(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) **1-0031197**

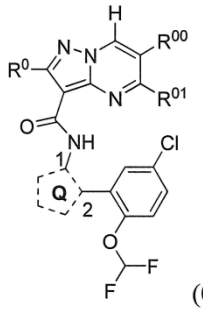
(51)[7] **C07D 487/04**; A61P 29/00; A61K 31/519; A61P 11/06

(13) **B**

(21) 1-2016-04537 (22) 22/05/2015
(86) PCT/EP2015/061350 22/05/2015 (87) WO 2015/177326 26/11/2015
(30) 62/002,547 23/05/2014 US; 62/101,234 08/01/2015 US; 62/130,098 09/03/2015 US; PCT/CN2015/077176 22/04/2015 CN
(45) 25/02/2022 407 (43) 25/07/2017 352A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) ZAK, Mark Edward (US); RAY, Nicholas Charles (GB); GOODACRE, Simon Charles (GB); MENDONCA, Rohan (US); KELLAR, Terry (US); CHENG, Yun-Xing (CA); LI, Wei (CN); YUEN, Po-wai (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 5-CLO-2-DIFLOMETOXYPHENYL PYRAZOLOPYRIMIDIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA (JAK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin công thức (00A):



(00A)

và dược phẩm chứa nó để dùng làm các chất ức chế Janus kinaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin, và các hợp chất có công thức phụ của chúng, làm các chất ức chế janus kinaza (JAK), như JAK1, cũng như các chế phẩm chứa các hợp chất này, và các hợp chất và các chế phẩm này dùng để bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chẩn đoán hoặc điều trị các bệnh nhân mắc tình trạng bệnh đáp ứng việc ức chế JAK kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Con đường xytokin điều chỉnh rất nhiều chức năng sinh học, bao gồm các chức năng liên quan đến tình trạng viêm và miễn dịch. Các Janus kinaza (JAK), bao gồm JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2, là các protein kinaza bào tương mà gắn với các thụ thể xytokin typ I và typ II và điều hòa quá trình tải nạp tín hiệu xytokin. Sự gắn kết xytokin với các thụ thể cognat làm hoạt hóa các JAK gắn với thụ thể và việc hoạt hóa này dẫn đến quá trình phosphoryl hóa tyrosin qua trung gian JAK của chất tải nạp tín hiệu và tác nhân hoạt hóa các protein phiên mã (STAT) và cuối cùng, quá trình hoạt hóa phiên mã của các bộ gen đặc hiệu (Schindler et al., 2007, J. Biol. Chem. 282: 20059-63). JAK1, JAK2 và TYK2 có phổ biểu hiện gen rộng, trong khi sự biểu hiện JAK3 bị giới hạn ở các bạch cầu. Các thụ thể xytokin thường có chức năng như các dị dime, và do vậy, nhiều loại JAK kinaza thường gắn với các phức thụ thể xytokin. Các JAK đặc hiệu thường gắn với các phức thụ thể xytokin khác nhau đã được xác định trong một số trường hợp thông qua các nghiên cứu gen và được chứng thực bởi bằng chứng thử nghiệm. Những lợi ích trị liệu ví dụ khi ức chế enzym JAK được thảo luận, ví dụ, trong đơn quốc tế số WO 2013/014567.

JAK1 ban đầu được xác định trong thử nghiệm sàng lọc các kinaza mới (Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607). Những nghiên cứu về gen và sinh hóa đã cho thấy rằng JAK1 có liên quan về mặt chức năng và sinh lý với interferon typ I (ví dụ, IFNalpha), interferon typ II (ví dụ, IFNgamma), và các phức thụ

thể xytokin IL-2 và IL-6 (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Các con chuột có JAK1 bị bất hoạt thường bị chết vào thời kỳ mang thai do thiếu quá trình tạo tín hiệu thụ thể LIF (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Đặc trưng của các mô thu được từ các con chuột có JAK1 bị bất hoạt đã chứng tỏ vai trò quyết định của kinaza này trong các con đường IFN, IL-10, IL-2/IL-4 và IL-6. Kháng thể đơn dòng được nhân hóa nhằm đích vào con đường IL-6 (Tocilizumab) đã được cộng đồng châu Âu phê chuẩn để điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp ở mức vừa phải đến nghiêm trọng (Scheinecker et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274).

