổ sung 1,2-dibromoetan (73,7 g, 392,5 mmol) vào dung dịch 1*H*-pyrazol-3-ol (11 g, 130,83 mmol) và K_2CO_3 (48,3 g, 349,3 mmol) trong MeCN (200 ml) ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh (1%→2,5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,0 g, 28%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,30 (t, 2H), 5,06 (t, 2H), 5,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H)

MS m/z 111 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 27: 7-Nitro-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol

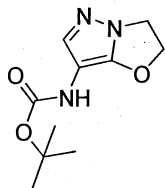


Bổ sung HNO_3 (36,1 ml, 802,3 mmol) và H_2SO_4 (36,1 ml, 676,8 mmol) trong khoảng thời gian 1 giờ vào dung dịch 2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol (Hợp chất trung gian 26, 15,89 g, 144,3 mmol) trong H_2SO_4 (72 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước đá và chiết lớp nước hai lần bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→100% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,5 g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,44 (t, 2H), 5,35 (t, 2H), 7,90 (s, 1H)

MS m/z 156 $[M+H]^+$

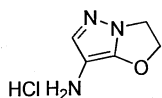
Hợp chất trung gian 28: *tert*-butyl 2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-ylcarbamate



Bổ sung di-*tert*-butyl dicarbonate (21,1 g, 96,7 mmol) và Pd-C (2,1 g, 19,7 mmol) vào dung dịch 7-nitro-2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol (Hợp chất trung gian 27, 5 g, 32,23 mmol) trong MeOH (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới khí H_2 (1 atm) trong thời gian 35 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô dịch lọc trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→90% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,55 g, 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS m/z 226 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 29: 2,3-Dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-amin hydroclorua

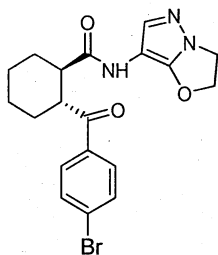


Sục HCl (g) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch *tert*-butyl 2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-ylcarbamate (Hợp chất trung gian 28, 500 mg, 2,22 mmol) trong EtOAc (20 ml). Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,32 (t, 2H), 5,17 (t, 2H), 7,41 (s, 1H)

MS m/z 126 $[M+H]^+$

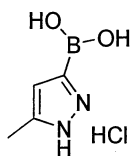
Hợp chất trung gian 30: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-yl)cyclohexanecarboxamide



Bổ sung axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)cyclohexancarboxylic (402 mg, 1,29 mmol) vào dung dịch 2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-amin hydroclorua (Hợp chất trung gian 29, 209 mg, 1,29 mmol), HATU (738 mg, 1,94 mmol) và DIPEA (0,90 ml, 5,17 mmol) trong DMF (6 ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ hai lần bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (9% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 37%).

MS *m/z* 418 [M+H]⁺

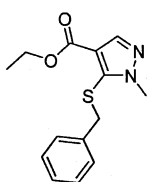
Hợp chất trung gian 31: Axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic hydroclorua



Bổ sung từng giọt dung dịch của 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 2,95 g, 10,10 mmol) trong MeOH (10 ml) ở nhiệt độ 0°C đến HCl (3M trong MeOH, 50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn được rửa bằng hexan (2x20 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3 g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

MS *m/z* 127 [M+H]⁺

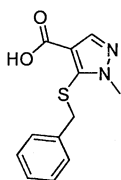
Hợp chất trung gian 32: Etyl 5-(benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung từng phần dibenzyl disulfua (101,9 g, 413,57 mmol) vào dung dịch etyl 5-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (10 g, 59,11 mmol) trong MeCN (400 ml) trong khí nitơ và ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng phần CuCl (293 mg, 7,14 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung 3-metyl-1-nitrobutan (41,5 g, 354,26 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng và lọc chất rắn ra. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/ete dầu mỏ, 1:8) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,6 g, 71%) dưới dạng dầu màu vàng.

MS m/z 277 $[M+H]^+$

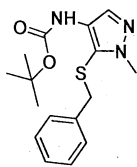
Hợp chất trung gian 33: Axit 5-(benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



Bổ sung từng giọt natri hydroxit (5,04 g, 126,01 mmol) trong nước (30 ml) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch etyl 5-(benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 32, 11,6 g, 41,98 mmol) trong MeOH (150 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, hòa tan phần cặn trong nước và rửa pha nước bằng EtOAc. Điều chỉnh độ pH của trong lớp nước về 5~6 bằng HCl (12 M, trong nước) và thu gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,8 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS m/z 249 $[M+H]^+ = 249$

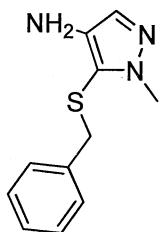
Hợp chất trung gian 34: *tert*-Butyl [5-(benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate



Bổ sung Boc_2O (30 g, 137,61 mmol) và Et_3N (10,7 g, 105,74 mmol) dưới khí nitơ vào dung dịch axit 5-(benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 33, 8,8 g, 35,44 mmol) trong *tert*-butanol (200 ml). Bổ sung từng giọt diphenyl phosphoryl azit (19,5 g, 70,86 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó ở nhiệt độ 88°C trong thời gian 15 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/ete dầu mỏ, 1:6) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,8 g, 87%) dưới dạng dầu màu vàng.

MS m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

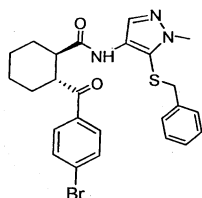
Hợp chất trung gian 35: 5-(Benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua



Sục HCl (g) vào dung dịch *tert*-butyl [5-(benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate (Hợp chất trung gian 34, 9,8 g, 30,68 mmol) trong MeOH (150 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 h. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 36: (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Benzylsulfanyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxamit

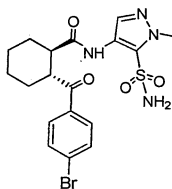


Bổ sung HATU (223 mg, 0,59 mmol) và 5-(benzylsulfanylmethyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua (Hợp chất trung gian 35, 100 mg, 0,39 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-[(4-bromophenyl)cacbonyl]xyclohexan-1-carboxylic (122 mg, 0,39 mmol) trong DMF (10 ml). Bổ sung từng giọt DIPEA (152 mg, 1,18 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (EtOAc/ete dầu mỏ, 1:5) và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Sunfire C18 (150mm) bằng cách sử dụng gradien của 55-100% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/HCO₂H (99,5/0,5) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (111 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23-1,12 (m, 1H), 1,52-1,37 (m, 3H), 1,94-1,74 (m, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 3,06-2,98 (t, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,74-3,66 (t, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,06-7,03 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,74-7,71 (d, 2H), 7,95-7,92 (d, 2H), 9,36 (s, 1H)

MS *m/z* 512 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 37: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(1-metyl-5-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit



Bước 1 - 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-sulfonyl clorua

Pha loãng hỗn hợp của (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(benzylsulfanylmethyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 36, 7 g, 13,66 mmol) trong

AcOH (60 ml) bằng nước và làm lạnh xuống -10°C . Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (4,05 g, 20,56 mmol) trong một phần ở nhiệt độ -10°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (1,35 g, 6,85 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (1,35 g, 6,85 mmol) ở nhiệt độ khoảng -5°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (1,35 g, 6,85 mmol) ở nhiệt độ khoảng -5°C và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới 5°C trong thời gian 60 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết pha nước bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO_3 (8%, trong nước) đến khi độ pH của trong lớp nước bằng khoảng 6~7. Cô pha hữu cơ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (12 g, thô).

MS 488 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490$

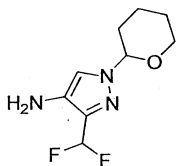
Bước 2 – (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(1-metyl-5-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit

Sục NH_3 (g) vào THF (300 ml) ở nhiệt độ -5°C đến khi dung môi gần bão hòa. Bổ sung từng giọt dung dịch của 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-sulfonyl clorua (19 g, 38,87 mmol) trong THF (500 ml) có khuấy ở nhiệt độ -5°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/ete dầu mỏ, 1:1) và sau đó bằng sắc ký cột áp suất trung bình trên silicagel bằng cách sử dụng gradien của 20%-45% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_2\text{H}$ (99,9/0,1) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,0 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,21-1,10 (m, 1H), 1,52-1,32 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 2,90-2,83 (t, 1H), 3,71-3,65 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,76-7,74 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 2H), 8,03 (s, 2H), 8,82 (s, 1H)

MS 469 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 38: 3-(Diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin



Bước 1 - Etyl 3-(difluorometyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

Bổ sung 3,4-dihydro-2H-pyran (1,3 g, 15,45 mmol) và axit 4-methylbenzensulfonic (400 mg, 2,33 mmol) vào dung dịch etyl 3-(difluorometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (2,3 g, 12,10 mmol) trong THF (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng phần cặn bằng NaHCO_3 (trong nước, 50 ml) và sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (1,5→5% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (5 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2 - Axit 3-(difluorometyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Bổ sung dung dịch của natri hydroxit (220 mg, 5,50 mmol) trong nước (2 ml) vào dung dịch etyl 3-(difluorometyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (300 mg, 1,09 mmol) trong EtOH (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng phần cặn bằng nước (3 ml) và điều chỉnh giá trị độ pH của dung dịch về ~3-4 bằng HCl (2M, trong nước). Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và làm khô chất rắn trong lò trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (0,15 g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3 - Benzyl [3-(difluorometyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamate

Bổ sung DPPA (5,4 g, 19,62 mmol) và Et_3N (3,2 g, 31,62 mmol) vào axit 3-(difluorometyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (4 g, 16,25 mmol) hòa tan trong hỗn hợp của rượu benzyl và toluen (60 ml, 5:1) dưới khí nitơ và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (5→33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (6 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

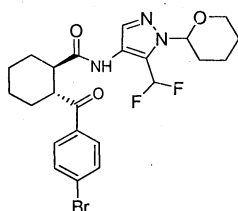
Bước 4 - 3-(Difluorometyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-amin

Bổ sung Pd/C (1 g) vào dung dịch benzyl [3-(diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate (4,2 g, 11,95 mmol) trong EtOH (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới khí H₂ (g). Lọc chất rắn ra và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (3→50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,4 g, 92%) dưới dạng dầu màu đỏ.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,40 – 1,75 (m, 3H), 1,75 – 2,05 (m, 3H), 3,50 – 3. 70 (m, 1H), 4,30 (bs, 2H), 5,25 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7. 25 (s, 1H).

MS *m/z* 218 [M+H]⁺

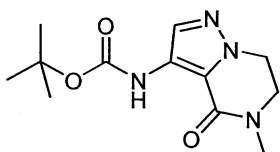
Hợp chất trung gian 39: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[5-(diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (2 g, 7,9 mmol) và DIPEA (2,2 g, 17 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (2g, 6,45mmol) trong DMF (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Bổ sung 3-(diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-amin (Hợp chất trung gian 38, 1,68 g, 7,74 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước đá (100 ml) vào hỗn hợp phản ứng và lọc chất kết tủa và rửa bằng nước. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (200 ml), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* 532 [M+Na]⁺

Hợp chất trung gian 40: *tert*-Butyl (5-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)carbamate

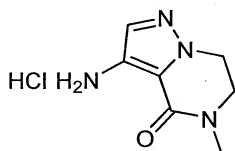


Bổ sung methyl 1-(2-bromoethyl)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 10, 5 g, 14,36 mmol) vào dung dịch metylamin (30 ml, 60,00 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ 25°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 15 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→1% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,20 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,46 (s, 9H), 2,98 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)

MS m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$

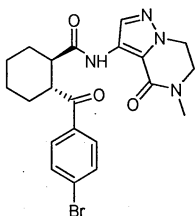
Hợp chất trung gian 41: 3-Amino-5-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua



Sục khí HCl vào dung dịch *tert*-butyl (5-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)carbamate (Hợp chất trung gian 40, 3,1 g, 11,64 mmol) trong EtOAc (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc (50 ml) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,2 g, 93 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 42: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(5-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit



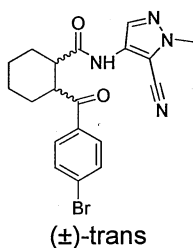
Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 14,58 g, 22,92 mmol) vào hỗn hợp của axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (1,78 g, 5,73 mmol), 3-amino-5-metyl-6,7-

dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua (Hợp chất trung gian 41, 1 g, 6,02 mmol) và Et₃N (3,20 ml, 22,92 mmol) trong butyl axetat (1 ml) ở nhiệt độ 25°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,69 g, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,55-1,10 (m, 4H), 1,83-1,70 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 2H), 2,98 (t, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,70 (t, 1H), 3,78 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 9,20 (s, 1H)

MS *m/z* 459 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 43: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit

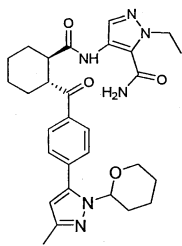


Bổ sung axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (2,0 g, 6,4 mol) vào hỗn hợp của 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carbonitril (2,0 g, 6,4 mol), T3P (50% trong EtOAc, 2,0 g, 9,4 mol) và DMAP (1,8 g, 1,5 mol) trong DCE (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (17% EtOAc trong ete dầu mỏ) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 - 1,49 (m, 3H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,85 - 1,94 (m, 2H), 2,04 - 2,10 (m, 2H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 3,64 - 3,71 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 2H)

MS *m/z* 415,1 [M+H]⁺

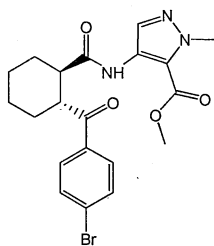
Hợp chất trung gian 44: 1-Etyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 293 μ l, 0,98 mmol) và Et₃N (422 μ l, 3,03 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 8, 300 mg, 0,76 mmol) và 4-amino-1-etyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (152 mg, 0,98 mmol) trong EtOAc (2,3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong bình kín ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung 4-amino-1-etyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (152 mg, 0,98 mmol), Et₃N (422 μ l, 3,03 mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 293 μ l, 0,98 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt nó ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng EtOAc làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, 37%).

MS m/z 531,3 [M-H]⁻

Hợp chất trung gian 45: Metyl 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}-amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



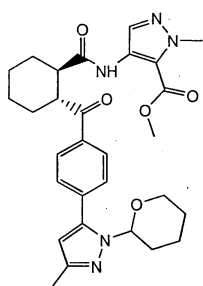
Bổ sung Et₃N (1,8 ml, 12,99 mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 4 ml, 6,72 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (1 g, 3,21 mmol) và metyl 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (1 g, 6,45 mmol) trong EtOAc (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 73-77°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml) và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước), làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh

(30%→100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,22 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,25 – 1,40 (m, 1H), 1,43 (dqt, 2H), 1,71 (qd, 1H), 1,84 – 1,95 (m, 2H), 1,99 – 2,08 (m, 1H), 2,11 (dd, 1H), 2,92 (ddd, 1H), 3,67 (ddd, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,56 – 7,63 (m, 2H), 7,8 – 7,87 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

MS m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 46: Metyl 1-metyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

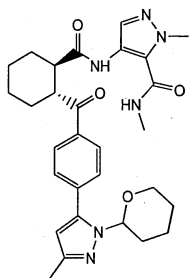


Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (1,44 g, 10,44 mmol) trong nước (15 ml) sau đó là $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (168 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch metyl 4-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 45, 1,17 g, 2,61 mmol) và 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 1,91 g, 6,52 mmol) trong dioxan (15 ml) dưới khí nitơ và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 80°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (200 ml) và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (bão hòa), làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (20%→100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,85 g, 61%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,23 – 1,6 (m, 6H), 1,69 (tdd, 3H), 1,8 – 1,93 (m, 2H), 2,08 (dd, 2H), 2,39 (d, 1H), 2,52 (tdt, 1H), 2,87 – 3,01 (m, 1H), 3,55 (qd, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,99 – 4,04 (m, 3H), 5,06 (dt, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

MS m/z 534,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 47: *N*,1-Dimetyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



Bước 1 - Axit 1-metyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxylic

Bổ sung LiOH (1M trong H₂O, 3 ml, 3,00 mmol) từng giọt trong thời gian 10 phút vào dung dịch metyl 1-metyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 46, 0,78 g, 1,46 mmol) trong THF (3 ml) và MeOH (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 50 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,75 g, 99%).

MS *m/z* 519,0 [M+H]⁺

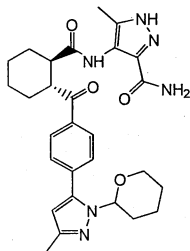
Bước 2 - *N*,1-Dimetyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 344 μ l, 0,58 mmol), metylamin hydroclorua (22 μ l, 0,38 mmol) và DIPEA (134 μ l, 0,77 mmol) vào huyền phù của axit 1-metyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}-amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (0,1 g, 0,19 mmol) trong EtOAc (0,8 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung metylamin hydroclorua (22 μ l, 0,38 mmol) và DIPEA (134 μ l, 0,77 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt nó trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và NaHCO₃ (bão hòa, trong nước)

và làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (100% EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,067 g, 65%).

MS m/z 531,4 $[M-H]^-$

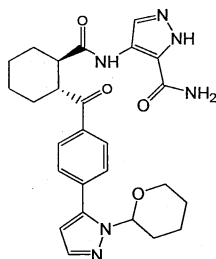
Hợp chất trung gian 48: 5-Metyl-4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (352 μ l, 2,02 mmol) và HATU (230 mg, 0,61 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 8, 200 mg, 0,50 mmol) trong DMF (4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Bổ sung 4-amino-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (106 mg, 0,76 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước), NH_4Cl (bão hòa, trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (0%→10% EtOH trong EtOAc), thu gom các phân đoạn chứa hợp chất, cô trong chân không, và hòa tan phần cặn trong DCM và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (190 mg, 73%) dưới dạng chất rắn màu be.

MS m/z 417,1 $[M-H]^-$

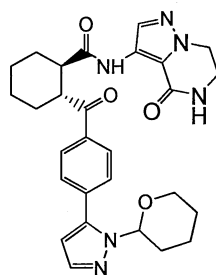
Hợp chất trung gian 49: 1 4-({[(1*R*,2*R*)-2-{4-[1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



Bổ sung dung dịch của axit (1*R*,2*R*)-2-{4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 69, 300 mg, 0,78 mmol) trong DMF (3,0 ml) vào dung dịch 4-amino-1*H*-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua (255 mg, 1,57 mmol) và Et₃N (381 μ l, 2,75 mmol) trong EtOAc (3 ml). Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 0,70 ml, 1,18 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO₃ (8%, trong nước) và EtOAc. Chiết lớp nước bằng EtOAc và làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 10-80% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (97 mg 25%).

MS m/z 489,3 [M-H]⁻

Hợp chất trung gian 50: (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-{4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxamit



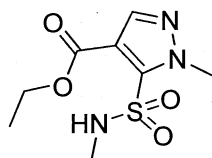
Bổ sung dung dịch của 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,511 g, 1,84 mmol) trong dioxan (5 ml) vào (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 13, 0,545 g, 1,22 mmol). Bổ sung dung dịch của K₂CO₃ (0,677 g, 4,90 mmol) trong nước (5 ml) vào hỗn hợp phản ứng và hút chân không nó và súc bằng nitơ ba lần. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 50°C và bổ sung

$\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0,040 g, 0,06 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (5 ml) và rửa pha hữu cơ bằng nước. Chiết pha nước bằng EtOAc và sau đó rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh (EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,460 g, 72,8 %) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 – 1,53 (m, 3H), 1,63 – 1,99 (m, 6H), 2,06 – 2,25 (m, 3H), 2,47 – 2,71 (m, 1H), 2,93 – 3,08 (m, 1H), 3,63 (q, 1H), 3,80 (d, 3H), 4,13 (q, 2H), 4,31 (t, 2H), 5,21 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,33 – 6,46 (m, 1H), 7,62 (dd, 3H), 8,10 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

MS m/z 515,6 $[\text{M}-\text{H}]^-$

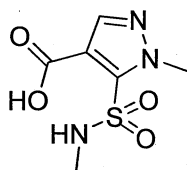
Hợp chất trung gian 51: Ethyl 1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung từng giọt dung dịch của ethyl 5-(closulfonyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (10,0 g, 39,6 mmol) trong THF (20 ml) có khuấy ở nhiệt độ $0-2^\circ\text{C}$ trong thời gian 20 phút vào hỗn hợp của metylamin (33% trong nước, 20,4 g, 217 mmol) và K_2CO_3 (5,4 g, 38,79 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ $0-2^\circ\text{C}$ trong bể nước/nước đá trong thời gian 40 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Chiết phần cận bằng *tert*-butyl metyl ete và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,5 g, 97%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,35 (t, 3H), 2,67 (d, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,85-6,74 (m, 1H), 7,92 (s, 1H)

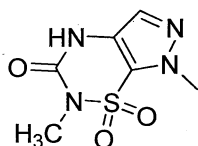
Hợp chất trung gian 52: Axit 1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic



Bổ sung dung dịch của NaOH (3,9 g, 97,5 mmol) trong nước (20 ml) vào dung dịch ethyl 1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 51, 9,5 g, 38,4 mmol) trong MeOH (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và rửa hỗn hợp thu được hai lần bằng *tert*-butyl metyl ete. Điều chỉnh giá trị độ pH của dung dịch về 2-3 bằng HCl (6 M, trong nước). Thu gom chất rắn bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,7 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,53 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

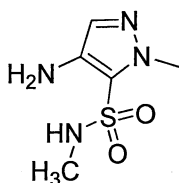
Hợp chất trung gian 53: 2,7-Dimetyl-4,7-dihydropyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]thiadiazin-3(2*H*)-on 1,1-dioxit



Bổ sung DIPEA (3,67 g, 28,40 mmol) vào dung dịch axit 1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 52, 4,8 g, 21,90 mmol) trong toluen (25 ml). Bổ sung từng giọt DPPA (7,83 g, 28,45 mmol) vào hỗn hợp phản ứng có khuấy ở nhiệt độ 80-85°C trong thời gian 20 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,2 g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR (400MHz, CDCl₃,) δ 3,40 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,34 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 54: 4-Amino-*N*,1-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-sulfonamit hydroclorua



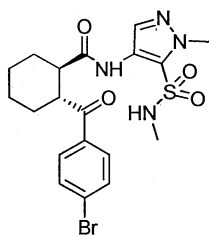
Bổ sung HCl (6M, trong nước, 43 ml) vào dung dịch 2,7-dimetyl-4,7-dihydropyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]thiadiazin-3(2*H*)-on 1,1-dioxit (Hợp chất trung gian 53, 3,5

g, 16,19 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 3 ngày. Để hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng và điều chỉnh giá trị độ pH của dung dịch về 9-10 bằng K_2CO_3 (bão hòa, trong nước). Chiết dung dịch thu được bằng EtOAc và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,43 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H)

MS m/z 191 $[M+H]^+$

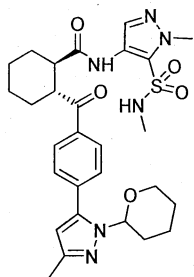
Hợp chất trung gian 55: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit



Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 2,73 g, 8,58 mmol) và Et_3N (870 mg, 8,60 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-[(4-bromophenyl)cacbonyl]xyclohexan-1-carboxylic (533 mg, 1,71 mmol) và 4-amino-*N*,1-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-sulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 54, 327 mg, 1,72 mmol) trong EtOAc (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng natri hydroxit (2*N*, trong nước), nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (17%→33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z 483 $[M+H]^+$

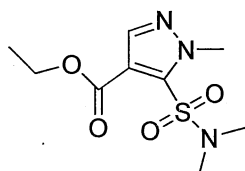
Hợp chất trung gian 56: (1*R*,2*R*)-*N*-[1-Metyl-5-(metylsulfamoyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexan-carboxamit



Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (33,8 mg, 0,05 mmol) và K_2CO_3 (171 mg, 1,24 mmol) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-[1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 55, 200 mg, 0,41 mmol) và 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 218 mg, 1,04 mmol) trong dioxan/ H_2O (1:1, 5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột silicagel (11%→50% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (240 mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$

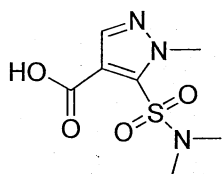
Hợp chất trung gian 57: Ethyl 5-(dimetylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung ethyl 5-(closulfonyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (10 g, 39,58 mmol) vào dung dịch dimetylamin (2 M trong THF, 45 ml, 89,45 mmol) trong THF (30 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml) và rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 g, 77%) dưới dạng dầu màu đỏ.

MS m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

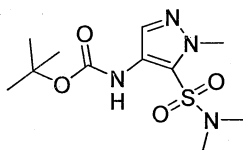
Hợp chất trung gian 58: Axit 5-(dimetylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



Bổ sung dung dịch của NaOH (3,8 g, 95,01 mmol) trong nước (50 ml) vào dung dịch etyl 5-(dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (Hợp chất trung gian 57, 5 g, 19,14 mmol) trong MeOH (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và điều chỉnh giá trị độ pH của dung dịch về 2-3 bằng HCl (1M, trong nước). Thu gom chất rắn bằng cách lọc và chiết dịch lọc bằng EtOAc (2x20 ml). Cô lớp hữu cơ và kết hợp chất rắn và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,8 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z 234 $[M+H]^+$

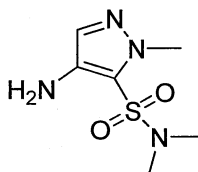
Hợp chất trung gian 59: *tert*-Butyl [5-(dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate



Bổ sung DPPA (6,1 g, 22,3 mmol) và DIPEA (3,8 g, 29,40 mmol) vào dung dịch axit 5-(dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (Hợp chất trung gian 58, 3,7 g, 15,86 mmol) trong *tert*-BuOH (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 15 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và hòa tan phần cặn trong EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước, cô trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z 305 $[M+H]^+$

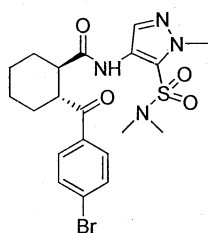
Hợp chất trung gian 60: 4-Amino-*N,N*,1-trimetyl-1*H*-pyrazol-5-sulfonamid hydroclorua



Xử lý dung dịch của *tert*-butyl [5-(dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]carbamate (Hợp chất trung gian 59, 500 mg, 1,64 mmol) trong EtOAc (20 ml) bằng HCl (g) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (390 mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

MS m/z 205 $[M+H]^+$

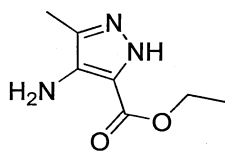
Hợp chất trung gian 61: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[5-(dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (844 mg, 2,22 mmol) và DIPEA (573 mg, 4,43 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-[(4-bromophenyl)carbonyl]xyclohexan-1-carboxylic (358 mg, 1,15 mmol) và 4-amino-*N,N*,1-trimetyl-1*H*-pyrazol-5-sulfonamit hydroclorua (Hợp chất trung gian 60, 280 mg, 1,16 mmol) trong DMF (8 ml) khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phân cực bằng TLC điều chế (4,7% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z 497 $[M+H]^+$

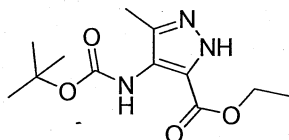
Hợp chất trung gian 62: Ethyl 4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung Pd-C (500 mg, 4,70 mmol) vào dung dịch ethyl 3-metyl-4-nitro-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (4,75 g, 23,85 mmol) trong MeOH (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Lọc chất rắn ra và cô dịch lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,8 g, 94%).

MS m/z 170 $[M+H]^+$

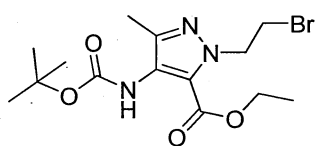
Hợp chất trung gian 63: Ethyl 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung Boc_2O (2,13 ml, 9,16 mmol) vào dung dịch ethyl 4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 62, 1,5g, 8,87 mmol) và pyridin (1,42 ml, 17,57 mmol) trong MeOH (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,1 g, 88%)

MS m/z 270 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 64: Ethyl 1-(2-bromoethyl)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

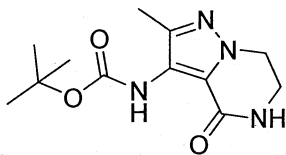


Bổ sung 1,2-dibromoetan (1,6g, 8,52 mmol) vào dung dịch ethyl 4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 63, 2,1 g, 7,80 mmol) và K_2CO_3 (2,1 g, 15,19 mmol) trong DMF (80 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Lọc chất rắn ra và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1 g, 34%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,73 (t, 2H)

MS m/z 376 $[M+H]^+$

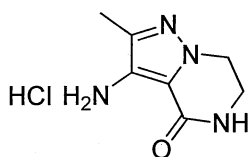
Hợp chất trung gian 65: *tert*-Butyl (2-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)carbamate



Tạo huyền phù ethyl 1-(2-bromoethyl)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (Hợp chất trung gian 64, 1 g, 2,66 mmol) trong MeCN (9 ml) và amoniac (25%, trong nước, 3 ml, 77,04 mmol) trong bình phản ứng áp suất và gia nhiệt bình phản ứng trong bể dầu ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và rửa hỗn hợp thu được bằng hỗn hợp của EtOAc/ete dầu mỏ (1:2). Thu gom chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (650 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

MS m/z 267 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 66: 3-Amino-2-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua

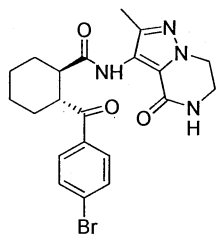


Sục HCl (khí) vào dung dịch *tert*-butyl (2-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)carbamate (Hợp chất trung gian 65, 650 mg, 2,44 mmol) trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 phút. Cô hỗn hợp thu được trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (460 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) δ 2,23 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 4,23-4,19 (t, 2H), 7,49-7,15 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 9,78-8,78 (br, 1H)

MS m/z 167 $[M+H]^+$

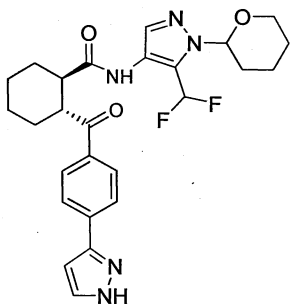
Hợp chất trung gian 67: (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(2-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung 3-amino-2-metyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua (Hợp chất trung gian 66, 460 mg, 2,27 mmol) và DIPEA (1,18 g, 9,13 mmol) vào hỗn hợp của axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (708 mg, 2,28 mmol) và HATU (1,73 g, 4,55 mmol) trong DMF (20 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và hòa tan phần cặn trong EtOAc. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (trong nước) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (4,7% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (630 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS *m/z* 441 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 68: (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

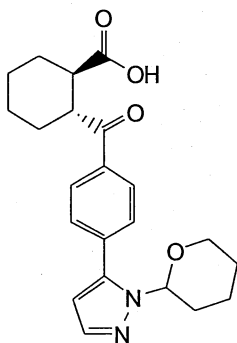


Bổ sung axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (169 mg, 1,51 mmol), K₂CO₃ (568 mg, 4,11 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (112 mg, 0,14 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-[5-(diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 39, 700 mg, 1,37 mmol) trong hỗn hợp của dioxan và nước (4:1, 15 ml) dưới khí nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối (bão hòa), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột

silicagel (33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (520 mg, 76%) dưới dạng dầu màu nâu.

MS m/z 498 $[M+H]^+$

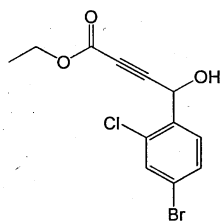
Hợp chất trung gian 69: Axit (1*R*,2*R*)-2-{4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxylic



Bổ sung K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol) và $Pd(dtbpf)Cl_2$ (232 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (2,22 g, 7,12 mmol) và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (2,97 g, 10,68 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) và nước (20 ml). Hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ ba lần và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc rửa bằng $KHSO_4$ (1M, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc (x2) và làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Kromasil C8 (10 μ m 250x50 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 30-90% MeCN trong hệ chất đệm $H_2O/MeCN/AcOH$ (95/5/0,2) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (2,72 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 - 1,34 (m, 1H), 1,36 - 1,47 (m, 2H), 1,47 - 1,66 (m, 3H), 1,71 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,94 (m, 3H), 2,05 - 2,12 (m, 2H), 2,24 - 2,31 (m, 1H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,95 - 3,02 (m, 1H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 4,12 - 4,18 (m, 1H), 5,22 (dd, 1H), 6,38 - 6,41 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 3H), 8,03 - 8,09 (m, 2H). MS m/z 381,3 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 70: Etyl 4-(4-bromo-2-clophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat

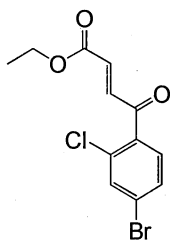


Bổ sung *n*-butyllithi (1,6M trong hexan, 44 ml, 70,4 mmol) vào dung dịch DIPEA (10 ml, 69,2 mmol) trong THF (100 ml) dưới khí nitơ ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt ethyl prop-2-ynoat (6,5 ml, 64,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng sau đó là bổ sung dung dịch của 4-bromo-2-clobenzaldehyt (14,11 g, 64,3 mmol) trong THF (25 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C qua đêm. Bổ sung AcOH (12 ml) trong THF (50 ml) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó rót nó vào nước (800 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng bốn lần bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên MgSO_4 , lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (20%→50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,0 g, 54%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (t, 3H), 2,70 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 5,86 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,55 – 7,61 (m, 2H)

MS m/z 316,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$

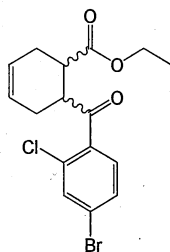
Hợp chất trung gian 71: Ethyl (2*E*)-4-(4-bromo-2-clophenyl)-4-oxobut-2-enoat



Bổ sung Et_3N (5 ml, 36,07 mmol) vào dung dịch ethyl 4-(4-bromo-2-clophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat (Hợp chất trung gian 70, 11 g, 34,6 mmol) trong 1,4-dioxan (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không*, tái hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng HCl (1M, trong nước). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→25% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,8 g, 71%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,46 – 7,54 (m, 2H), 7,64 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 72: Ethyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylat

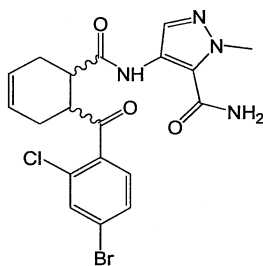


(±)-trans

Ngưng tụ buta-1,3-dien (14 ml, 165,65 mmol), ở nhiệt độ -78°C , bổ sung vào hỗn hợp của ethyl (2*E*)-4-(4-bromo-2-clophenyl)-4-oxobut-2-enoat (Hợp chất trung gian 71, 4,04 g, 12,72 mmol) và hydroquinon (0,011 g, 0,10 mmol) trong toluen (15 ml) ở nhiệt độ -78°C và bịt kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 210°C trong thời gian 15 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (5%→25% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,47 g, 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, 3H), 2,08 (dddd, 1H), 2,21 (dddd, 1H), 2,26 – 2,39 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H), 3,02 (td, 1H), 3,63 (td, 1H), 4,12 (qd, 2H), 5,63 – 5,77 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 73: 4-({[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-Bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



(±)-trans

Bước 1 Axit (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic

Bổ sung nước (20 ml) và LiOH (1,0 g, 41,76 mmol) vào dung dịch etyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 72, 4,43 g, 11,92 mmol) trong THF (40 ml) và MeOH (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* và axit hóa phần cặn bằng cách bổ sung HCl (2M, trong nước). Chiết pha nước ba lần bằng diethyl ete và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, lọc và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (3,69 g, 90%).

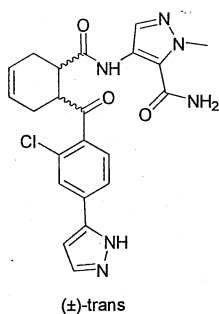
Bước 2: 4-([[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-Bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl]amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 640 mg, 2,01 mmol) và DMAP (300 mg, 2,46 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 73 Bước 1, 571 mg, 1,16 mmol) và 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (280 mg, 2,0 mmol) trong THF (12 ml) và DCM (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung nước (5 ml) và cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước và chiết pha nước bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong DCM, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (20% axeton trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (470 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,04 – 2,15 (m, 1H), 2,31 – 2,56 (m, 3H), 2,98 (td, 1H), 3,74 (td, 1H), 4,09 (s, 3H), 5,76 (d, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,44 – 7,49 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

MS *m/z* 465,1 [M-H]⁻

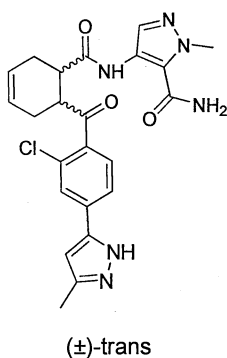
Hợp chất trung gian 74: 4-([[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-[2-clo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



4-(((1R,6R và 1S,6S)-6-(4-Bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbonyl} amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 73, 230 mg, 0,49 mmol), axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (112 mg, 1 mmol), K₂CO₃ (140 mg, 1,01 mmol) và Pd(dtbpf)Cl₂ (20 mg, 0,03 mmol) tạo huyền phù trong hỗn hợp của dioxan (8 ml) và nước (2 ml). Hút chân không bình phản ứng và sục bằng nitơ (g) và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* và pha loãng phần cặn bằng EtOH (50 ml). Bỏ sung NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) đến khi độ pH 8 và cô hỗn hợp phản ứng đến khô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10μm, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 13%).