Các tế bào CD4 T đóng vai trò quan trọng trong việc phát sinh bệnh hen thông qua việc sản xuất các xytokin TH2 trong phổi, bao gồm IL-4, IL-9 và IL-13 (Cohn et al., 2004, Annu. Rev. Immunol. 22:789-815). IL-4 và IL-13 gây cảm ứng làm tăng sản sinh dịch nhày, thu hút bạch cầu ưa eosin vào phổi, và làm tăng sản sinh IgE (Kasaian et al., 2008, Biochem. Pharmacol. 76(2): 147-155). IL-9 dẫn đến sự hoạt hóa tế bào mast, mà sẽ làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh hen (Kearley et al., 2011, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 183(7): 865-875). Chuỗi IL-4Rα hoạt hóa JAK1 và liên kết với IL-4 hoặc IL-13 khi lần lượt được kết hợp với chuỗi gamma thông thường hoặc chuỗi IL-13Rα1 (Pernis et al., 2002, J. Clin. Invest. 109(10):1279-1283). Chuỗi gamma thông thường này cũng có thể kết hợp với IL-9Rα để liên kết với IL-9, và IL-9Rα sẽ hoạt hóa JAK1 này (Demoulin et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16(9):4710-4716). Trong khi chuỗi gamma thông thường hoạt hóa JAK3, thì đã biết rằng JAK1 chiếm ưu thế hơn so với JAK3, và việc ức chế JAK1 sẽ là đủ để vô hoạt việc truyền tín hiệu thông qua chuỗi gamma thông thường bất kể hoạt tính JAK3 mạnh hay yếu (Haan et al., 2011, Chem. Biol. 18(3):314-323). Việc ức chế quá trình tạo tín hiệu IL-4, IL-13 và IL-9 bằng cách phong bế con đường tạo tín hiệu JAK/STAT có thể làm giảm các triệu chứng của bệnh hen trên các mô hình viêm phổi tiền lâm sàng (Mathew et al., 2001, J. Exp. Med. 193(9): 1087-1096; Kudlacz et. al., 2008, Eur. J. Pharmacol. 582(1-3): 154-161).

Các nghiên cứu hóa sinh và gen đã cho thấy mối liên hệ giữa JAK2 và chuỗi đơn (ví dụ, EPO), IL-3 và các họ thụ thể xytokin gamma interferon (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Phù hợp với kết quả nghiên cứu nêu trên, các con chuột có JAK2 bị bất hoạt thường bị chết do thiếu máu (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Sự đột biến gây hoạt hóa kinaza trong JAK2 (ví dụ, JAK2 V617F) thường đi kèm với các rối loạn tăng sinh tủy ở người.

JAK3 liên quan đặc biệt đến chuỗi thụ thể gamma xytokin thông thường, mà có mặt trong các phức thụ thể xytokin IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 và IL-21. JAK3 có vai trò quyết định đối với quá trình phát triển và tăng sinh của tế bào dạng bạch huyết việc JAK3 bị đột biến sẽ dẫn đến việc thiếu hụt miễn dịch phối hợp nghiêm trọng (SCID) (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Dựa vào vai trò của JAK3 trong việc điều hòa các lympho bào, JAK3 và các con đường qua trung gian JAK3 đã được nhắm đến cho các dấu hiệu thể hiện ức chế miễn dịch (ví dụ, thải bỏ mảnh ghép và viêm đa khớp dạng thấp) (Baslund et al., 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692; Changelian et al., 2003, Science 302: 875-878).

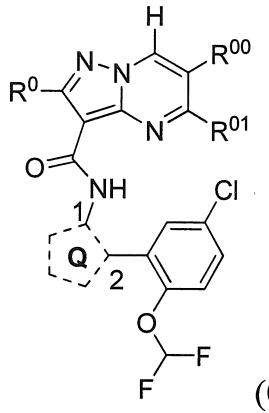
TYK2 gắn với các phức thụ thể xytokin interferon typ I (ví dụ, IFNalpha), và các phức thụ thể xytokin IL-6, IL-10, IL-12 và IL-23 (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697). Phù hợp với các kết quả nghiên cứu nêu trên, các tế bào sơ cấp thu được từ người thiếu hụt TYK2 thường thiếu quá trình truyền tín hiệu interferon typ I, IL-6, IL-10, IL-12 và IL-23. Kháng thể đơn dòng người hoàn toàn nhằm đích vào tiểu đơn vị p40 dùng chung của các xytokin IL-12 và IL-23 (Ustekinumab) gần đây đã được cộng đồng châu Âu phê chuẩn để điều trị bệnh vảy nến dạng mảng từ mức độ trung bình đến nghiêm trọng (Krueger et al., 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92; Reich et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:355-356). Ngoài ra, kháng thể nhắm đích các con đường IL-12 và IL-23 đã được thử nghiệm lâm sàng để điều trị bệnh Crohn (Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79).

Tuy nhiên, trong lĩnh vực này vẫn cần các liệu pháp bổ sung hoặc thay thế để điều trị các tình trạng bệnh qua trung gian JAK kinaza, như các tình trạng bệnh được mô tả ở trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

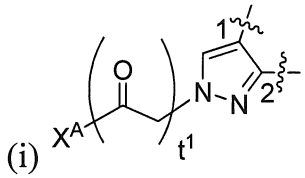
Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin có tác dụng ức chế một hoặc nhiều JAK kinaza.