MS *m/z* 451,1 [M-H]⁻

Hợp chất trung gian 75: 4-(((1R,6R và 1S,2S)-6-[2-clo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohex-3-en-1-yl} cacbonyl) amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit



Bước 1: 4-(((1R,6R và 1S,6S)-6-{2-clo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-yl)cacbonyl} amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

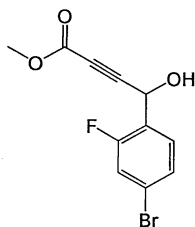
4-(((1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-Bromo-2-clobenzoyl)xyclohex-3-en-1-yl)cacbonyl)-amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 73, 230 mg, 0,49 mmol), 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 300 mg, 1,03 mmol), K₂CO₃ (150 mg, 1,09 mmol) và Pd(dtbpf)Cl₂ (20 mg, 0,03 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của dioxan (8 ml) và nước (2 ml). Hút chân không bình phản ứng và sục bằng nitơ (g) và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp sau khi để nguội trong bước tiếp theo.

Bước 2: 4-(((1*R*,6*R* và 1*S*,2*S*)-6-[2-clo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohex-3-en-1-yl)cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 0,5 ml, 2,00 mmol) vào hỗn hợp phản ứng từ Hợp chất trung gian 75 Step 1 và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Cô hỗn hợp phản ứng ở áp suất giảm, bổ sung NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) vào phần cạn đến khi độ pH 8 và chiết pha nước hai lần bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô đến khô ở áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (EtOAc) và sau đó bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10μm 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 59%).

MS *m/z* 465,2 [M-H]⁻

Hợp chất trung gian 76: Metyl 4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat



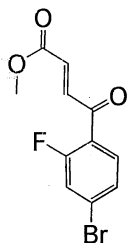
Bổ sung *n*-butyllithi (1,6 M trong Hexan, 45 ml, 72,0 mmol) vào dung dịch DIPEA (10 ml, 69,2 mmol) trong THF (100 ml) dưới khí nitơ ở nhiệt độ -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt metyl prop-2-ynoat (5,7 ml, 64,5 mmol), sau đó bổ sung dung dịch 4-bromo-2-flobenzaldehyt (13,1 g, 64,5

mmol) trong THF (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C qua đêm. Bổ sung AcOH (10 ml) vào hỗn hợp phản ứng và rót nó vào nước. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên MgSO_4 , lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (20%→50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,9 g, 70%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,62 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H).

MS m/z 285,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$

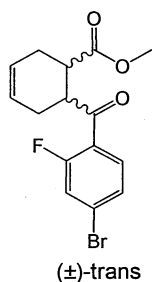
Hợp chất trung gian 77: Metyl (2*E*)-4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-oxobut-2-enoat



Bổ sung Et_3N (12,5 ml, 90,2 mmol) vào dung dịch metyl 4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat (Hợp chất trung gian 76, 12,9 g, 44,9 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→25% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,7 g, 75%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,84 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 7,31 – 7,49 (m, 2H), 7,65 – 7,8 (m, 2H).

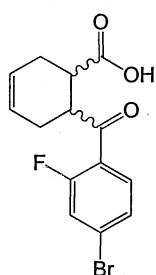
Hợp chất trung gian 78: Metyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylat



Bổ sung buta-1,3-dien (20 ml, 236,6 mmol), được ngưng tụ ở nhiệt độ -78°C , vào hỗn hợp của methyl (2*E*)-4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-oxobut-2-enoat (Hợp chất trung gian 77, 5,5 g, 19,2 mmol) và hydroquinon (0,020 g, 0,18 mmol) trong toluen (15 ml) ở nhiệt độ -78°C và bịt kín bình phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 210°C trong thời gian 14 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (5%→30% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,69 g, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,95 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 2,27 (m, 1H), 2,49 (ddd, 2H), 3,07 (tdd, 1H), 3,56 – 3,77 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 7,29 – 7,46 (m, 2H), 7,72 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 79: Axit (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic



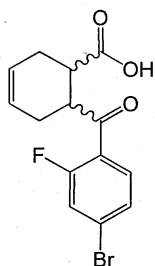
(±)-trans

Bổ sung dung dịch của LiOH (0,40 g, 16,7 mmol) trong nước (50 ml) vào dung dịch methyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylat

(Hợp chất trung gian 78, 5,6 g, 16,41 mmol) trong THF (50 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung LiOH (0,33 g, 13,8 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Axit hóa phần cặn thô bằng cách sử dụng HCl (2M, trong nước) và chiết pha nước ba lần bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên MgSO_4 , lọc, và cô nhẹ nhàng *trong chân không*. Bổ sung heptan và lọc chất rắn được tạo thành ra và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,19 g, 78%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,92 – 2,08 (m, 1H), 2,12 – 2,36 (m, 1H), 2,33 – 2,6 (m, 2H), 3,06 (td, 1H), 3,64 (td, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,3 – 7,47 (m, 2H), 7,70 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 80: Axit (1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic



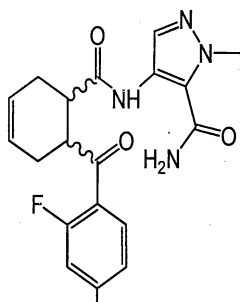
(-)-trans

Chất đồng phân đối ảnh của axit (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 79, 8,0 g, 24,5 mmol) được tách riêng bằng sắc ký SFC không đối xứng trên cột Lux C2 (5 μ m, 250x30mm). Phun 500 mg (200 mg/ml trong MeOH) và rửa giải bằng 20% MeOH trong CO₂ (g) (175 bar) ở tốc độ dòng chảy bằng 100 ml/phút và phát hiện ở nhiệt độ 265 nm. Thu gom hợp chất đã được rửa giải thứ nhất và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,95 g, 49%, độ dôi quang học 99,9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92 – 2,06 (m, 1H), 2,19 – 2,31 (m, 1H), 2,39 – 2,6 (m, 2H), 2,96 – 3,12 (m, 1H), 3,64 (td, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,29 – 7,44 (m, 2H), 7,71 (t, 1H).

Sự quay quang học: -29,9° (1g/100ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

Hợp chất trung gian 81: 4-([[(1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-(4-Bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



(-)-trans hoặc (+)-trans

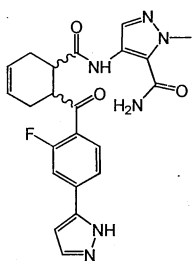
(-)-trans or (+)-trans

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 1 ml, 1,68 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 80, 250 mg, 0,76 mmol), 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (215 mg, 1,53 mmol) và Et₃N (411 μ l, 2,96 mmol) trong EtOAc (3,5 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 60 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng NaHCO_3 (bão hòa trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm , 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 30-85% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{NH}_3$ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (140 mg, 41%).

MS m/z 451 $[\text{M}+2]^+$

Hợp chất trung gian 82: 4-[(1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-[2-flo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

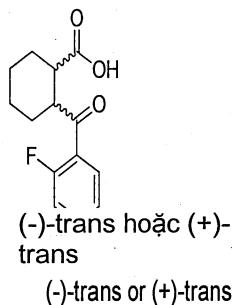


(-)-trans hoặc (+)-trans

Bổ sung $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,03 mmol) vào hỗn hợp của 4-[(1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl)amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 81, 140 mg, 0,31 mmol), axit 1*H*-pyrazol-5-ylboronic (70 mg, 0,63 mmol), K_2CO_3 (170 mg, 1,23 mmol) trong dioxan (2,5 ml) và nước (1,2 ml). Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ (g) và sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 45 phút. Bổ sung NaHCO_3 (bão hòa, trong nước) vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha, cô *trong chân không* và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm , 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 20-65% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{NH}_3$ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, 38%).

MS m/z 435,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

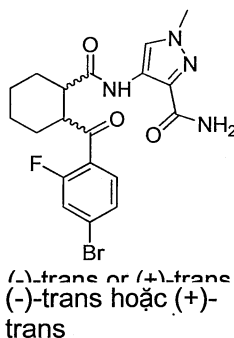
Hợp chất trung gian 83: Axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexan-carboxylic



Bổ sung chất xúc tác rhodi (5% Rh/C, 628 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 80, 10 g, 30,57 mmol) trong THF (100 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới khí hydro (2 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Lọc sản phẩm thô qua miếng Xelit và súc rửa chất rắn bằng THF. Cô dịch lọc *trong chân không* để tạo ra dầu mà hóa rắn khi đứng yên. Hòa tan sản phẩm rắn và kết tủa từ metyl *tert*-butylete và heptan, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,16 g, 91%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23°C) δ 0,98 – 1,09 (m), 1,13 – 1,38 (m, 3H), 1,67 – 1,79 (m, 2H), 1,94 (d, 1H), 2,04 – 2,13 (m, 1H), 2,73 (t, 1H), 3,19 – 3,29 (m, 1H), 7,18 – 7,3 (m, 2H), 7,60 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 84: 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-Bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]-cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

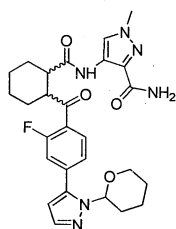


Bổ sung 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (358 mg, 2,55 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexan-carboxylic (Hợp chất trung gian 83, 560 mg, 1,70 mmol), HATU (647 mg, 1,70 mmol) và DIPEA (593 μl, 3,40 mmol) trong DMF (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời

gian 3 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-80% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (640 mg, 83%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (qd, 1H), 1,41 (q, 2H), 1,59 (qd, 1H), 1,84 – 1,92 (m, 2H), 2,07 – 2,2 (m, 2H), 2,81 – 2,99 (m, 1H), 3,47 – 3,62 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,3 – 7,42 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

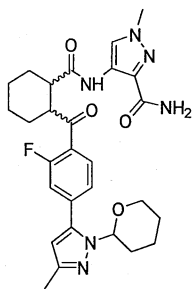
Hợp chất trung gian 85: 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



Bổ sung K₂CO₃ (262 mg, 1,90 mmol) và Pd(dtbpf)Cl₂ (27 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}-amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 84, 214 mg, 0,47 mmol) và 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (198 mg, 0,71 mmol) trong dioxan (1,5 ml) và nước (1,5 ml). Hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ (g) ba lần, và sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 60 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaCl (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (75% → 100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (273 mg).

MS *m/z* 521,4 [M-H]⁻

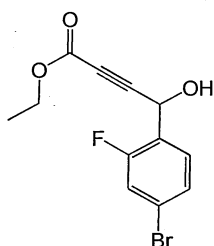
Hợp chất trung gian 86: 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



Bổ sung K_2CO_3 (213 mg, 1,54 mmol) và $Pd(dtbpf)Cl_2$ (22 mg, 0,03 mmol) vào dung dịch 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}-amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 84, 174 mg, 0,39 mmol) và 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 169 mg, 0,58 mmol) trong dioxan (1,5 ml) và nước (1,5 ml). Hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ (g) ba lần, và sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 60 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaCl (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (75%→100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (216 mg, 100%).

MS m/z 535,5 $[M-H]^+$

Hợp chất trung gian 87: Ethyl 4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat

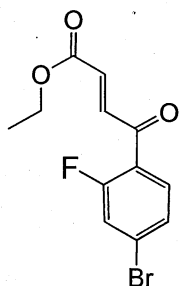


Bổ sung *n*-butyllithi (1,6 M trong hexan, 44 ml, 70,4 mmol) vào dung dịch DIPEA (10 ml, 69,2 mmol) trong THF (100 ml) dưới khí nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt ethylprop-2-ynoat (6,5 ml, 64,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng sau đó là bổ sung dung dịch của 4-bromo-2-flobenzaldehyt (13,1 g, 64,5 mmol) trong THF (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C qua đêm. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên 0°C, bổ sung AcOH (15 ml) hòa tan trong THF (50 ml), sau đó là nước (800 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng ba lần bằng DCM và làm khô pha hữu

cơ kết hợp trên MgSO_4 , lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (20%→50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14,7 g, 76%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (t, 3H), 2,57 (bs, 1H), 4,25 (q, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (t, 1H).

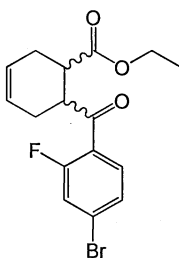
Hợp chất trung gian 88: Ethyl (2*E*)-4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-oxobut-2-enoat



Bổ sung Et_3N (14 ml, 101 mmol) vào dung dịch ethyl 4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hydroxybut-2-ynoat (Hợp chất trung gian 87, 14,6 g, 48,5 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ và sau đó cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng HCl (1M, trong nước) và cô *trong chân không*. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký nhanh (0%→25% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10,4 g, 71%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (t, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,35 – 7,45 (m, 2H), 7,67 – 7,74 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 89: Ethyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylat



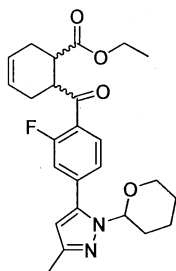
(±)-trans

Bổ sung buta-1,3-dien (15 ml, 177,5 mmol), ngưng tụ ở nhiệt độ -78°C , vào hỗn hợp của ethyl (2*E*)-4-(4-bromo-2-flophenyl)-4-oxobut-2-enoat (Hợp chất trung gian 88, 5,59 g, 18,56 mmol) và hydroquinon (0,035 g, 0,32 mmol) trong toluen (15 ml) ở nhiệt độ -

78°C, và bịt kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 20 giờ. Làm lạnh bình phản ứng xuống -78°C và bổ sung buta-1,3-dien (12 ml, 142 mmol), ngưng tụ ở nhiệt độ -78°C, vào hỗn hợp phản ứng. Bịt kín bình phản ứng và gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng *trong chân không* và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→25% EtOAc trong heptan) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (5,7 g, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 1,89 – 2,13 (m, 1H), 2,14 – 2,26 (m, 1H), 2,37 – 2,66 (m, 2H), 3,06 (tdd, 1H), 3,68 (td, 1H), 4,08 (q, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,3 – 7,46 (m, 2H), 7,72 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 90: Ethyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flu-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-carboxylat

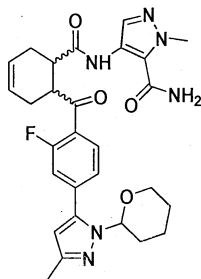


Bổ sung dung dịch của K₂CO₃ (0,553 g, 4,00 mmol) trong nước đã khử khí (8 ml) vào hỗn hợp của ethyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohex-3-en-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 89, 0,355 g, 1,0 mmol), 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 0,438 g, 1,50 mmol) và Pd(dtbpf)Cl₂ (0,064 g, 0,10 mmol) trong dioxan đã khử khí (8 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ và sau đó phân chia giữa EtOAc và NaCl (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (15%→60% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,355 g, 81 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (t, 3H), 1,53 – 1,63 (m), 1,64 – 1,67 (m, 2H), 2,02 – 2,15 (m, 2H), 2,20 – 2,29 (m, 1H), (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,44 – 2,64 (m, 3H), 3,05 – 3,16

(m, 1H), 3,62 (t, 1H), 3,78 (td, 1H), 4,08 – 4,19 (m, 3H), 5,09 – 5,15 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,31 – 7,41 (m, 2H), 7,89 – 7,96 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 91: 4-({[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



Bước 1: Axit (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-carboxylic

Bổ sung dung dịch của LiOH (0,041 g, 1,70 mmol) trong nước (2 ml) vào dung dịch etyl (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 90, 0,374 g, 0,85 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và điều chỉnh độ pH về 4 bằng cách sử dụng KHSO₄ (1M, trong nước). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (347 mg, 99%).

MS *m/z* 411,2 [M-H]⁻

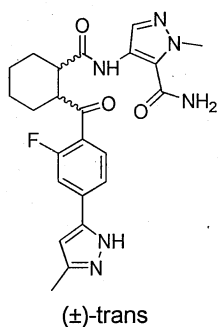
Bước 2: 4-({[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-yl]cacbonyl} amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung Et₃N (464 μl, 3,35 mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 598 μl, 1,00 mmol) vào huyền phù của axit (1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-carboxylic (Hợp chất trung gian 91 Bước 1, 0,345 g, 0,84 mmol) và 4-amino-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (234 mg, 1,67 mmol) trong EtOAc (8 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ

sung DMF (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký nhanh (EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (191 mg, 43%).

MS m/z 535,1 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 92: 4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-flu-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



Bước 1: 4-[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-[2-flu-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohex-3-en-1-yl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 59 μ l, 0,23 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-{2-flu-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohex-3-en-1-yl}cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 91, 157 mg, 0,29 mmol) trong dioxan (8 ml) và nước (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 80 phút. Bổ sung NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và EtOAc vào hỗn hợp phản ứng và các pha được tách riêng. Rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ. (132 mg, 100%).

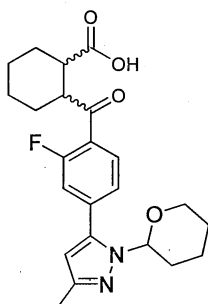
MS m/z 449,2 [M-H]⁻

Bước 2: 4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-flu-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

Bổ sung chất xúc tác paladi (5% Pd/C, 62 mg, 0,03 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-[2-flo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohex-3-en-1-yl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 92 Bước 1, 0,131 g, 0,29 mmol) trong MeOH (4 ml) và EtOAc (4 ml) và xử lý hỗn hợp phản ứng bằng H₂(g) ở áp suất 1 atm và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc chất xúc tác ra và rửa bằng MeOH. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10μm, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-70% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,046 g, 35,0%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,22 (s, 1H), 1,36 – 1,68 (m, 3H), 1,88 – 1,94 (m, 2H), 2,10 – 2,20 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,86 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 93: Axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxylic

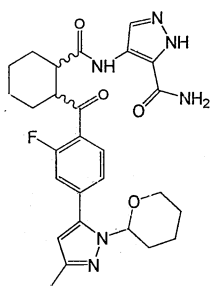


Bổ sung 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 2,08 g, 7,11 mmol) và dung dịch đã khử khí của K₂CO₃ (1,96 g, 14,22 mmol) trong nước (5 ml) vào dung dịch axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 83, 1,17 g, 3,55 mmol) trong dioxan (5 ml). Bổ sung Pd(dtbpf)Cl₂ (0,080 g, 0,12 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 50 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. Bổ sung KHSO₄ (1%, trong nước) vào lớp nước đến khi độ pH 5 và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Điều chỉnh độ pH của trong lớp nước về 3-4 và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng

HPLC điều chế trên cột Kromasil C8 (10 μ m, 250x50 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 10-85% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/ HCO₂H (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, 81%).

MS m/z 413,3 [M-H]⁻

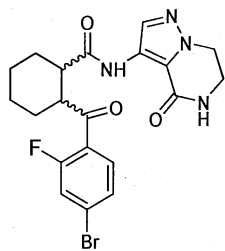
Hợp chất trung gian 94: 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl} amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 194 μ l, 0,33 mmol) vào huyền phù của axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 93, 90 mg, 0,22 mmol), 4-amino-1*H*-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua (71 mg, 0,43 mmol) và Et₃N (105 μ l, 0,76 mmol) trong EtOAc (1 ml). Bổ sung DMF (1 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO₃ (8%, trong nước) và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ ba lần bằng NaHCO₃ (8%, trong nước), làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 10-80% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 21%).

MS m/z 521,3 [M-H]⁻

Hợp chất trung gian 95: (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit

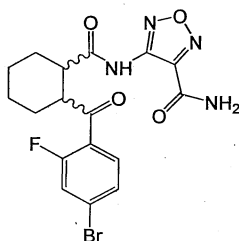


(-)-trans or (+)-trans
(-)-trans hoặc (+)-
trans

Bổ sung 3-amino-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-on hydroclorua (Hợp chất trung gian 12, 300 mg, 1,97 mmol), HATU (1,16 g, 3,05 mmol) và Et₃N (768 mg, 7,59 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-fluorobenzoyl)cyclohexanecarboxylic (Hợp chất trung gian 83, 500 mg, 1,52 mmol) trong DMF (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 38°C trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (3,8% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, 43%).

MS *m/z* 463 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 96: 4-([(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-fluorobenzoyl)cyclohexyl]cactonyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit

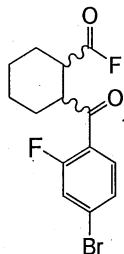


(-)-trans or (+)-trans
(-)-trans hoặc (+)-
trans

Bổ sung 13P (50% trong EtOAc, 0,75 ml, 1,26 mmol) vào dung dịch 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit (0,178 g, 1,39 mmol), axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-fluorobenzoyl)cyclohexanecarboxylic (Hợp chất trung gian 83, 0,20 g, 0,61 mmol) và DMAP (0,22 g, 1,80 mmol) trong THF (2,5 ml) và DCM (0,5 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng THF và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Kromasil C18, bằng cách sử dụng MeCN trong hệ chất đệm H₂O/HOAc (100/0,2) làm pha động. Tập hợp các phân đoạn chứa sản phẩm, cô *trong chân không* và làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (87 mg, 33%).

MS m/z 439,1 $[M-H]^-$

Hợp chất trung gian 97: (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-Bromo-2-flobenzoyl)xyclohexancacbonyl florua

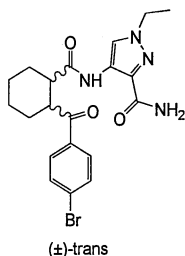


(-)-trans hoặc (+)-trans

Hòa tan axit (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 83, 100 mg, 0,30 mmol) và pyridin (0,052 ml, 0,61 mmol) trong DCM khô (1 ml) dưới khí nitơ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -10°C , bổ sung 2,4,6-triflo-1,3,5-triazin (0,051 ml, 0,61 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và bổ sung nước và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước và DCM và các pha được tách riêng. Pha hữu cơ kết hợp được tách ra khỏi chất rắn, rửa bằng nước lạnh, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (107 mg, 106%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (qd, 1H), 1,3 – 1,5 (m, 2H), 1,50 – 1,63 (m), 1,83 – 1,97 (m, 2H), 2,14 (d, 1H), 2,23 – 2,36 (m, 1H), 3,00 (dddd, 1H), 3,43 (td, 1H), 7,33 – 7,45 (m, 2H), 7,75 (t, 1H).

Hợp chất trung gian 98: 4-([(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl)-amino)-1-etyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

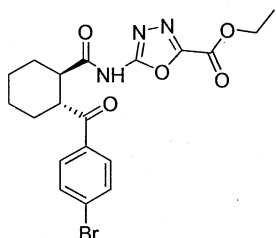


Bổ sung Et_3N (178 μl , 1,29 mmol) và T3P (50% trong EtOAc, 230 μl , 0,39 mmol) vào huyền phù của axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (100 mg,

0,32 mmol) và 4-amino-1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (67 mg, 0,43 mmol) trong EtOAc (2 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc, và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (119 mg, 83%).

MS m/z 449 $[M+2]^+$

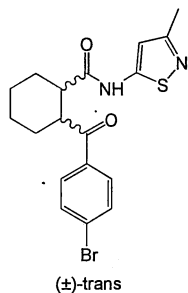
Hợp chất trung gian 99: Ethyl 5-({[(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xylohexyl]cacbonyl} amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat



Bổ sung ethyl 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (1,11 g, 7,06 mmol), T₃P (50% trong EtOAc, 8,18 g, 25,72 mmol) và Et₃N (2,6 g, 25,69 mmol) vào dung dịch axit (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xylohexancarboxylic (2 g, 6,43 mmol) trong EtOAc (25 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng hai lần bằng nước và chiết pha nước kết hợp bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,85 g, 98%).

MS m/z 450 $[M+H]^+$

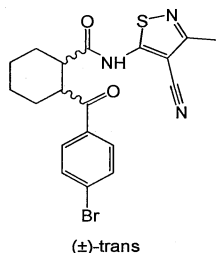
Hợp chất trung gian 100: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)xylohexancarboxamit



Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 383 μ l, 0,64 mmol) vào hỗn hợp của axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (100 mg, 0,32 mmol), 3-metyl-1,2-thiazol-5-amin hydroclorua (97 mg, 0,64 mmol), và Et₃N (134 μ l, 0,96 mmol) trong EtOAc (3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô sắc ký nhanh (25% EtOAc trong toluen) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 18%).

MS m/z 407,2 [M-H]⁻

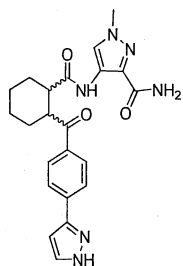
Hợp chất trung gian 101: (1*R*,2*R* và 1*S*,1*S*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(4-Xyano-3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 383 μ l, 0,64 mmol) vào hỗn hợp của axit (1*R*,2*R* và 1*S*,1*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (100 mg, 0,32 mmol), 5-amino-3-metyl-1,2-thiazol-4-carbonitril (89 mg, 0,64 mmol), và Et₃N (134 μ l, 0,96 mmol) trong EtOAc (3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tán nhỏ phần cặn từ DCM tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (51 mg, 37%).

MS m/z 432,2 [M-H]⁻

Ví dụ 1: 1-Metyl-4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonylamino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



(+)-trans hoặc (-)-
trans

Bước 1 - Metyl 1-metyl-4-[(1R,2R và 1S,2S) -2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxylat

Khuấy dung dịch của axit (1R,2R và 1S,2S) -2-(4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 1, 200 mg, 0,67 mmol), TBTU (387 mg, 1,21 mmol), metyl 4-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (208 mg, 1,34 mmol) và DIPEA (0,351 ml, 2,01 mmol) trong NMP (8 ml) ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và các pha được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, NH₄Cl (bão hòa, trong nước) và cuối cùng là nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi để lại hợp chất nêu ở đề mục phụ (292 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2 - Axit 1-metyl-4-[(1R,2R và 1S,2S) -2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl}-cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxylic

Bổ sung dung dịch của LiOH (1 M trong nước, 0,80 ml, 0,80 mmol) trong nước (1,0 ml) vào dung dịch sản phẩm thô của Bước 1 (292 mg, 0,67 mmol) trong MeOH (2,5 ml) và THF (2,5 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước và các pha được tách riêng và rửa pha nước bằng EtOAc. Axit hóa các lớp nước kết hợp bằng HCl (6 M) đến khi độ pH nằm giữa 4-5 và chiết sản phẩm vào EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (155 mg, 55%) dưới dạng nhẹ nhàng chất rắn màu nâu.

MS *m/z* 420 [M-H]⁻

Bước 3 - (1R,2R và 1S,2S) -1-Metyl-4-[(2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl)-cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit

Khuấy dung dịch của sản phẩm từ Bước 2, (155 mg, 0,37 mmol), TBTU (213 mg, 0,66 mmol), amoni clorua (39,3 mg, 0,74 mmol) và DIPEA (0,193 ml, 1,10 mmol) trong NMP (4 ml) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và các pha được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, NH₄Cl (bão hòa, trong nước) và cuối cùng là nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi để lại chất rắn màu vàng mà được tinh chế bằng HPLC đảo pha điều chế trên cột XBridge C18 (5µm OBD 19x150 mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) ở độ pH 10 làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (73 mg, 48%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (d, 1H), 1,44 (t, 1H), 1,52 (td, 2H), 1,80 (dd, 2H), 2,01 (dd, 2H), 2,82 – 2,94 (m, 1H), 3,69 – 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,86 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,09 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,50 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,25

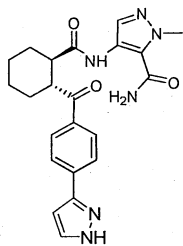
MS *m/z* 421,2 [M+H]⁺

Bước 4 - 1-Metyl-4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

Chất đồng phân đối ảnh của (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*) -1-metyl-4-[(2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl)cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (50 mg, 0,12 mmol) được tách riêng bằng sắc ký không đối xứng trên cột Chiralpak IA HPLC (5µm, 250x20mm). Phun 50 mg (8 mg/ ml trong EtOH:DCM, 4:2) và rửa giải bằng EtOH:DCM (4:2) ở tốc độ dòng chảy bằng 15 ml/phút và phát hiện ở nhiệt độ 245nm. Thu gom hợp chất đã được rửa giải thứ nhất và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, độ dôi quang học 99,6%).

HRMS *m/z* 841,3857 [2M+H]⁺

Ví dụ 2: 1-Metyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

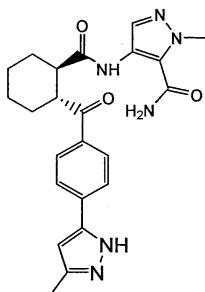


4-((1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexyl)cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 2, 130 mg, 0,30 mmol), axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (70 mg, 0,63 mmol), K₂CO₃ (170 mg, 1,23 mmol) và Pd(dtbpf)Cl₂ (20 mg, 0,03 mmol) được trộn trong dioxan (2,5 ml) và H₂O (1,2 ml) và sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 45 phút. Bổ sung NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 20-65% axetonitril trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động. Thu gom các phân đoạn mong muốn và làm bay hơi dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 28%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 – 1,43 (m, 3H), 1,50 (dd, 1H), 1,73 (dt, 1H), 1,8 – 1,97 (m, 2H), 2,10 (d, 2H), 2,84 – 2,96 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 6,66 (dd, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,94 (t, 2H), 8,23 (s, 1H).

MS *m/z* 421 [M+H]⁺

Ví dụ 3: 1-Metyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl}amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

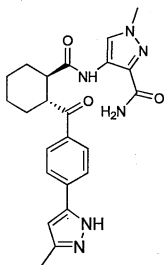


Bổ sung HCl trong MeOH (6,0 ml, 7,20 mmol) vào dung dịch 1-metyl-4-((1*R*,2*R*)-2-[4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexyl]-

cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 4, 1,39 g, 2,68 mmol) trong MeOH (230 ml). Làm bay hơi dung dịch thu được trong chân không ở nhiệt độ 5°C. Hòa tan phần cặn trong 230 ml MeOH và lại làm bay hơi ở nhiệt độ 5°C và tinh chế ngay lập tức sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-70% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động. Thu gom các phân đoạn mong muốn và làm đông khô và tinh chế lại bằng SFC điều chế trên cột Luna HILIC (5 μ m 250x30 ID mm) bằng cách sử dụng 25% MeOH/DEA (100/0,5) trong CO₂(g) (150 bar) làm pha động. Thu gom các phân đoạn mong muốn, làm bay hơi và làm đông khô từ MeCN/H₂O (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,71 g, 67%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,17 (dd, 1H), 1,29 - 1,39 (m, 1H), 1,42 - 1,57 (m, 2H), 1,72 - 1,88 (m, 2H), 1,97 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 2,78 - 2,91 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 9,49 (s, 1H), 12,74 (s, 1H)

Ví dụ 4: 1-Metyl-4-([(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



Bước 1 - 1-Metyl-4-([(1*R*,2*R*)-2-[4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

Bổ sung 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 283 mg, 0,97 mmol) và dung dịch đã khử khí của K₂CO₃ (89 mg, 0,65 mmol) trong nước (1 ml) vào dung dịch 4-([(1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 6, 70 mg, 0,16 mmol) trong dioxan (1 ml). Bổ sung Pd(dtbpf)Cl₂ (10,40 mg, 0,02 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 60 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước

muối (bão hòa). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (100% EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (118 mg, 141 %).

MS m/z 517 [M-H]⁻

Bước 2 - 1-Metyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

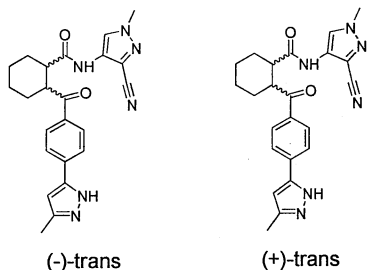
Bổ sung HCl (1,2 M trong MeOH) (1 ml, 1,20 mmol) vào dung dịch của sản phẩm từ Bước 1 (118 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (10 ml) và cô hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C. Hòa tan phần cặn trong 10 ml MeOH và cô ở nhiệt độ 5°C. Tinh chế ngay lập tức hợp chất bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-70% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46 mg, 46 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19 (q, 1H), 1,35 – 1,56 (m, 3H), 1,75 (d, 2H), 1,81 (d, 1H), 1,95 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,8 – 2,93 (m, 1H), 3,68 – 3,77 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,75 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,08 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,19.

MS m/z 435,3 [M+H]⁺

Ví dụ 5a: (1*S*,2*S* hoặc 1*R*,2*R*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit và

Ví dụ 5b: (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1 - (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexancarboxamit

((1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(3-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 7, 150 mg, 0,36 mmol) và 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol

(Hợp chất trung gian 3, 106 mg, 0,36 mmol) được hòa tan trong dioxan:DMF (2 ml, 95:5). Bổ sung Pd(dtbpf)Cl₂ (7,0 mg, 11 μmol) và dung dịch K₂CO₃ (200 mg, 1,44 mmol) trong nước (1,5 ml) và hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ ba lần và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp trong Bước 2.

Bước 2 - (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(3-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung HCl (2 M trong dioxan:nước, 1:1, 1 ml) vào hỗn hợp phản ứng từ Bước 1 ở trên và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng phần cặn bằng EtOAc và rửa bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng NH₄Cl (trong nước) và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế hợp chất bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 20-65% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất Bước 2 nêu ở đề mục phụ (102 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,1 – 1,23 (m, 1H), 1,33 (t, 1H), 1,37 – 1,58 (m, 2H), 1,72 – 1,80 (m), 1,83 (d, 1H), 1,97 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,88 – 3,01 (m, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 12,75 (s, 1H)

MS *m/z* 417,1 [M+H]⁺

Bước 3 - (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit và (1*S*,2*S* hoặc 1*R*,2*R*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexancarboxamit

Chất đồng phân đối ảnh của (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit (77 mg, 0,18mmol) được tách riêng bằng sắc ký không đối xứng trên cột Chiralpak AD (5μm, 250x20mm). Phun 52 mg (26 mg/ml trong EtOH:DCM, 2:1) và rửa giải bằng heptan:EtOH (30:70) ở tốc độ dòng chảy bằng 18 ml/phút và phát hiện ở 260nm. Thu gom hợp chất đã được rửa giải thứ nhất và làm bay hơi để tạo ra Ví dụ 5a (31 mg, 40%, độ dôi quang học 98,2%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,26 – 1,6 (m, 3H), 1,72 (td, 1H), 1,83 – 1,98 (m, 2H), 2,11 (td, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,92 (ddd, 1H), 3,68 – 3,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 3H), 7,98 - 8,03 (m, 3H)

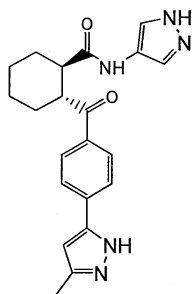
Sự quay quang học: -138,9° (1 g/100 ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

Thu gom hợp chất được rửa giải thứ hai và làm bay hơi để tạo ra Ví dụ 5b (30 mg, 39%, độ dôi quang học 98,6%)

Sự quay quang học: +136,8° (1 g/100 ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,27 – 1,56 (m, 3H), 1,65 – 1,76 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (d, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,87 – 2,95 (m, 1H), 3,69 – 3,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,98 - 8,04 (m, 3H)

Ví dụ 6: (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit



Bước 1 - (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-Metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung axit (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-Metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-xyclohexancarboxylic (Hợp chất trung gian 8, 0,167 g, 0,42 mmol) vào hỗn hợp của 1*H*-pyrazol-4-amin (0,074 g, 0,89 mmol), T3P (50% trong EtOAc, 0,37 ml, 0,63

mmol) và Et₃N (0,23 ml, 1,68 mmol) trong EtOAc (8 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung DMF (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung 1*H*-pyrazol-4-amin (0,040 g), T3P (50% trong EtOAc, 0,150 ml, 0,25 mmol) và DMF (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (0,194 g 100 %).

MS *m/z* 460,3 [M-H]⁻

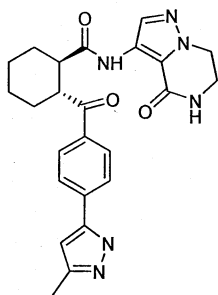
Bước 2 - (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung HCl (2 M HCl trong dioxan/nước, 1:1, 2 ml) vào hợp chất từ Bước 1 (194 mg, 0,42 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước một lần bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (5μm OBD 19x150 mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) ở độ pH 10 làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, 33%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,08 – 1,2 (m, 1H), 1,27 – 1,37 (m, 1H), 1,40 – 1,54 (m, 2H), 1,71 – 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,86 (m, 1H), 1,92 - 1,98 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,75 – 2,83 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 9,99 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,75 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,10 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,18.