Cụ thể, theo khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (00A):

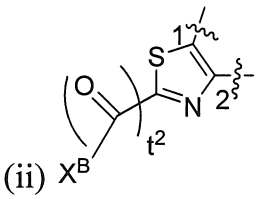


(00A)

và các chất đồng phân lập thể và các muối của nó, trong đó: R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):



(i)



(ii)

trong đó: mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1; X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, -NR^aR^b, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^A hoặc X^B độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1, trong đó Y^1 được chọn từ:

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng T^1, trong đó T^1 được chọn từ nhóm bao gồm OH, halo, CN, imino, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), C(O)OH, oxetan-3-ylmetyl, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NR^aR^b, -N(+)$R^aR^bR^c$ trong đó R^c là metyl, -C(O)NR^aR^b, -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và phenyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, và phenyl của T^1 tùy ý được thế bằng OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkyl, halo, CN, oxo, -(C_1-C_6 alkyl)CONR^aR^b, -NR^aR^b, phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH;

(b) heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, hoặc -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkylen)-CF_3, oxo, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b;

(c) N(+)$(AA)_3$, trong đó mỗi AA độc lập là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

(d) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, NR^aR^b, hoặc CN;

(e) CN, halo, hoặc oxo;

(f) -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng –(C_1-C_6 alkyl) hoặc -NR^aR^b, hoặc -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH, NR^aR^b, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl;

(g) OH, -O-phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc -NR^aR^b;

(h) phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(i) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, CN, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh;

(j) isoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng halo;

(k) -NR^aR^b, và

(l) –O-CH_2C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh;

trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ:

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, -$NR^{az}R^{bz}$, -C(O)$NR^{az}R^{bz}$, oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

trong đó mỗi R^{az} và R^{bz} độc lập được chọn từ

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, - oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

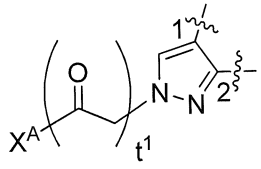
(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

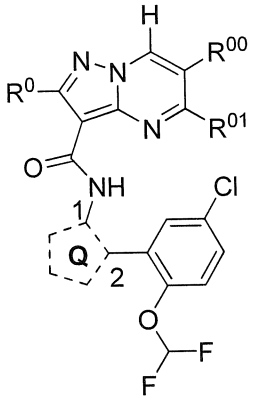
(o) -C(O)-phenyl,

với các điều kiện sau: khi mỗi R^0, R^{00}, và R^{01} là H và vòng Q là



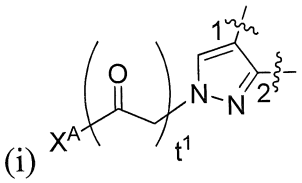
nếu t^1 bằng 0, thì X^A không phải là metyl, 2-metylpropan-2-ol, hoặc tetrahydropyranyl; và, theo một số phương án, nếu vòng Q là (i) và t^1 bằng 0, thì X^A không thể là $-NR^aR^b$.

Ngoài ra, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (00A), trong đó hợp chất này có công thức (0A):

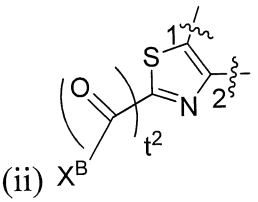


(0A)

và các chất đồng phân lập thể và các muối của nó, trong đó: R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):



(i)



(ii)

trong đó: mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1; X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, -NR^aR^b, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^A và X^B độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1, trong đó Y^1 được chọn từ:

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng T^1, trong đó T^1 được chọn từ nhóm bao gồm OH, halo, CN, imino, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), C(O)OH, oxetan-3-ylmetyl, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NR^aR^b, -N(+)$R^aR^bR^c$ trong đó R^c là metyl, -C(O)NR^aR^b, -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và phenyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl,

heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, và phenyl của T^1 tùy ý được thế bằng OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkyl, halo, CN, oxo, -NR^aR^b, phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH;

(b) heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, hoặc -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkylen)-CF_3, oxo, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b;

(c) N(+)$(AA)_3$, trong đó mỗi AA độc lập là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

(d) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(e) CN, halo, hoặc oxo;

(f) -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b, hoặc -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH, NRaRb, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

(g) OH, -O-phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc -NR^aR^b;

(h) phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(i) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(j) isoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng halo; và

(k) -NR^aR^b,

trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ:

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, -$NR^{az}R^{bz}$, -C(O)$NR^{az}R^{bz}$, oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

trong đó mỗi R^{az} và R^{bz} độc lập được chọn từ

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, - oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

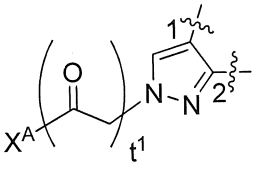
(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

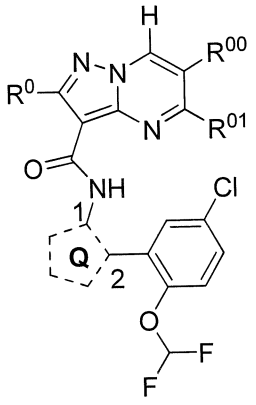
(o) -C(O)-phenyl,

với các điều kiện sau: khi mỗi R^0, R^{00}, và R^{01} là H và vòng Q là



nếu t^1 bằng 0, thì X^A không phải là metyl, 2-metylpropan-2-ol, hoặc tetrahydropyranyl; và, theo một số phương án, nếu vòng Q là (i) và t^1 bằng 0, thì X^A không thể là $-NR^aR^b$.