MS *m/z* 378,2 [M+H]⁺

Ví dụ 7: (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit

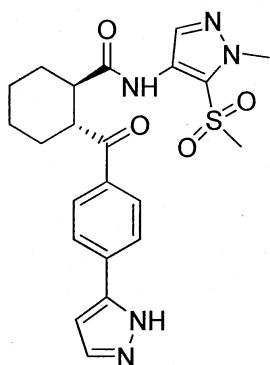


Bổ sung từ từ HCl (6 M trong nước, 20 ml) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 14, 3,5 g, 6,60 mmol) trong dioxan (40 ml) và nước (10 ml) ở nhiệt độ 4°C trong khoảng thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5 phút ở nhiệt độ 4°C và sau đó để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Pha loãng phần cặn bằng dung dịch Na₂CO₃ (bão hòa, trong nước) và chiết lớp nước ba lần bằng DCM. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh đảo pha trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien của 25-45% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/HCO₂H (99,9/0,1) làm pha động. Thu gom các phân đoạn tinh khiết và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g, 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,10 - 1,55 (m, 4H), 1,74 - 1,82 (m, 2H), 1,95 - 2,08 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,99 (t, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,82 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,76 (s, 1H)

MS *m/z* 469 [M+Na]⁺

Ví dụ 8: (1*R*,2*R*)-*N*-[1-Metyl-5-(metylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

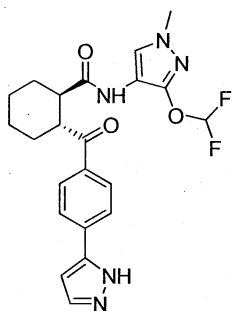


Bổ sung axit (1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (108 mg, 0,97 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (105 mg, 0,13 mmol) và dung dịch K₂CO₃ (266 mg, 1,92 mmol) trong nước (1,5 ml) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-[1-metyl-5-(metylsulfonyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 18, 300 mg, 0,66 mmol) trong dioxan (10 ml) dưới khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ dưới khí nitơ. Bổ sung dung dịch của nước/EtOAc (1:10) vào hỗn hợp phản ứng và lọc chất rắn ra. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (95% DCM trong MeOH). Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Sunfire C18 (19x150 mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-40% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/HCO₂H (99,9/0,1) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 41 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,11 - 1,23 (m, 1H), 1,53-1,32 (m, 3H), 1,73 - 1,85 (m, 2H), 1,94 (d, 1H), 2,07 - 2,11 (m, 1H), 2,86 - 2,93 (t, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,71-3,76 (t, 1H), 3,99 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,83 - 8,13 (m, 5H), 9,19 (s, 1H), 13,07 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,51 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,23.

MS *m/z* 456 [M+H]⁺

Ví dụ 9: (1*R*,2*R*)-*N*-[3-(Diflometoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

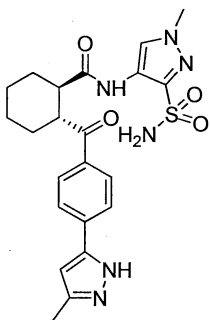


Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (121 mg, 0,88 mmol) trong nước (2 ml), axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (74 mg, 0,66 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (72 mg, 0,09 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-[3-(difluoromethoxy)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 21, 200 mg, 0,44 mmol) trong dioxan (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phân cực bằng sắc ký cột silicagel (10%→50% EtOAc trong ete dầu mỏ) và sau đó bằng HPLC điều chế trên cột T3, bằng cách sử dụng MeCN trong H_2O/HCO_2H (99,9/0,1) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (125 mg, 64 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 - 2,10 (m, 8H); 2,86 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,75 (t, 1H), 6,26 (br, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,05 (d, 2H)

MS m/z 444 $[M+H]^+$

Ví dụ 10: (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1-metyl-3-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit



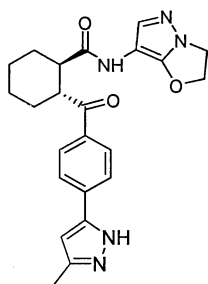
Bổ sung axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic hydroclorua (Hợp chất trung gian 31, 209 mg, 1,29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (70 mg, 0,09 mmol) và K_2CO_3 (206 mg, 1,49 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(1-metyl-3-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-

4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 25, 200 mg, 0,43 mmol) trong hỗn hợp của dioxan H₂O (15 ml) dưới khí nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng hai lần bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ kết hợp ba lần bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 OBD (5 µm 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 18-90% MeCN trong hệ chất đệm NH₄HCO₃ (0,010 M, trong nước) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (54 mg, 27 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,10- 1,26 (m, 1H), 1,37-1,55 (m, 3H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,51 (t, 1H), 2,93 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 12,74 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,1 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Tỷ lệ chưa biết của các chất đồng phân quay.

MS *m/z* 471 [M+H]⁺

Ví dụ 11: (1*R*,2*R*)-*N*-(2,3-Dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



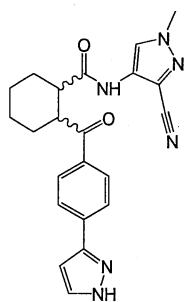
Bổ sung K₂CO₃ (132 mg, 0,96 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (78 mg, 0,10 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(2,3-dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 30, 200 mg, 0,48 mmol) và axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (60 mg, 0,48 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) và nước (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ dưới khí nitơ. Loại bỏ dung môi trong chân không và hòa tan phần cận trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (9% MeOH trong DCM), sau đó bằng sắc ký nhanh C18

(0%→50% MeCN trong nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20-1,01 (m, 1H), 1,41 - 1,49 (m, 3H), 1,73 - 1,82 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,78(t, 1H), 3,68(t, 1H), 4,18(t, 2H), 4,99(t, 2H), 6,56(s, 1H), 7,21(s, 1H), 7,89(d, 2H), 7,98(d, 2H), 9,35(s, 1H), 12,75(s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,1 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Tỷ lệ chưa biết của các chất đồng phân quay.

MS m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 12: (1R,2R hoặc 1S,2S)-N-(3-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



(-)-trans

Bước 1 - (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Hòa tan (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)-N-(3-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 7, 150 mg, 0,36 mmol) trong dioxan (1,5 ml). Bổ sung axit 1H-pyrazol-3-ylboronic (73 mg, 0,65 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (29 mg, 0,04 mmol) và dung dịch K₂CO₃ (0,065 ml, 1,1 mmol) trong nước (1,5 ml) và hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ ba lần và sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút và sau đó ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 50 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng dung dịch nước muối (bão hòa). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô và tinh chế phần cần bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của

20-65% MeCN trong hệ chất đậm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (45 mg 31%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,16 (qd, 1H), 1,27 – 1,38 (m, 1H), 1,39 – 1,55 (m, 2H), 1,72 – 1,79 (m, 1H), 1,82 (d, 1H), 1,95 (d, 1H), 2,02 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,74 – 2,84 (m, 1H), 3,65 – 3,78 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 9,99 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 12,75 (s, chất đồng phân quay), 13,09 (s, chất đồng phân quay)

MS *m/z* 403,1 [M+H]⁺

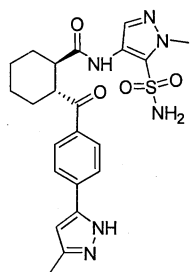
Bước 2 - (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Các chất đồng phân đối ảnh từ Bước 1 (30 mg, 0,07mmol) được tách riêng bằng sắc ký không đối xứng trên cột Chiralpak AD (5μm, 250x20mm). Phun 30 mg (30 mg/ml trong EtOH:DCM, 91:9) và rửa giải bằng heptan:EtOH (30:70) ở tốc độ dòng chảy bằng 18 ml/phút và phát hiện ở 260nm. Thu gom hợp chất được rửa giải thứ hai và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11 mg, 37%, độ đôi quang học 99,9%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 – 1,45 (m, 2H), 1,50 (ddd, 1H), 1,69 (qd, 1H), 1,84 – 1,95 (m, 2H), 2,05 – 2,17 (m, 2H), 2,96 (ddd, 1H), 3,73 – 3,83 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 8,22 (s, 1H).

Sự quay quang học: -153,8° (1 g/100 ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

Ví dụ 13: (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1-metyl-5-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit



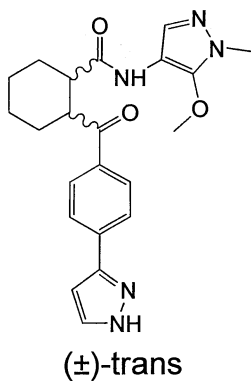
Bổ sung PdCl₂(dppf)-DCM (4,87 g, 5,97 mmol) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(1-metyl-5-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp

chất trung gian 37, 28 g, 59,7 mmol), axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (15,02 g, 119,31 mmol) và natri cacbonat (25,3 g, 238,63 mmol) trong dioxan (500 ml) và nước (125 ml) dưới khí nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (bão hòa, trong nước), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh trên cột C18 (32μm, 400g), bằng cách sử dụng gradien từ 0→40% MeCN trong nước làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,73 g, 45,3 %) dưới dạng chất rắn màu nâu.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13 - 1,22 (m, 1H), 1,36 - 1,52 (m, 3H), 1,74 - 1,84 (m, 2H), 1,96 - 2,08 (m, 2H), 2,22 (d, 3H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 3,35 - 3,75 (m, 1H), 3,92 (d, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,89 - 7,96 (t, 2H), 8,01 - 8,16 (m, 4H), 8,82 (s, 1H), 12,78 (s, 1H).

MS *m/z* 471 [M+H]⁺

Ví dụ 14: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1 - (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(5-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit

Axit (1*R*,2*R* và 1*S*, 2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (59 mg, 0,19 mmol), 3-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-amin hydroclorua (61,3 mg, 0,37 mmol) và Et₃N (105 μl, 0,76 mmol) được tạo huyền phù trong EtOAc (2,1 ml). Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 135 μl, 0,23 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp được phân chia giữa EtOAc và

NaHCO₃ (bảo hòa, trong nước) và rửa pha hữu cơ bằng NH₄Cl (bảo hòa, trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (63 mg, 79%).

MS m/z 420 [M+H]⁺

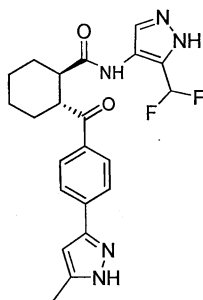
Bước 2 - (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-metoxyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung K₂CO₃ (83 mg, 0,60 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (12 mg, 0,01 mmol) vào dung dịch của sản phẩm của Bước 1 (63 mg, 0,15 mmol) và axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (25 mg, 0,22 mmol) trong dioxan (0,7 ml) và nước (0,7 ml). Hút chân không hỗn hợp và sục bằng nitơ ba lần và sau đó gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước và chiết pha nước một lần bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, NH₄Cl (bảo hòa, trong nước), nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (5 μm 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất ở đề mục (11 mg 18%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,1 - 1,2 (m, 1H), 1,26 - 1,35 (m, 1H), 1,36 - 1,44 (m, 1H), 1,45 - 1,54 (m, 1H), 1,72 - 1,83 (m, 2H), 1,91 - 1,97 (m, 1H), 2 - 2,06 (m, 1H), 2,91 - 2,97 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,92 - 8,07 (m, 4H), 9,44 (s, 1H), 13,08 (s, 1H).

MS m/z 408,2 [M+H]⁺

Ví dụ 15: (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1 - (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (237 mg, 1,88 mmol), K₂CO₃ (650 mg, 4,70 mmol), và Pd(dppf)Cl₂*DCM (128 mg, 0,16 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-[5-(diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 39, 800 mg, 1,57 mmol) trong hỗn hợp của dioxan và nước (4:1, 15 ml) dưới khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối (bão hòa), làm khô trên Na₂SO₄, và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (33% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (620 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* 512 [M+H]⁺

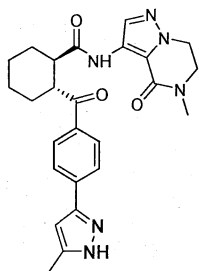
Bước 2 - (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung HCl (3M trong MeOH, 5,9 ml) vào dung dịch của sản phẩm từ Bước 1 (600 mg, 1,17 mmol) trong MeOH (30 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Điều chỉnh giá trị độ pH của hỗn hợp phản ứng về ~8 bằng cách sử dụng NaHCO₃ (trong nước), và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (bão hòa), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge Prep C18 OBD (5 μm, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 25-55% MeCN trong nước (0,03% NH₄OH) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (69 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34 - 1,38 (m, 1H), 1,41 - 1,53 (m, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,93 - 2,96 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,99 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 7,89 - 8,07 (m, 5H), 9,67 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 13,04 (s, 1H).

MS *m/z* 428 [M+H]⁺

Ví dụ 16: (1*R*,2*R*)-*N*-(5-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

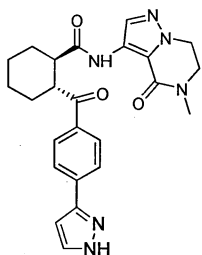


Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (53 mg, 0,07 mmol) vào (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(5-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 42, 300 mg, 0,65 mmol), axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (164 mg, 1,31 mmol) và Na_2CO_3 (138 mg, 1,31 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (1 ml) ở nhiệt độ 25°C dưới khí nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 15 giờ. Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (26 mg, 0,035 mmol), axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (80 mg, 0,65 mmol) và Na_2CO_3 (70 mg, 0,65 mmol) vào phản ứng hỗn hợp và khuấy nó ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 ml), lọc qua miếng Xelit và cô trong chân không. Tinh chế phân cận thô bằng TLC điều chế (5% MeOH trong DCM). Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột X Bridge C18 (5 μm 19x150 mm ID) bằng cách sử dụng gradien của 30-70% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (99,95/0,05) làm pha động, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,10 - 1,55 (m, 4H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,95 - 2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,98 (t, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,70 (t, 1H), 3,78 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 9,20 (s, 1H), 12,78 (s, 1H)

MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 17: (1*R*,2*R*)-*N*-(5-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



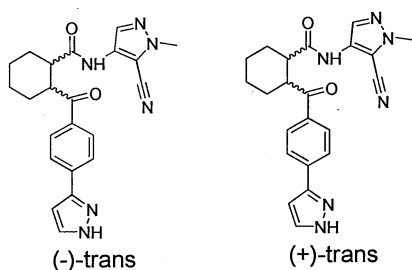
Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (53,3 mg, 0,07 mmol) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(5-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 42, 300 mg, 0,65 mmol), axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (146 mg, 1,31 mmol) và Na_2CO_3 (138 mg, 1,31 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và nước (1 ml) ở nhiệt độ 25°C dưới khí nitơ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 15 giờ. Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (27 mg, 0,035 mmol), axit (1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (73 mg, 0,65 mmol) và Na_2CO_3 (70 mg, 0,65 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 ml), lọc qua miếng Xelit và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (5% MeOH trong DCM). Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột X Bridge C18 (5 μm , 19x150 mm ID) bằng cách sử dụng gradien của 30-70% MeCN trong nước (0,05% CF_3COOH) làm pha động, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,10 - 1,60 (m, 4H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 2H), 2,99 (t, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,74 (t, 1H), 3,79 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 9,20 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

MS m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 18a: (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit và

Ví dụ 18b: (1*S*,2*S* hoặc 1*R*,2*R*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1 - (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (73 mg, 0,65 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (8,8 mg, 10,8 μmol) và dung dịch K₂CO₃ (149 mg, 1,08 mmol) trong nước (1,5 ml) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 43, 150 mg, 0,36 mmol) trong dioxan (1,5 ml) và hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng nước muối (bão hòa). Chiết pha nước hai lần bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột Waters Sunfire C18 OBD (5 μm, 19x150 mm ID) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm HCO₂H (0,1M, trong nước) làm pha động. Cô các phân đoạn chứa sản phẩm và hòa tan trong EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46 mg, 32%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,1 – 1,23 (m, 1H), 1,33 (t, 1H), 1,39 – 1,62 (m, 2H), 1,80 (dd, 2H), 1,94 – 2,02 (m, 1H), 2,06 (d, 1H), 2,83 – 2,98 (m, 1H), 3,69 – 3,79 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,9 – 8,13 (m, 4H), 10,52 (s, 1H), 13,08 (s, 1H)

MS *m/z* 403 [M+H]⁺

Bước 2 - (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit (18a) và (1*S*,2*S* hoặc 1*R*,2*R*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit (18b)

Các chất đồng phân đối ảnh từ Bước 1 (34 mg, 0,08 mmol) được tách riêng bằng sắc ký không đối xứng trên cột Chiralpak AD (5μm, 250x20mm). Phun 34 mg (17 mg/ml trong EtOH) và rửa giải bằng heptan:EtOH (30:70) ở tốc độ dòng chảy bằng 18 ml/phút và phát hiện ở 260nm.

Thu gom hợp chất đã được rửa giải thứ nhất và làm bay hơi để tạo ra Ví dụ 18a (13 mg, 38%, độ đôi quang học 98%).

Sự quay quang học: -131° (1 g/100 ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

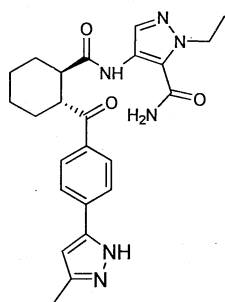
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,23 – 1,43 (m, 2H), 1,51 (ddd, 1H), 1,76 (qd, 1H), 1,83 – 1,95 (m, 2H), 2,06 – 2,16 (m, 2H), 2,92 – 3,01 (m, 1H), 3,77 – 3,86 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,70 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,83 – 7,91 (m, 3H), 8,04 (d, 2H), 8,37 (s, 1H).

Thu gom hợp chất được rửa giải thứ hai và làm bay hơi để tạo ra Ví dụ 18b (13 mg, 38%, độ đôi quang học 96,0%).

Sự quay quang học: $+127^\circ$ (1 g/100 ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,22 – 1,44 (m, 2H), 1,51 (ddd, 1H), 1,76 (qd, 1H), 1,92 (d, 2H), 2,02 – 2,22 (m, 2H), 2,96 (td, 1H), 3,73 – 3,87 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,70 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,82 – 7,93 (m, 3H), 8,04 (d, 2H), 8,32 (s, 1H).