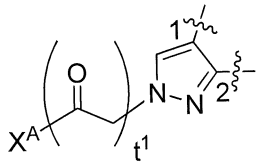
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (00A), trong đó hợp chất này có công thức (A):



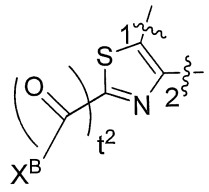
(A)

và các chất đồng phân lập thể và các muối của nó, trong đó: R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):

(i)



(ii)



trong đó: mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1; X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, -NR^aR^b, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^A và X^B độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1, trong đó Y^1 được chọn từ:

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng T^1, trong đó T^1 được chọn từ nhóm bao gồm OH, halo, CN, imino, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NR^aR^b, -N(+)$R^aR^bR^c$ trong đó R^c là metyl, -C(O)NR^aR^b, -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và phenyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và phenyl của T^1 tùy ý được thế bằng OH, C_1-C_6 alkyl, halo, CN, oxo, -NR^aR^b, phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH;

(b) heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, hoặc -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkylen)-CF_3, oxo, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b;

(c) N(+)$(AA)_3$, trong đó mỗi AA độc lập là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

(d) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(e) CN, halo, hoặc oxo;

(f) -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b,

(g) OH, -O-phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc -NR^aR^b;

(h) phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(i) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(j) isoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng halo; và

(k) -NR^aR^b,

trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ:

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, naphtylenyl, -$NR^{az}R^{bz}$, -$C(O)NR^{az}R^{bz}$, oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

trong đó mỗi R^{az} và R^{bz} độc lập được chọn từ

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, - oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

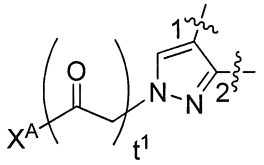
(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

với các điều kiện sau: khi mỗi R^0, R^{00}, và R^{01} là H và vòng Q là



nếu t^1 bằng 0, thì X^A không phải là metyl, 2-metylpropan-2-ol, hoặc tetrahydropyranyl; và, theo một số phương án, nếu vòng Q là (i) và t^1 bằng 0, thì X^A không thể là $-NR^aR^b$.

Đồng thời, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A) và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất, theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), trong trị liệu, như để điều trị bệnh viêm. Đồng thời, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), để bào chế thuốc để điều trị bệnh viêm. Đồng thời, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đáp ứng với sự ức chế hoạt tính Janus kinaza ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A).

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Các khía cạnh nêu trên và nhiều ưu điểm đi kèm sẽ trở nên rõ ràng hơn khi đọc phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây, và khi kết hợp với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 mô tả phân tích cặp phù hợp của một số hợp chất nhất định của sáng chế chứa OMe (**i**) hoặc $OCHF_2$ (**ii**) nhóm ở vị trí đã định.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

"Halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ F, Cl, Br hoặc I. Ngoài ra, các thuật ngữ như "haloalkyl," có nghĩa bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, trong đó gốc alkyl có thể được thế tùy ý. Trong một ví dụ, gốc alkyl có một đến tám nguyên tử cacbon (C_1-C_{18}). Trong các ví dụ khác, gốc alkyl có 0 đến 6 nguyên tử cacbon, 0 đến 5 nguyên tử cacbon, 0 đến 3 nguyên tử cacbon, 1 đến 12 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 8 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 5 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. C_0 alkyl dùng để chỉ liên kết. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptyl và 1-octyl. Theo một số phương án, các phần tử thế cho "các alkyl được thế tùy

ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, phenyl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một vị trí chưa no, nghĩa là, liên kết đôi cacbon-cacbon, trong đó gốc alkenyl có thể được thế tùy ý, và bao gồm các gốc có hướng "cis" và "trans", hoặc theo cách khác, các hướng "E" và "Z". Trong một ví dụ, gốc alkenyl có hai đến mười tám nguyên tử cacbon (C_2-C_{18}). Trong các ví dụ khác, gốc alkenyl có 2 đến 12, 2 đến 10, 2 đến 8, 2 đến 6 hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl hoặc vinyl (-$CH=CH_2$), prop-1-enyl (-$CH=CHCH_3$), prop-2-enyl (-$CH_2CH=CH_2$), 2-metylprop-1-enyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, buta-1,3-dienyl, 2-metylbuta-1,3-dien, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl và hexa-1,3-dienyl. Theo một số phương án, các phần tử thế cho "các alkenyl được thế tùy ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, phenyl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này.

Thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một vị trí chưa no, nghĩa là, liên kết ba cacbon-cacbon, trong đó gốc alkynyl này có thể được thế tùy ý. Trong một ví dụ, gốc alkynyl này có hai đến mười tám nguyên tử cacbon (C_2-C_{18}). Trong các ví dụ khác, gốc alkynyl này có 2 đến 12, 2 đến 10, 2 đến 8, 2 đến 6 hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl (-C≡CH), prop-1-ynyl (-C≡CCH_3), prop-2-ynyl (propargyl, -CH_2C≡CH), but-1-ynyl, but-2-ynyl và but-3-ynyl. Theo một số phương

án, các phần tử thế cho "các alkynyl được thế tùy ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, phenyl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này.

"Alkylen" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no có hai tâm của gốc hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi các nguyên tử cacbon giống nhau hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc. Trong một ví dụ, nhóm alkylen hóa trị hai có một đến tám nguyên tử cacbon (C_1-C_{18}). Trong các ví dụ khác, nhóm alkylen hóa trị hai có 0 đến 6 nguyên tử cacbon, 0 đến 5 nguyên tử cacbon, 0 đến 3 nguyên tử cacbon, 1 đến 12 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 8 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 5 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Nhóm C_0 alkylen dùng để chỉ liên kết. Các nhóm alkylen ví dụ bao gồm metylen (-CH_2-), 1,1-etyl (-$CH(CH_3)$-), (1,2-etyl (-CH_2CH_2-), 1,1-propyl (-$CH(CH_2CH_3)$-), 2,2-propyl (-$C(CH_3)_2$-), 1,2-propyl (-$CH(CH_3)CH_2$-), 1,3-propyl (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,1-dimetyleth-1,2-yl (-$C(CH_3)_2CH_2$-), 1,4-butyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroalkyl" dùng để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa một số nguyên tử cacbon đã nêu, hoặc, nếu không được nêu, cho đến 18 nguyên tử cacbon, và từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, Si và S, và trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxi hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, nguyên tử khác loại này được chọn từ O, N và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxi hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. (Các) nguyên tử khác loại này có thể được đặt ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heteroalkyl, kể cả vị trí mà ở vị trí đó nhóm alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử (ví dụ, -O-CH_2-CH_3). Các ví dụ bao gồm -CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-NH-CH_3, -CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3, -CH_2-S-CH_2-CH_3, -S(O)-CH_3, -CH_2-CH_2-$S(O)_2$-

CH_3, $-Si(CH_3)_3$ và $-CH_2-CH=N-OCH_3$. Cho đến hai nguyên tử khác loại có thể là liên tục, như, ví dụ, $-CH_2-NH-OCH_3$ và $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Các nhóm heteroalkyl có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, các phần tử thế cho "các heteroalkyl được thế tùy ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, phenyl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này.

"Amino" có nghĩa là các amin bậc một (nghĩa là, $-NH_2$), bậc hai (nghĩa là, –NRH), bậc ba (nghĩa là, –NRR) và bậc bốn (nghĩa là, -N(+)RRR), mà được thế tùy ý, trong đó mỗi R là giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroxyclyl, trong đó các nhóm alkyl, xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl là như được xác định ở đây. Các amin bậc hai và bậc ba là alkylamin, dialkylamin, arylamin, diarylamin, aralkylamin và diaralkylamin, trong đó các phần alkyl và aryl này có thể được thế tùy ý. Các amin bậc hai và bậc ba là metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, phenylamin, benzylamin, dimetylamin, dietylamin, dipropylamin và diisopropylamin. Theo một số phương án, các nhóm R của amin bậc bốn, mỗi nhóm độc lập là các nhóm alkyl được thế tùy ý.

"Aryl" dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm, được dung hợp hoặc không được dung hợp với một hoặc nhiều nhóm, có một số nguyên tử cacbon đã định, hoặc nếu số lượng nguyên tử cacbon không được chỉ, cho đến 14 nguyên tử cacbon. Một ví dụ bao gồm các nhóm aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Một ví dụ khác nữa bao gồm các nhóm aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl, biphenyl, phenanthrenyl, naphtaxenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, 1H-indenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, và nhóm tương tự (xem, ví dụ, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13^{th} ed. Bảng 7-2 [1985]). Aryl cụ thể là phenyl. Phenyl được thế hoặc aryl được thế có nghĩa là nhóm phenyl hoặc nhóm aryl được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm phần tử thế, ví dụ, 1-2, 1-3 hoặc 1-4 phần tử thế, như được chọn từ các nhóm được nêu cụ thể ở đây (xem định nghĩa "tùy ý được thế"), như F, Cl,

Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, phenyl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này. Các ví dụ về thuật ngữ "phenyl được thế" bao gồm nhóm mono- hoặc di(halo)phenyl như 2-clophenyl, 2-bromophenyl, 4-clophenyl, 2,6-diclophenyl, 2,5-diclophenyl, 3,4-diclophenyl, 3-clophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 3,4-dibromophenyl, 3-clo-4-flophenyl, 2-flophenyl, 2,4-diflophenyl và nhóm tương tự; nhóm mono- hoặc di(hydroxy)phenyl như 4-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 2,4-dihydroxyphenyl, các dẫn xuất hydroxy được bảo vệ của nó và nhóm tương tự; nhóm nitrophenyl như 3- hoặc 4-nitrophenyl; nhóm xyanophenyl, ví dụ, 4-xyanophenyl; nhóm mono- hoặc di(alkyl)phenyl như 4-metylphenyl, 2,4-dimetylphenyl, 2-metylphenyl, 4-(isopropyl)phenyl, 4-etylphenyl, 3-(n-propyl)phenyl và nhóm tương tự; nhóm mono hoặc di(alkoxy)phenyl, ví dụ, 3,4-dimetoxyphenyl, 3-metoxy-4-benzyloxyphenyl, 3-etoxyphenyl, 4-(isopropoxy)phenyl, 4-(t-butoxy)phenyl, 3-etoxy-4-metoxyphenyl và nhóm tương tự; 3- hoặc 4- triflometylphenyl; nhóm mono- hoặc dicarboxyphenyl hoặc (carboxy được bảo vệ)phenyl như 4-carboxyphenyl, mono- hoặc di(hydroxymetyl)phenyl hoặc (hydroxy được bảo vệmetyl)phenyl như 3-(hydroxy được bảo vệmetyl)phenyl hoặc 3,4-di(hydroxymetyl)phenyl; mono- hoặc di(aminometyl)phenyl hoặc (aminometyl được bảo vệ)phenyl như 2-(aminometyl)phenyl hoặc 2,4-(aminometyl được bảo vệ)phenyl; hoặc mono- hoặc di(N-(metylsulfonylamino))phenyl như 3-(N-metylsulfonylamino))phenyl. Ngoài ra, thuật ngữ "phenyl được thế" là các nhóm diphenyl được thế nếu phần tử thế này là khác nhau, ví dụ, 3-metyl-4-hydroxyphenyl, 3-clo-4-hydroxyphenyl, 2-metoxy-4-bromophenyl, 4-etyl-2-hydroxyphenyl, 3-hydroxy-4-nitrophenyl, 2-hydroxy-4-clophenyl, 2-clo-5-diflometoxy và nhóm tương tự, cũng như các nhóm triphenyl được thế nếu phần tử thế này là khác nhau, ví dụ các nhóm 3-metoxy-4-benzyloxy-6-metyl sulfonylamino, 3-metoxy-4-benzyloxy-6-phenyl sulfonylamino, và tetraphenyl được thế nếu phần tử thế này là khác nhau như 3-metoxy-4-benzyloxy-5-metyl-6-phenyl

sulfonylamino. Theo một số phương án, phần tử thế của aryl, như phenyl, bao gồm amit. Ví dụ, phần tử thế aryl (ví dụ, phenyl) có thể là -$(CH_2)_{0-4}$CONR'R", trong đó mỗi R' và R" độc lập đề cập đến các nhóm bao gồm, ví dụ, hydro; C_1-C_6 alkyl không được thế; C_1-C_6 alkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_1-C_6 heteroalkyl không được thế; C_1-C_6 heteroalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_6-C_{10} aryl không được thế; C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R"; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); và heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; hoặc R' và R" có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng N, O hoặc S và trong đó vòng này tùy ý được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R".

"Xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm vòng hydrocacbon no hoặc không no một phần, không thơm, trong đó nhóm xycloalkyl có thể được thế tùy ý một cách độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả ở đây. Trong một ví dụ, nhóm xycloalkyl có 3 đến 12 nguyên tử cacbon (C_3-C_{12}). Trong các ví dụ khác, xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon, 3 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Trong các ví dụ khác, nhóm xycloalkyl, là một vòng, có 3 đến 8, 3 đến 6 hoặc 5 đến 6 nguyên tử cacbon. Trong một ví dụ khác nữa, nhóm xycloalkyl, là hai vòng, có 7 đến 12 nguyên tử cacbon. Trong một ví dụ khác nữa, nhóm xycloalkyl, là hệ vòng spiro, có 5 đến 12 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, perdeuterioxyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-