Ví dụ 19: 1-Etyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



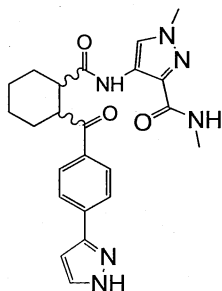
Bổ sung HCl trong MeOH (1,2M, 0,3 ml, 0,36 mmol) vào dung dịch 1-etyl-4-([(1*R*,2*R*)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]-cacbonyl)amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 44, 150 mg, 0,28 mmol) trong MeOH (20 ml). Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không ở nhiệt độ 18°C . Hòa tan phần cặn trong MeOH (25 ml) và sau đó cô ở nhiệt độ 16°C . Tinh chế ngay lập tức sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-70% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{NH}_3$ (95/5/0,2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (78 mg, 62%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,12 – 1,22 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,35 (t, 1H), 1,42 – 1,57 (m, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,83 (d, 1H), 1,97 (d, 1H), 2,08 (d, 1H), 2,75 – 2,96 (m, 1H), 3,69 (t, 1H), 4,28 (q, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 9,48 (s,

1H), 12,74 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,09 (chất đồng phân quay thứ yếu) Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,12

MS m/z 449,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 20: *N*,1-Dimetyl-4-[(*(1R,2R* và *1S,2S)*-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl)cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



trans($\pm$)

Bước 1 - 4-([(1*R,2R*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexyl)cacbonyl]amino)-*N*,1-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 268 μ l, 0,45 mmol) và Et_3N (0,094 ml, 0,67 mmol) vào hỗn hợp của axit (1*R,2R*)-2-(4-Bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (70 mg, 0,22 mmol) và 4-amino-*N*,1-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua (86 mg, 0,45 mmol) trong EtOAc (2 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 40 phút. Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 268 μ l, 0,45 mmol) và Et_3N và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 20 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO_3 (trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (87 mg, thô).

Bước 2 - *N*,1-Dimetyl-4-[(*(1R,2R)*-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl)cacbonyl)-amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

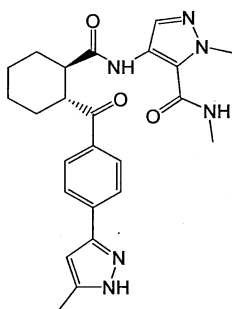
Bổ sung dung dịch của sản phẩm từ Bước 1 (86 mg, 0,19 mmol) trong DME (1,5 ml) và ethanol (0,5 ml) vào $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (16 mg, 0,02 mmol) và axit 1*H*-pyrazol-3-ylboronic (21,64 mg, 0,19 mmol) dưới khí nitơ. Bổ sung kali phosphat (trong nước, 12M, 0,047 ml, 0,58 mmol) trong nước (0,5 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản

ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung 1*H*-pyrazol-3-carboxamit (16 mg, 0,035 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (10 mg, 0,012 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt nó trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 OBD (5 µm, 19x150 mm ID) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) ở độ pH 10 làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, 27%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (q, 1H), 1,43 (t, 1H), 1,52 (q, 2H), 1,72 – 1,88 (m, 2H), 1,97 (d, 1H), 2,04 (d, 1H), 2,77 (d, 3H), 2,84 – 2,94 (m, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,85 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 7,91 (s, chất đồng phân quay thứ yếu), 7,97 (d, chất đồng phân quay chủ yếu), 8 – 8,1 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 13,09 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,53 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,21

MS *m/z* 422,2 [M+H]⁺

Ví dụ 21: *N*,1-Dimetyl-4-[(*(1R,2R)*-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl)cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



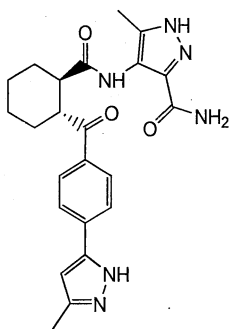
Bổ sung từng giọt HCl được làm lạnh bằng nước đá (2M trong dioxan/nước, 1:1, 2 ml, 4,00 mmol) vào dung dịch *N*,1-dimetyl-4-[(*(1R,2R)*-2-[4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexyl)cacbonyl]amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 47, 0,069 g, 0,13 mmol) trong dioxan (3 ml) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 50 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không ở nhiệt độ 10-15°C. Làm đồng bay hơi phần cặn trong chân không ở nhiệt độ 10-15°C với dioxan (3

x 3 ml). Bổ sung metylamin (2 M trong THF, 1 ml) và làm bay hơi hỗn hợp phản ứng. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 10-60% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,044 g, 75,0 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,26 – 1,46 (m, 2H), 1,52 (q, 1H), 1,68 – 1,79 (m, 1H), 1,91 (dd, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,72 – 2,91 (m, 4H), 3,7 – 3,82 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (d, 2H).

MS m/z 447,3 [M-H]⁻

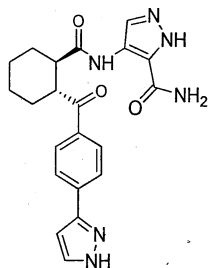
Ví dụ 22: 5-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit



Bổ sung HCl (3,8M trong nước, 145 μ l, 0,55 mmol) vào dung dịch 5-metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 48, 190 mg, 0,37 mmol) trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (3 ml) và nước (0,75 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước), nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng SFC điều chế trên cột Viridis 2-EP (5 μ m, 30x250 mm ID) bằng cách sử dụng MeOH/DEA (100:0,5) trong CO₂(g) làm pha động, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (94 mg, 59,1 %)

¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,14 - 1,24 (m, 1H), 1,29 - 1,58 (m, 3H), 1,71 - 2,04 (m, 6H), 2,12 - 2,33 (m, 4H), 2,78 - 2,92 (m, 1H), 3,59 - 3,77 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,76 - 8,11 (m, 4H), 9,30 (d, 1H), 12,66 - 13,18 (m, 2H)

Ví dụ 23: 4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1*H*-Pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

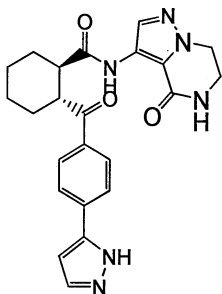


Bổ sung HCl (1,25 M trong MeOH, 0,2 ml, 0,25 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl]amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 49, 90 mg, 0,18 mmol) trong MeOH (10 ml). Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không ở nhiệt độ 19°C. Hòa tan phần cặn trong MeOH (10 ml) và cô trong chân không ở nhiệt độ 17°C. Tinh chế ngay lập tức phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-80% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56 mg 75%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,11 – 1,27 (m, 1H), 1,34 – 1,59 (m, 3H), 1,69 – 1,84 (m, 2H), 1,99 (dd, 2H), 2,78 – 2,92 (m, 1H), 3,67 – 3,78 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,39 – 8,16 (m, 8H), 9,76 (s, 1H), 13,07 (s, 2H), 13,51 (s, 0H).

MS m/z 405,3 [M-H]⁻

Ví dụ 24: (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

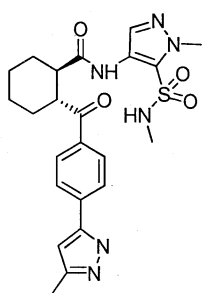


Bổ sung từng giọt HCl (3,8M trong nước, 5 ml, 19 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 50, 0,46 g, 0,89

mmol) trong dioxan (5 ml) được làm lạnh trong bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khi làm lạnh trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và NaHCO_3 (bão hòa, trong nước) và chiết pha nước bốn lần bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng NaHCO_3 (bão hòa, trong nước), làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế phân cặn bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μm 250x50 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 15-55% MeCN trong hệ chất đệm $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{NH}_3$ (95/5/0,2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,298g, 77%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 – 1,56 (m), 1,6 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 4,30 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H)

Ví dụ 25 : (1R,2R)-N-[1-Metyl-5-(metylsulfamoyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



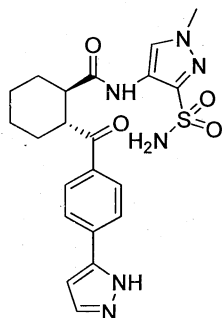
Bổ sung HCl (1,25N trong MeOH, 0,76 ml) vào dung dịch (1R,2R)-N-[1-metyl-5-(metylsulfamoyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 56, 180 mg, 0,32 mmol) trong MeOH (5 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế phân cặn bằng HPLC điều chế trên cột XBridge Prep C18 OBDd (5 μm , 19x150 mm) bằng cách sử dụng gradien của 17-55% MeCN trong nước (NH_4OH , 0,03%) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (67 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,05– 1,29 (1H, m), 1,29– 1,60 (3H, m), 1,69– 1,84 (2H, m), 1,94– 2,07 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,87-2,95 (1H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 3,93

(3H, s), 6,57 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,87-7,90 (2H, m), 7,98-8,01 (4H, m), 8,08-8,13 (1H, m), 8,84 (1H, s), 12,75 (1H, bs)

MS m/z 485 $[M+H]^+$

Ví dụ 26 : (1R,2R)-N-(1-Metyl-3-sulfamoyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

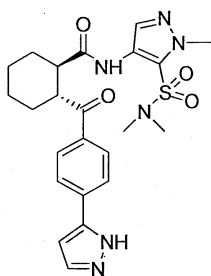


Bổ sung axit 1H-pyrazol-5-ylboronic hydroclorua (108 mg, 0,73 mmol), K₂CO₃ (353 mg, 2,56 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (104 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch (1R,2R)-2-(4-bromobenzoyl)-N-(1-metyl-3-sulfamoyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 25, 300 mg, 0,64 mmol) trong hỗn hợp của dioxan/H₂O (1:1, 15 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ dưới khí nitơ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột XBridge Prep C18 OBD (5μm, 19x150 mm) bằng cách sử dụng gradien của 19-55% MeCN trong nước (NH₄OH, 0,03%) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (71 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,10- 1,26 (m, 1H), 1,37-1,56 (m, 3H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,72-3,80 (t, 4H), 6,86 (d, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,85-8,12 (m, 6H), 13,07 (s, 1H)

MS m/z 457 $[M+H]^+$

Ví dụ 27: (1R,2R)-N-[5-(Dimetylsulfamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

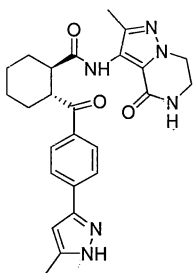


Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (43 mg, 0,06 mmol), K_2CO_3 (108 mg, 0,78 mmol, 3,00 đương lượng) và nước (1 ml) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-[5-(Dimethylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 61, 130 mg, 0,26 mmol) và axit 1*H*-pyrazol-5-ylboronic (59 mg, 0,53 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 15 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và cô lớp hữu cơ trong chân không. Tinh chế phân cặn bằng TLC điều chế (50% MeOH trong DCM) sau đó là sắc ký cột C18 (20% MeCN trong nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18,7 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,72-1,28 (m, 4H), 1,90 (t, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,96 (t, 1H), 3,79 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 3H), 8,06 (d, 2H)

MS m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 28: (1*R*,2*R*)-*N*-(2-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



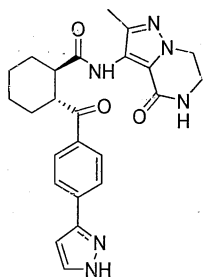
Tạo huyền phù (1*R*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(2-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 67, 330 mg, 0,72 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (117 mg, 0,14 mmol), K_2CO_3 (298 mg, 2,16 mmol) và axit (5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)boronic (136 mg, 1,08 mmol) trong hỗn hợp của

1,4-dioxan và nước (10:1, 11 ml). Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ dưới khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước. Lọc chất rắn ra và rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh trên cột C18 (30 μm , 20g) bằng cách sử dụng gradien của 0%→39% MeCN trong hệ chất đệm nước/ NH_4HCO_3 (99,5/0,5) làm pha động, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (181 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR(300 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,19 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 3H), 1,82-1,74 (m, 5H), 1,99-1,93 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 4H), 2,90 (t, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,68 (t, 1H), 4,14-4,10 (t, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 2H), 8,04-7,97 (m, 3H), 9,27 (s, 1H), 12,74 (s, 1H)

MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 29: (1R,2R)-N-(2-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

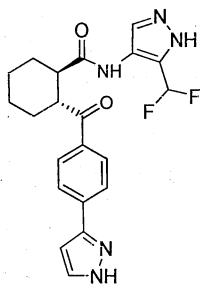


(1R,2R)-2-(4-Bromobenzoyl)-N-(2-metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 67, 300 mg, 0,65 mmol), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (107 mg, 0,13 mmol), K_2CO_3 (271 mg, 1,96 mmol) và axit (1H-pyrazol-3-yl)boronic (110 mg, 0,98 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của dioxan và nước (6,7:1, 11,5 ml). Sục hỗn hợp phản ứng bằng nitơ sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước và lọc chất rắn ra. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột nhanh trên cột C18 (30 μm , 20g) bằng cách sử dụng gradien của 0%→37% MeCN trong hệ chất đệm nước/ NH_4HCO_3 (99,5/0,5) làm pha động, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1745 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) δ 1,48-1,10 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,70 (t, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 8,04-7,83 (m, 6H), 9,27 (s, 1H), 13,06 (s, 1H)

MS m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 30: (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

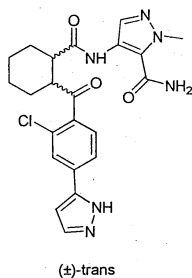


Bổ sung HCl trong MeOH (3 M trong MeOH, 5 ml) vào dung dịch (1*R*,2*R*)-*N*-[5-(diflometyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 68, 520 mg, 1,05 mmol) trong MeOH (26 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Điều chỉnh giá trị độ pH của dung dịch về 8 bằng NaHCO_3 (trong nước) và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối (bão hòa), làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế trên cột XBridge Prep C18 OBD (5 μm , 19x150mm) bằng cách sử dụng gradien của 37-46% MeCN trong nước (0,03% NH_4OH) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80,5 mg, 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 - 1,38 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 1H),), 3,72 - 3,78 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (t, $J=53,6\text{Hz}$, 1H), 7,84 - 8,04 (m, 6H), 9,71 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

MS m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 31: 4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-clo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

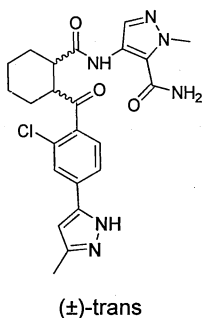


Bổ sung paladi (10 % Pd/C đã được làm ẩm bằng 50 % nước, 200 mg, 0,09 mmol) và DMSO (40 mg, 0,51 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-[2-clo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohex-3-en-1-yl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 74, 50 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong EtOH (20 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt trietylsilan (2 g, 17,20 mmol) trong thời gian 5 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua bộ lọc ống tiêm, cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→33% axeton trong EtOAc). Thu gom các phân đoạn chứa sản phẩm và cô đến khô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong *tert*-butanol và làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28,0 mg, 56%).

^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 1,29 – 1,35 (m), 1,42 (t, 2H), 1,5 – 1,64 (m, 1H), 1,88 (d, 2H), 2,01 (d, 1H), 2,15 (d, 1H), 2,8 – 2,88 (m, 1H), 3,51 – 3,6 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

MS m/z 453,2 [M-H]⁺

Ví dụ 32: 4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-clo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

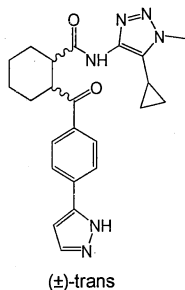


Bổ sung paladi (10 % Pd/C, đã được làm ẩm bằng 50% nước, 200 mg, 0,09 mmol) và DMSO (40 mg, 0,51 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,6*R* và 1*S*,6*S*)-6-[2-clo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohex-3-en-1-yl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 75, 40 mg, 0,09 mmol) trong EtOH (20 ml). Bổ sung từng giọt triethylsilan (2,5 g, 21,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng ; cô dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (0%→33% axeton trong EtOAc) và làm đông khô sản phẩm từ *tert*-butanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 50%).

¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 1,28 – 1,34 (m), 1,41 (t, 2H), 1,52 – 1,62 (m, 1H), 1,88 (d, 2H), 2,00 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 2,79 – 2,88 (m, 1H), 3,52 – 3,59 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,85 (s, 1H).

MS *m/z* 467,3 [M-H]⁻

Ví dụ 33: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*R*)-2-(4-Bromobenzoyl)-*N*-(5-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 383 μl, 0,64 mmol) vào hỗn hợp của axit (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (100 mg, 0,32 mmol), 5-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-amin (89 mg, 0,64 mmol), và Et₃N (134 μl, 0,96 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết pha hữu cơ hai lần bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng

thiết bị tách pha và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ thô (148mg).

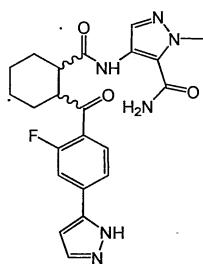
MS m/z 433,1 $[M+2]^+$

Bước 2: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung axit 1*H*-pyrazol-5-ylboronic (35,8 mg, 0,32 mmol), và Pd(dppf)Cl₂*DCM (25,9 mg, 0,03 mmol) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R* và 1*S*,2*R*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(5-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 33 Bước 1, 138 mg, 0,32 mmol) trong DME (2,4 ml) và nước (0,8 ml). Bổ sung dung dịch của K₃PO₄ (204 mg, 0,96 mmol) trong nước (0,90 ml) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt nó trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết pha hữu cơ bằng nước, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (5μm, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2, pH10) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 33%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 0,56 (tt, 2H), 0,67 – 0,79 (m, 2H), 1,13 – 1,24 (m, 1H), 1,37 (t, 1H), 1,45 – 1,58 (m, 2H), 1,61 (tt, 1H), 1,78 (d, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,96 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 2,88 – 2,96 (m, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d, chất đồng phân quay chủ yếu), 7,97 – 8,97 (m, chất đồng phân quay thứ yếu), 8,03 (d, 2H), 9,70 (s, 1H), 13,08 (s, chất đồng phân quay chủ yếu), 13,5 (s, chất đồng phân quay thứ yếu). Hỗn hợp của các chất đồng phân quay ở tỉ lệ chủ yếu:thứ yếu 1:0,19.

Ví dụ 34: 4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flu-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



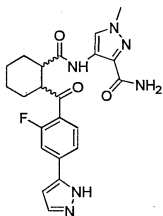
(-)-trans hoặc (+)-trans

Bổ sung paladi (10% Pd/C, 25 mg, 0,02 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,6*R* hoặc 1*S*,6*S*)-6-[2-flo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohex-3-en-1-yl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 82, 52 mg, 0,12 mmol) trong MeOH (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới khí hydro (1 atm) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit và cô dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10μm, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 20-65% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (tt, 1H), 1,24 – 1,39 (m, 1H), 1,39 – 1,56 (m, 1H), 1,68 (tt, 1H), 1,86 (t, 2H), 2,03 – 2,19 (m, 2H), 2,81 (t, 1H), 3,56 – 3,69 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,52 – 7,64 (m, 3H), 7,78 (t, 1H), 8,22 (s, 1H).

MS *m/z* 437,2 [M-H]⁻

Ví dụ 35: 4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit



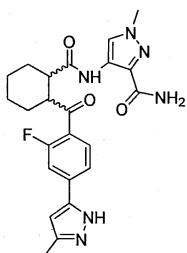
(-)-trans hoặc (+)-trans

Bổ sung HCl (1,25 M trong MeOH, 0,5 ml, 0,63 mmol) vào dung dịch 4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]-cacbonyl)amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 85, 270 mg, 0,52 mmol) trong MeOH (10 ml) và cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* ở nhiệt độ 16°C. Hòa tan phần cặn trong MeOH (10 ml) và cô *trong chân không* ở nhiệt độ 16°C. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10μm, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-80% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/ACN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 53%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,18 – 1,33 (m, 1H), 1,37 – 1,52 (m, 2H), 1,52 – 1,64 (m, 1H), 1,88 (d, 2H), 2,04 – 2,17 (m, 2H), 2,8 – 2,94 (m, 1H), 3,53 – 3,65 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,5 – 7,79 (m, 3H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (s, 1H).

MS m/z 437,3 $[\text{M-H}]^-$

Ví dụ 36: 4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

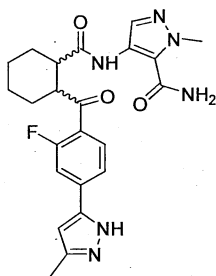


(-)-trans hoặc (+)-trans

Bổ sung HCl (1,25 M trong MeOH, 0,5 ml, 0,63 mmol) vào dung dịch 4-([(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl]amino)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 86, 216 mg, 0,40 mmol) trong MeOH (10 ml) và cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* ở nhiệt độ 16°C. Hòa tan phần cặn trong MeOH (10 ml) và cô *trong chân không* ở nhiệt độ 16°C. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-80% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (126 mg, 69%).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,19 – 1,33 (m, 1H), 1,45 (q, 2H), 1,52 – 1,62 (m, 1H), 1,88 (d, 2H), 2,05 – 2,17 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,86 (ddd, 1H), 3,54 – 3,65 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,52 (s, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ví dụ 37: 4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit



(+)-trans

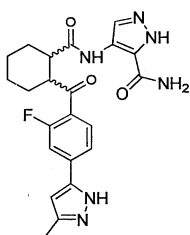
Các chất đồng phân đối ảnh của chất triệt quang trans 4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-flu-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 92, 44 mg, 0,10 mmol) được tách riêng bằng sắc ký SFC không đối xứng trên cột Chiralpak IC HPLC (5μm, 250x20 ID mm). Phun 23 mg (16 mg/ml trong EtOH) và rửa giải bằng 35% EtOH/DEA (100/0,5) trong CO₂ (175 bar) ở tốc độ dòng chảy bằng 70 ml/phút và phát hiện ở 260nm. Thu gom hợp chất được rửa giải thứ hai và làm đông khô từ hỗn hợp của MeCN/H₂O (1:1). Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng KHSO₄ (0,01M, trong nước). Chiết pha nước bằng EtOAc và làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, độ đôi quang học 99,7%).

Sự quay quang học: +73° (0,5 g/100 ml trong MeCN, 589 nm, 20°C).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,31 – 1,68 (m, 4H), 1,91 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 3,60 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,41 – 7,76 (m, 3H), 7,87 (t, 1H).

HRMS *m/z* 453,2079 [M+H]⁺

Ví dụ 38: 4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flu-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit

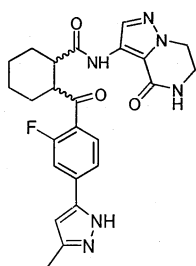


(-)-trans hoặc (+)-trans

Bổ sung HCl (1,2M trong MeOH) (0,1 ml, 0,12 mmol) vào dung dịch 4-({[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (Hợp chất trung gian 94, 24 mg, 0,05 mmol) trong MeOH (10 ml) và cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không* ở nhiệt độ 17°C. Hòa tan phần cặn trong MeOH (10 ml) và cô *trong chân không* ở nhiệt độ 17°C. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10µm, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-70% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 46%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,17 (q, 1H), 1,41 (dd, 3H), 1,79 (d, 2H), 2,01 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,73 – 2,91 (m, 1H), 3,42 – 3,55 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,57 – 7,78 (m, 3H), 7,84 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 12,96 (d, 2H).

Ví dụ 39: (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit



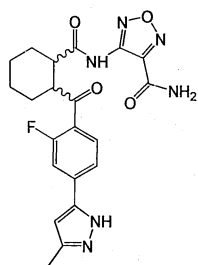
(-)-trans or (+)-trans
(-)-trans hoặc (+)-trans

Bổ sung axit (3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)boronic (164 mg, 1,30 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1,29 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (106 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)-*N*-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 95, 300 mg, 0,65 mmol) trong hỗn hợp của dioxan và nước (10:1, 15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc *trong chân không*. Pha loãng phần cặn bằng DCM và Rửa lớp hữu cơ ba lần bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên Cột XBridge Shield RP18 OBD (5µm, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 45-95% MeOH trong hệ chất đệm NH₄HCO₃/H₂O (10 mM) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (90 mg, 30%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,27-1,05 (m, 1H), 1,52-1,29 (m, 3H), 1,78 (s, 2H), 2,10-1,98 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,95 (t, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,32-6,95 (m, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,98-7,81 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

MS m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 40: 4-([[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit



(-)-trans hoặc (+)-trans

Bước 1: 4-([[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit

Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (110 mg, 0,80 mmol) trong nước (2 ml) vào dung dịch 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 139 mg, 0,48 mmol) và 4-([[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 96, 87 mg, 0,20 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml) và sục hỗn hợp phản ứng bằng $\text{N}_2(\text{g})$. Bổ sung $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0,02 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt nó trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

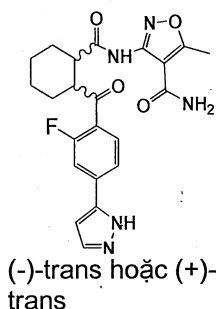
Bước 2: 4-([[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit

Bổ sung HCl (2M, trong nước, 2 ml) vào hỗn hợp phản ứng thô của 4-([[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-{2-flo-4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}-xyclohexyl]cacbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit (ví dụ 40 Bước 1 ở trên) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và chiết pha nước bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng

dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế hợp chất thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,4 mg, 2%).

MS m/z 441,17 [M+H]⁺

Ví dụ 41: 3-([(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl)amino]-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit



Bước 1: Axit 3-([(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl)amino)-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxylic

(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-(4-Bromo-2-flobenzoyl)xyclohexancacbonyl florua (Hợp chất trung gian 97, 107 mg, 0,32 mmol) được hòa tan trong DCM (1 ml) được bổ sung vào dung dịch hồi lưu của axit 3-amino-5-metylisoxazol-4-carboxylic (50 mg, 0,36 mmol) và quinolin (0,046 ml, 0,39 mmol) trong DCM (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở hồi lưu trong thời gian 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng *tert*-butyl methyl ete, và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng về 12-14 bằng cách sử dụng NaOH (1M, trong nước). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, NH₄Cl (trong nước) và nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Bổ sung DCM vào phần cặn và cô hỗn hợp *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (107 mg).

Bước 2: 3-([(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-(4-Bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl)amino)-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit

Bổ sung DIPEA (124 μ l, 0,71 mmol) và TBTU (114 mg, 0,35 mmol) vào dung dịch axit 3-([(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl)amino)-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxylic thô (Ví dụ 41 Bước 1, 107 mg) trong DMF (3 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. NH₄Cl (30 mg, 0,57 mmol) được bổ

sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước), nước muối, NH₄Cl (bão hòa, trong nước), và nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (96 mg).

Bước 3: 3-({[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-{2-flo-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit

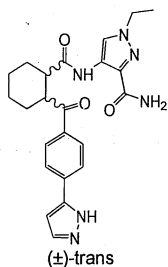
Bổ sung dung dịch của K₂CO₃ (117 mg, 0,85 mmol) trong nước đã khử khí (1 ml) vào dung dịch đã khử khí của 3-({[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-(4-bromo-2-flobenzoyl)xyclohexyl]-cacbonyl}amino)-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit (Ví dụ 41 Bước 2, 96 mg) và 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (83 mg, 0,30 mmol) trong dioxan (1 ml). Hút chân không dung dịch này và sục bằng nitơ (g). Bổ sung Pd(dtbpf)Cl₂ (3 mg, 4 μmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4: 3-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl]amino]-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit

Bổ sung từng giọt dung dịch của HCl (4M trong dioxan, 2,5 ml, 10,0 mmol) trong nước (2,5 ml) vào hỗn hợp phản ứng của 3-({[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-{2-flo-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexyl]cacbonyl}amino)-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit (Ví dụ 41 Bước 3 ở trên) và khuấy nó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước kết hợp bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10μm, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-45% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động. Thu gom các phân đoạn chứa hợp chất, làm bay hơi và phân chia giữa EtOAc và nước. Làm khô pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,5 mg, 1%).

MS *m/z* 440,2 [M+H]⁺

Ví dụ 42: 1-Etyl-4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl]cacbonyl]amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit

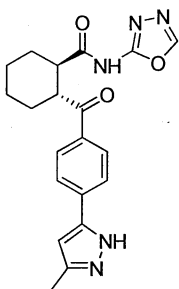


Bổ sung dung dịch của K_2CO_3 (147 mg, 1,06 mmol) trong nước đã khử khí (1,5 ml) vào hỗn hợp của 4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl]amino)-1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxamit (Hợp chất trung gian 98, 119 mg, 0,27 mmol), axit 1*H*-pyrazol-5-ylboronic (45 mg, 0,40 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (22 mg, 0,03 mmol) trong dioxan đã khử khí (1,5 ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và NaCl (bão hòa, trong nước) và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Xbridge Prep C18 (5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm $H_2O/MeCN/NH_3$ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39 mg, 34%).

1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 1,13 – 1,25 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,43 (t, 1H), 1,51 (t, 2H), 1,79 (dd, 2H), 2,00 (dd, 2H), 2,82 – 2,91 (m, 1H), 3,73 (t, 1H), 4,08 (q, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 – 8,11 (m, 6H), 9,77 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

MS m/z 433,2 $[M-H]^-$

Ví dụ 43: (1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bước 1: (1R,2R)-2-(4-Bromobenzoyl)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung LiOH (213 mg, 8,89 mmol) vào dung dịch etyl 5-({[(1R,2R)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexyl]cacbonyl}amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 99, 1 g, 2,22 mmol) trong MeOH (15 ml) và nước (15 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong nước (50 ml) và điều chỉnh độ pH của dung dịch về 1-2 bằng cách sử dụng HCl (1M, trong nước). Chiết pha nước ba lần bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *in chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (1 g).

MS *m/z* 378 [M+H]⁺

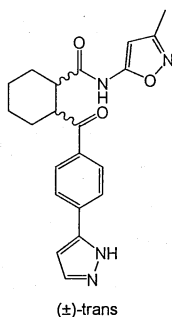
Bước 2: (1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung axit (3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (666 mg, 5,29 mmol), K₂CO₃ (730 mg, 5,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (432 mg, 0,53 mmol) và nước (1 ml) vào dung dịch (1R,2R)-2-(4-bromobenzoyl)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 43 Bước 1, 1 g, 2,64 mmol) trong dioxan (10 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ dưới khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng nước và chiết pha nước kết hợp bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên Cột XBridge Shield C18 OBD (5µm, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-85% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/ HCO₂H (100/0,1) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (84 mg, 8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,03-1,57 (m, 4H), 1,69-1,87 (m, 2H), 1,90-2,13 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 3,72 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,92 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 12,76 (s, 1H).

MS *m/z* 380 [M+H]⁺

Ví dụ 44: (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1: (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-Bromobenzoyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 383 μ l, 0,64 mmol) vào hỗn hợp của (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic axit (100 mg, 0,32 mmol), 3-metyl-1,2-oxazol-5-amin (63,1 mg, 0,64 mmol), và Et₃N (134 μ l, 0,96 mmol) trong EtOAc (3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (95 mg, 76%).

MS m/z 391,2 [M-H]⁻

Bước 2: (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

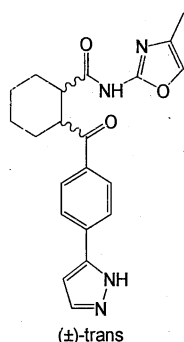
Bổ sung dung dịch của K₃PO₄ (155 mg, 0,73 mmol) trong nước (0,6 ml) vào hỗn hợp của (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)-N-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 44 Bước 1, 95 mg, 0,24 mmol), axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (27 mg, 0,24 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (20 mg, 0,02 mmol) trong hỗn hợp của DME (1,8 ml) và EtOH (0,6 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (27 mg, 0,24 mmol) và Pd(dppf)Cl₂*DCM (20 mg, 0,02 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 OBD (5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 10-60% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/NH₃ (100/0,2, pH10) làm pha động và sau đó bằng HPLC điều chế trên cột Sunfire Prep C18

(5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm HCO₂H/H₂O (0,1M) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 11%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 1,11 – 1,21 (m, 1H), 1,32 (d, 1H), 1,39 – 1,5 (m, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,77 (d, 1H), 1,85 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 2,11 (s, 4H), 2,82 – 2,97 (m, 1H), 3,66 – 3,85 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 8,04 (d, 5H), 11,64 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

MS m/z 379,2 [M+H]⁺

Ví dụ 45: (1R,2R và 1S,2S)-N-(4-Metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1: (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-Bromobenzoyl)-N-(4-metyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung DIPEA (336 μ l, 1,93 mmol), và TBTU (371 mg, 1,16 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (300 mg, 0,96 mmol) và 4-metyl-1,3-oxazol-2-amin (113 mg, 1,16 mmol) trong DCM (5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng Na₂CO₃ (1M, trong nước) và các pha được tách riêng. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (40% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (85 mg, 23%).

Bước 2: (1R,2R và 1S,2S)-N-(4-Metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

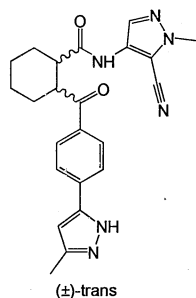
Bổ sung K₂CO₃ (113 mg, 0,82 mmol) hòa tan trong nước (1 ml) vào hỗn hợp của (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)-N-(4-metyl-1,3-oxazol-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 45 Bước 1, 80 mg, 0,20 mmol), axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (46 mg, 0,41 mmol) và

Pd(dppf)Cl₂*DCM (13,2 mg, 0,02 mmol) trong dioxan (2 ml). Hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ (g), và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và NaHCO₃ (bão hòa, trong nước). Lọc pha hữu cơ bằng cách sử dụng thiết bị tách pha, cô *trong chân không*, và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (80% EtOAc trong heptan). Thu gom các phân đoạn chứa sản phẩm, làm bay hơi và tán nhỏ với Et₂O. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh (80% EtOAc trong heptan) và kết hợp các phân đoạn chứa sản phẩm và làm bay hơi đến khô và cuối cùng là tán nhỏ với Et₂O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, 28%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 28°C) δ 1,15 – 1,38 (m, 2H), 1,38 – 1,57 (m, 1H), 1,77 – 1,94 (m, 3H), 2,07 (d, 5H), 2,92 (d, 1H), 3,69 – 3,87 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,02 (d, 2H).

MS *m/z* 377,2 [M-H]⁻

Ví dụ 46: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1: (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxamit

Bổ sung Pd(dtbpf)Cl₂ (6,97 mg, 10,84 μmol) và dung dịch K₂CO₃ (150 mg, 1,08 mmol) trong nước (1,5 ml) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(5-xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 43, 150 mg, 0,36 mmol) và 3-metyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (Hợp chất trung gian 3, 106 mg, 0,36 mmol) trong dioxan (2 ml) và hút chân không hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ (g) ba lần, và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ hai lần bằng NaCl (bão hòa, trong nước). Chiết pha nước kết hợp hai lần

bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (180 mg).

MS m/z 499,3 $[M-H]^-$

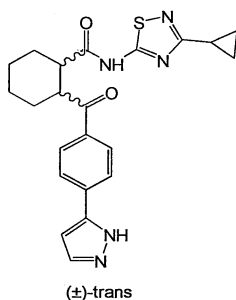
Bước 2: (1R,2R và 1S,2S)-N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung dung dịch của HCl (4M trong dioxan, 0,5 ml) trong nước (0,5 ml) vào dung dịch (1R,2R và 1S,2S)-N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-{4-[3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoyl}xyclohexancarboxamit (ví dụ 45 Bước 1, 180 mg) trong dioxan (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Waters Sunfire C18 OBD (5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm HCO₂H/H₂O (0,1M, pH3) và sau đó bằng HPLC điều chế trên cột XBridge C18 (10 μ m, 250x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 20-60% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 19%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,09 – 1,23 (m, 1H), 1,33 (t, 1H), 1,4 – 1,57 (m, 2H), 1,76 (d, 1H), 1,84 (d, 1H), 1,98 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,86 – 2,94 (m, 1H), 3,69 – 3,78 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 10,51 (s, 1H), 12,7 (s, 1H).

MS m/z 417,1 $[M+H]^+$

Ví dụ 47: (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



Bước 1: (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-Bromobenzoyl)-N-(3-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)xyclohexancarboxamit

Bổ sung T3P (50% trong EtOAc, 383 μ l, 0,64 mmol) vào hỗn hợp của axit (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)xyclohexancarboxylic (100 mg, 0,32 mmol), 3-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-amin (91 mg, 0,64 mmol), và Et₃N (134 μ l, 0,96 mmol) trong EtOAc (3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa, trong nước) và nước muối, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục phụ (151 mg).

MS m/z 434,2 [M+H]⁺

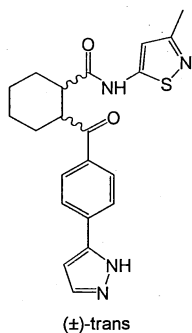
Bước 2: (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

Bổ sung dung dịch của K₃PO₄ (204 mg, 0,96 mmol) trong nước (0,9 ml) vào hỗn hợp (1R,2R và 1S,2S)-2-(4-bromobenzoyl)-N-(3-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 47 Bước 1, 139 mg, 0,32 mmol), axit 1H-pyrazol-5-ylboronic (36 mg, 0,32 mmol), và Pd(dppf)Cl₂*DCM (26 mg, 0,03 mmol) trong hỗn hợp của DME (2,4 ml) và EtOH (0,8 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột Xbridge Prep OBD C18 (5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H₂O/NH₃ (100/0,2, pH10) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 26%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 0,85 – 1,05 (m, 4H), 1,09 – 1,24 (m, 1H), 1,32 (d, 1H), 1,39 – 1,51 (m, 1H), 1,81 (dd, 2H), 1,96 – 2,21 (m, 3H), 2,95 – 3,09 (m, 1H), 3,72 – 3,87 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 – 8,14 (m, 4H), 13,10 (s, 2H).