3-enyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl, xycloоctyl, xyclononyl, xyclodexyl, xycloundexyl và xyclododexyl. Sự sắp xếp minh họa về các xycloalkyl hai vòng có 7 đến 12 nguyên tử trong vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hệ vòng [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6]. Các xycloalkyl hai vòng có cầu minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan và bixyclo[3.2.2]nonan. Các ví dụ xycloalkyl hệ vòng spiro bao gồm, spiro[2.2]pentan, spiro[2.3]hexan, spiro[2.4]heptan, spiro[2.5]octan và spiro[4.5]decan. Theo một số phương án, các phần tử thế cho "các xycloalkyl được thế tùy ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, aryl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này. Theo một số phương án, phần tử thế của xycloalkyl bao gồm amit. Ví dụ, phần tử thế xycloalkyl có thể là $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, trong đó mỗi R' và R'' độc lập đề cập đến các nhóm bao gồm, ví dụ, hydro; C_1-C_6 alkyl không được thế; C_1-C_6 alkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R''; C_1-C_6 heteroalkyl không được thế; C_1-C_6 heteroalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R''; C_6-C_{10} aryl không được thế; C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R''; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); và heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R''; hoặc R' và R'' có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng N, O hoặc S và trong đó vòng này tùy ý

được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R".

"Guanidin" hoặc "guanidinyl" có nghĩa là nhóm -NH-C(NH)-NHR trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroxyclyl, trong đó các nhóm alkyl, xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl là như được xác định ở đây. Guanidin cụ thể là nhóm -NH-C(NH)-NH_2.

"Nhóm dị vòng", "vòng dị vòng", "dị vòng", "heteroxyclyl", hoặc "heteroxyclo" được sử dụng thay thế lẫn nhau và dùng để chỉ hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc vòng xoắn, no hoặc không no, thơm (heteroaryl) hoặc không thơm (ví dụ, heteroxycloalkyl) có 3 đến 20 nguyên tử trong vòng, nếu các nguyên tử trong vòng là cacbon, và ít nhất một nguyên tử trong vòng hoặc hệ vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Nếu nguyên tử trong vòng bất kỳ của hệ vòng là nguyên tử khác loại, hệ vòng đó là dị vòng, bất kể điểm gắn của hệ vòng vào phần còn lại của phân tử. Trong một ví dụ, heteroxyclyl bao gồm 3 đến 11 nguyên tử trong vòng ("các thành phần") và bao gồm hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng, trong đó các nguyên tử trong vòng là cacbon, trong đó ít nhất một nguyên tử trong vòng hoặc hệ vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Trong một ví dụ, heteroxyclyl bao gồm 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Trong một ví dụ, heteroxyclyl bao gồm 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Trong một ví dụ khác nữa, heteroxyclyl bao gồm vòng một vòng có 3 đến 7 cạnh có 1-2, 1-3 hoặc 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Trong một ví dụ khác nữa, heteroxyclyl bao gồm các vòng một vòng có 4 đến 6 cạnh có 1-2, 1-3 hoặc 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Trong một ví dụ khác nữa, heteroxyclyl bao gồm vòng một vòng có 3 cạnh. Trong một ví dụ khác nữa, heteroxyclyl bao gồm các vòng một vòng có 4 cạnh. Trong một ví dụ khác nữa, heteroxyclyl bao gồm các vòng một vòng có 5 đến 6 cạnh, ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh. Trong một ví dụ khác nữa, heteroxyclyl bao gồm các heteroxycloyalkyl có 3 đến 11 cạnh, như heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl bao gồm ít nhất một nitơ. Trong một ví dụ, nhóm heteroxyclyl bao gồm 0 đến 3 liên kết đôi. Nguyên tử khác loại nitơ hoặc lưu huỳnh bất kỳ tùy ý có thể được oxy hóa (ví dụ, NO, SO, SO_2), và nguyên tử khác loại