MS m/z 422,2 [M+H]⁺

Ví dụ 48: (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit

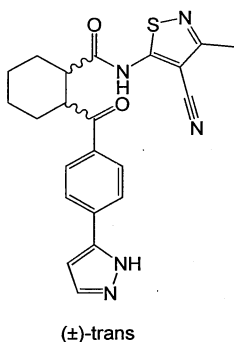


Bổ sung dung dịch của K_3PO_4 (38 mg, 0,18 mmol) trong nước (0,2 ml) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)xyclohexancarboxamit (Hợp chất trung gian 100, 24 mg, 0,06 mmol), axit 1*H*-pyrazol-5-ylboronic (7 mg, 0,06 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mg, 5,89 μ mol) trong hỗn hợp của DME (0,6 ml) và EtOH (0,2 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và chiết pha hữu cơ bằng nước, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge Prep C18 OBD (5 μ m, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H_2O/NH_3 (100/0,2, pH10) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 35%).

1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 1,1 – 1,3 (m, 1H), 1,3 – 1,44 (m, 1H), 1,44 – 1,64 (m, 2H), 1,78 (d, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,97 – 2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,84 – 3,04 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,73 – 8,15 (m, 5H), 11,96 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

MS m/z 395,2 $[M+H]^+$

Ví dụ 49: (1*R*,2*R* và 1*S*,1*S*)-*N*-(4-Xyano-3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit



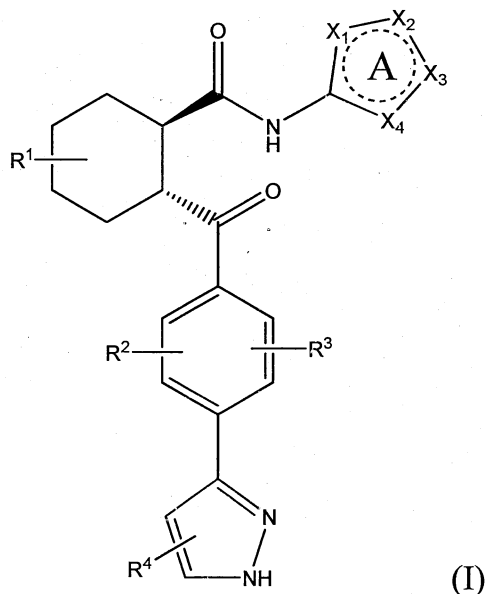
Bổ sung dung dịch của K_3PO_4 (74 mg, 0,35 mmol) trong nước (0,3 ml) vào hỗn hợp của (1*R*,2*R* và 1*S*,1*S*)-2-(4-bromobenzoyl)-*N*-(4-cyano-3-methyl-1,2-thiazol-5-yl)cyclohexancarboxamid (Hợp chất trung gian 101, 51 mg, 0,12 mmol), axit 1*H*-pyrazol-5-ylboronic (13 mg, 0,12 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (10 mg, 0,01 mmol) trong hỗn hợp của DME (1 ml) và EtOH (0,3 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế trên cột XBridge Prep C18 OBD (5μm, 150x19 ID mm) bằng cách sử dụng gradien của 5-95% MeCN trong hệ chất đệm H_2O/NH_3 (100/0,2, pH10) làm pha động để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, 29%).

1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 1,15 – 1,24 (m, 1H), 1,28 – 1,39 (m, 1H), 1,46 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,87 (d, 1H), 2,05 (s, 1H), 2,12 (d, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,76 – 8,2 (m, 5H), 12,83 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

MS m/z 420,1 $[M]^+$

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

R^1 là H, C_1 - C_3 alkyl, halo, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl hoặc C_1 - C_3 haloalkoxy;

mỗi R^2 và R^3 độc lập là H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, -CN hoặc halo;

R^4 là H, - CH_3 , - CH_2F , - CHF_2 , - CF_3 hoặc halo;

Vòng A chứa 2 liên kết đôi;

mỗi X_1 , X_2 , X_3 và X_4 của vòng A độc lập là CR^5 , CH, O, S, NR^6 hoặc N; trong đó ít nhất một trong số X_1 , X_2 , X_3 và X_4 trong vòng A là NR^6 ;

mỗi R^5 tùy ý và độc lập là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, - $S(O)_pR^7$, -CN, -CONR'R'', hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

mỗi p độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

R^6 là H, - CH_3 hoặc - CH_2CH_3 ;

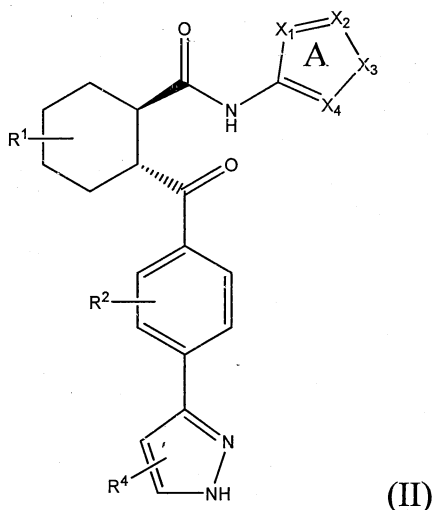
hoặc trong đó khi X_4 là CR^5 và X_3 là NR^6 , thì R^5 và R^6 có thể cùng nhau tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với vòng A, mà heteroxyclyl có thể tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; heteroxyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc - $S(O)_2$ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó; và có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có - CH_3 và halo;

R^7 là - CH_3 hoặc -NR'R''; và

mỗi R' và R'' độc lập là -H hoặc -CH₃;

với điều kiện là tổng số phần tử thế trên vòng A bằng 0, 1 hoặc 2; và với điều kiện nữa là khi R⁵ và R⁶ không được kết hợp để tạo thành vòng heteroxyclyl được ngưng tụ với vòng A, mà tổng số phần tử thế R⁵ và R⁶ mà là alkyl và/hoặc haloalkyl bằng 0 hoặc 1.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R⁴ là -H hoặc -CH₃.
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó mỗi R² và R³ độc lập là -F hoặc -H.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R¹ là -H.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

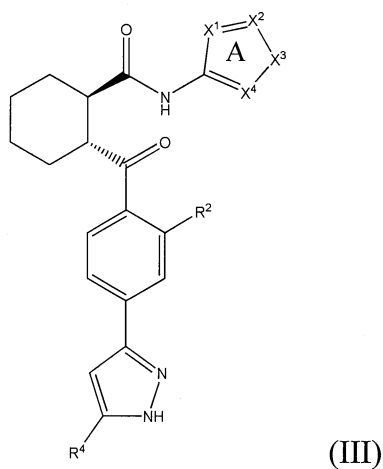
mỗi X₁, X₂ và X₄ của vòng A độc lập là CR⁵, CH, hoặc N; trong đó ít nhất một trong số X₁, X₂ và X₄ trong vòng A là N; và

X₃ là O, S hoặc NR⁶;

hoặc trong đó khi X₄ là CR⁵ và X₃ là NR⁶, thì R⁵ và R⁶ có thể cùng nhau tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với vòng A, mà heteroxyclyl có thể tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; heteroxyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc -S(O)₂ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó; và có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có -CH₃ và halo;

và R^1 , R^2 , R^4 , R^5 và R^6 như được xác định trong điểm 1.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó X^1 là CH hoặc CR^5 , trong đó R^5 như được xác định trong điểm 1.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó X^4 là CR^5 trong đó R^5 như được xác định trong điểm 1.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó vòng A là pyrazol, triazol, oxazol, thiazol, oxadiazol hoặc thiadiazol được thể tùy ý và độc lập.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này có công thức (III):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

X^1 là CH hoặc CR^5 ;

X^2 là N;

X^3 là O, S, hoặc NR^6 ;

X^4 là CH hoặc CR^5 ;

R^2 là -H hoặc -F;

R^5 là $-S(O)_2NR'R''$, $-SO_2CH_3$; $-C(O)NR'R''$, $-CN$, C_1 - C_2 alkoxy, C_1 - C_2 haloalkoxy hoặc C_1 - C_2 haloalkyl;

R^6 là H, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$;

mỗi R' và R'' độc lập là -H hoặc $-CH_3$;

hoặc trong đó khi X_4 là CR^5 và X_3 là NR^6 , thì R^5 và R^6 có thể cùng nhau tạo thành vòng heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với vòng A, mà heteroxyclyl có thể tùy ý

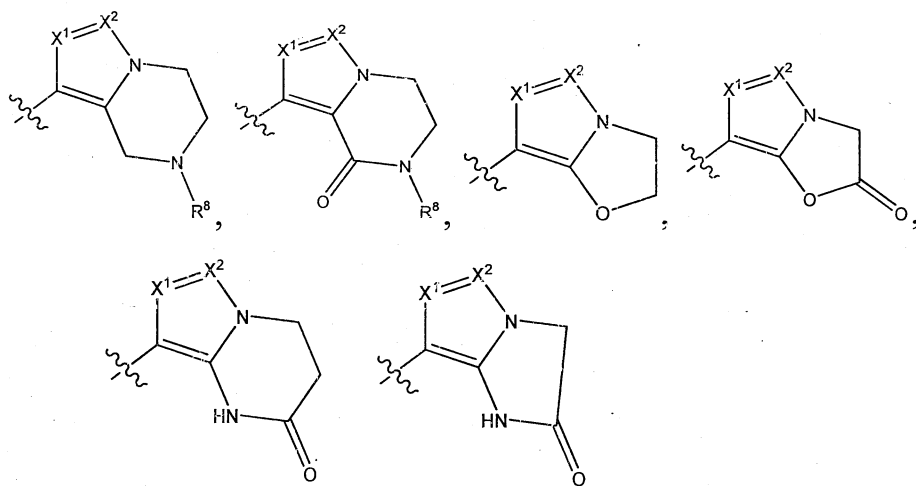
chứa nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; heterocyclyl đã ngưng tụ này có thể còn chứa cacbonyl hoặc $-S(O)_2$ ở liền kề nguyên tử khác loại ở trong đó; và có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có $-CH_3$ và halo;

và

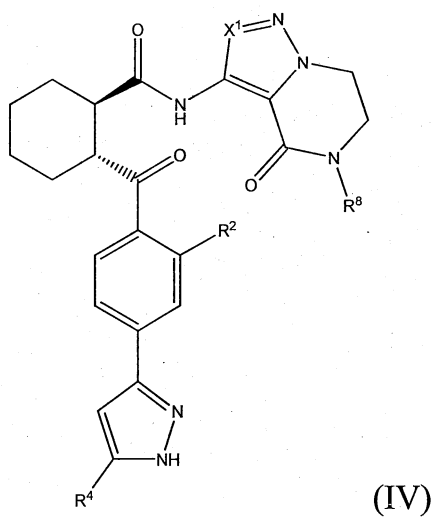
R^4 như được xác định trong điểm 1.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó một trong số X^1 là CH, X^2 là N và X^3 là NR^6 và R^6 như được xác định trong điểm 9.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 9 và 10, trong đó X^4 là CR^5 và X^3 là NR^6 và các phần tử thế R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng heterocyclyl có 5-6 cạnh được ngưng tụ với vòng A, để tạo thành vòng hai vòng cùng với vòng A được chọn từ:



12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH hoặc CR^5 ;

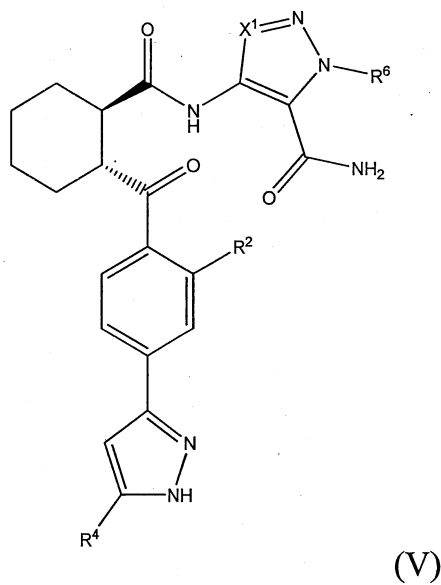
R^5 , nếu có mặt, là $-CH_3$;

R^2 là $-H$ hoặc $-F$;

R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$; và

R^8 là $-H$ hoặc CH_3 .

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (V):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH hoặc CR^5 ;

R^2 là $-H$ hoặc $-F$;

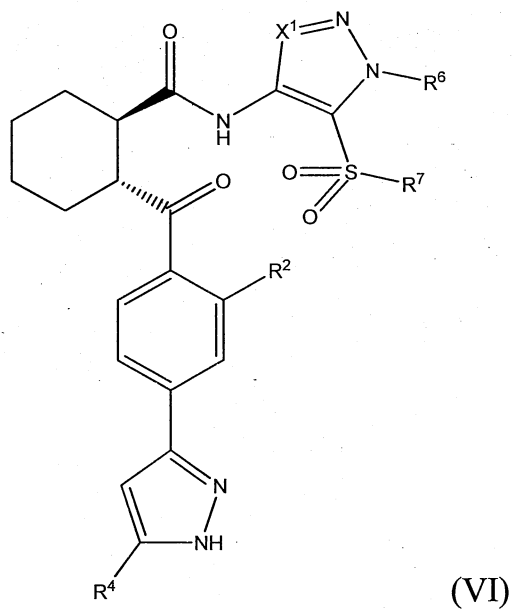
R^4 là $-H$ hoặc $-CH_3$;

R^5 , nếu có mặt, là $-\text{CH}_3$; và

R^6 là $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$;

với điều kiện là R^5 và R^6 không cùng đồng thời là $-\text{CH}_3$.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VI):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH hoặc CR^5 ;

R^2 là $-\text{H}$ hoặc $-\text{F}$;

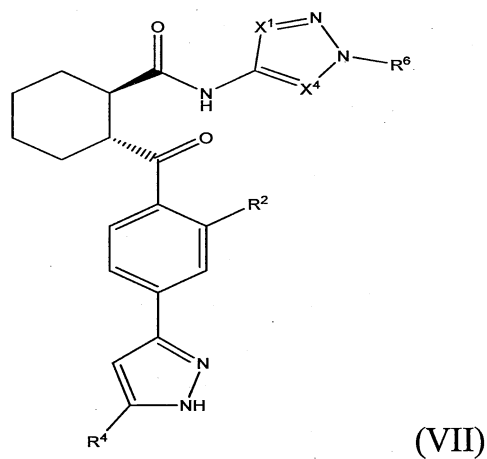
R^4 là $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$;

R^5 , nếu có mặt, là $-\text{CH}_3$; và

R^6 là $-\text{H}$ hoặc $-\text{CH}_3$;

với điều kiện là R^5 và R^6 không cùng đồng thời là $-\text{CH}_3$.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VII):



hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

một trong số X^1 và X^4 là CH, và nhóm kia là CR^5 ;

R^2 là -H hoặc -F;

R^4 là -H hoặc -CH₃;

R^5 là -CH₃ hoặc C₁-haloalkyl; và

R^6 là -H hoặc -CH₃;

với điều kiện là tổng số phần tử thế R^5 và R^6 trong vòng A mà là alkyl bằng 0 hoặc 1.

16. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

Trans(+) hoặc Trans(-) 1-Metyl-4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit;

1-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamit;

1-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamit;

1-Metyl-4-[(1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit;

Trans(-) (1S,2S hoặc 1R,2R)-N-(3-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(+) (1R,2R hoặc 1S,2S)-N-(3-Xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1H-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit;

(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit;

((1R,2R)-N-[1-Metyl-5-(metylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1R,2R)-N-[3-(Diflometoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1-metyl-3-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(2,3-Dihydropyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol-7-yl)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(-) (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(3-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-Metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-*N*-(1-metyl-5-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)xyclohexancarboxamit;

Trans (+/-) (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Metoxi-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(5-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(5-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(-) (1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(+) (1*S*,2*S* hoặc 1*R*,2*R*)-*N*-(5-Xyano-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

1-Etyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

Trans(±)-*N*,1-Dimetyl-4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

N,1-Dimetyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexyl]-cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

5-Metyl-4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-3-carboxamit;

4-[(1*R*,2*R*)-2-[4-(1*H*-Pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-[1-Metyl-5-(metylsulfamoyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-Metyl-3-sulfamoyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Dimetylsulfamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(2-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(5-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

(1*R*,2*R*)-*N*-(2-Metyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit; và

(1*R*,2*R*)-*N*-[5-(Diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2-[4-(1*H*-pyrazol-3-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(±)-4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-clo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

Trans(±)-4-[(1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-2-[2-clo-4-(3-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]-xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

Trans(±)- (1*R*,2*R* và 1*S*,2*S*)-*N*-(5-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

4-[(1*R*,2*R* hoặc 1*S*,2*S*)-2-[2-flo-4-(1*H*-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-cacbonyl)amino]-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit;

4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-
cacbonyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit;

4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-
xyclohexyl}cacbonyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit;

4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-
cacbonyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit;

4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-
cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-5-carboxamit;

(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(4-oxo-4,5,6,7-
tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit;

4-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-
cacbonyl)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamit;

3-[(1R,2R hoặc 1S,2S)-2-[2-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}cacbonyl)-
amino]-5-metyl-1,2-oxazol-4-carboxamit;

Trans(±)-1-etyl-4-[(1R,2R và 1S,2S)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexyl}-
cacbonyl)amino]-1H-pyrazol-3-carboxamit;

(1R,2R)-2-[4-(3-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(1,3,4-oxadiazol-2-
yl)xyclohexancarboxamit;

Trans(±)- (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-oxazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-
yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(±)- (1R,2R và 1S,2S)-N-(4-Metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-
yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(±)- (1R,2R và 1S,2S)-N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(3-metyl-1H-
pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans(±)- (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-xyclopropyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-2-[4-(1H-
pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

Trans($\pm$)- (1R,2R và 1S,2S)-N-(3-Metyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit; và

Trans($\pm$)- (1R,2R và 1S,1S)-N-(4-Xyano-3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-[4-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]xyclohexancarboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R)-2-[4-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-N-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)xyclohexancarboxamit; hoặc muối được dụng của nó.

18. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó như nêu trong điểm 1 và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.