nitơ bất kỳ tùy ý có thể được tạo bậc bốn (ví dụ, $[NR_4]^+Cl^-$, $[NR_4]^+OH^-$). Dị vòng ví dụ là oxiranyl, aziridinyl, thiiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, 1,2-dithietanyl, 1,3-dithietanyl, pyrolidinyl, dihydro-1H-pyrolyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydrothienyl, tetrahydrothienyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, hexahydrothiopyranyl, hexahydropyrimidinyl, oxazinanyl, thiazinanyl, thioxanyl, homopiperazinyl, homopiperidinyl, azepanyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, oxazepanyl, diazepanyl, 1,4-diazepanyl, diazepinyl, thiazepinyl, thiazepanyl, tetrahydrothiopyranyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, 1,1-dioxoisothiazolidinonyl, oxazolidinonyl, imidazolidinonyl, 4,5,6,7-tetrahydro[2H]indazolyl, tetrahydrobenzoimidazolyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolyl, 1,6-dihydroimidazol[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridinyl, thiazinyl, oxazinyl, thiadiazinyl, oxadiazinyl, dithiazinyl, dioxazinyl, oxathiazinyl, thiatriazinyl, oxatriazinyl, dithiadiazinyl, imidazolinyl, dihydropyrimidyl, tetrahydropyrimidyl, 1-pyrolinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, indolinyl, thiapyranyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, dithianyl, dithiolanyl, pyrimidinonyl, pyrimidindionyl, pyrimidin-2,4-dionyl, piperazinonyl, piperazindionyl, pyrazolidinylimidazolinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, azabixyclo[2.2.2]hexanyl, 2-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 2-azabixyclo[2.2.2]octanyl, 8-azabixyclo[2.2.2]octanyl, 7-oxabixyclo[2.2.1]heptan, azaspiro[3.5]nonanyl, azaspiro[2.5]octanyl, azaspiro[4.5]decanyl, 1-azaspiro[4.5]decan-2-only, azaspiro[5.5]undecanyl, tetrahydroindolyl, octahydroindolyl, tetrahydroisoindolyl, tetrahydroindazolyl, 1,1-dioxohexahydrothiopyranyl. Các ví dụ về các dị vòng 5 cạnh chứa nguyên tử lưu huỳnh hoặc oxy và một đến ba nguyên tử nitơ là thiazolyl, bao gồm thiazol-2-yl và thiazol-2-yl N-oxide, thiadiazolyl, bao gồm 1,3,4-thiadiazol-5-yl và 1,2,4-thiadiazol-5-yl, oxazolyl, ví dụ oxazol-2-yl, và oxadiazolyl, như 1,3,4-oxadiazol-5-yl, và 1,2,4-oxadiazol-5-yl. Các vòng dị vòng có 5 cạnh ví dụ chứa 2 đến 4 nguyên tử nitơ bao gồm

imidazolyl, như imidazol-2-yl; triazolyl, như 1,3,4-triazol-5-yl; 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, và tetrazolyl, như 1H-tetrazol-5-yl. Các dị vòng có 5 cạnh dung hợp benzo ví dụ là benzoxazol-2-yl, benzthiazol-2-yl và benzimidazol-2-yl. Các dị vòng 6 cạnh ví dụ chứa từ một đến ba nguyên tử nitơ và tùy ý nguyên tử lưu huỳnh hoặc oxy, ví dụ pyridyl, như pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, và pyrid-4-yl; pyrimidyl, như pyrimid-2-yl và pyrimid-4-yl; triazinyl, như 1,3,4-triazin-2-yl và 1,3,5-triazin-4-yl; pyridazinyl, cụ thể là pyridazin-3-yl, và pyrazinyl. Các nhóm Pyridin N-oxit và pyridazin N-oxit và pyridyl, pyrimid-2-yl, pyrimid-4-yl, pyridazinyl và 1,3,4-triazin-2-yl, là các nhóm dị vòng ví dụ khác. Các dị vòng có thể được thế tùy ý. Ví dụ, các phần tử thế cho "các dị vòng được thế tùy ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, oxo, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, aryl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này. Theo một số phương án, phần tử thế của nhóm dị vòng, như heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl, bao gồm amit. Ví dụ, phần tử thế vòng dị vòng (ví dụ, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl) có thể là $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, trong đó mỗi R' và R'' độc lập đề cập đến các nhóm bao gồm, ví dụ, hydro; C_1-C_6 alkyl không được thế; C_1-C_6 alkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R''; C_1-C_6 heteroalkyl không được thế; C_1-C_6 heteroalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R''; C_6-C_{10} aryl không được thế; C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R''; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); và heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế,

C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; hoặc R' và R" có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng N, O hoặc S và trong đó vòng này tùy ý được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R".

"Heteroaryl" dùng để chỉ hệ vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và trong một phương án ví dụ, ít nhất một nguyên tử khác loại là nitơ. Xem, ví dụ tài liệu, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13^{th} ed. Bảng 7-2 [1985]. Được bao gồn trong định nghĩa này là các nguyên tử hai vòng bất kỳ trong đó bất kỳ trong số các vòng heteroaryl nêu trên được dung hợp vào vòng aryl, trong đó vòng aryl hoặc vòng heteroaryl được nối vào phần còn lại của phân tử. Theo một phương án, heteroaryl bao gồm các nhóm thơm một vòng có 5 đến 6 cạnh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong vòng là nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Các nhóm heteroaryl ví dụ bao gồm thienyl, furyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, thiatriazolyl, oxatriazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, tetrazinyl, tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, imidazol[1,2-a]pyrimidinyl và purinyl, cũng như các dẫn xuất được dung hợp benzo, ví dụ benzoxazolyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, benzoimidazolyl và indolyl. Các nhóm heteroaryl có thể được thế tùy ý. Theo một số phương án, các phần tử thế cho "các heteroaryl được thế tùy ý" bao gồm một đến bốn trong số F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2, N_3, $C(O)CH_3$, COOH, CO_2CH_3, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, butyl, isobutyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, triflometyl, diflometyl, sulfonylamino, metansulfonylamino, SO, SO_2, phenyl, piperidinyl, piperizinyl, và pyrimidinyl, trong đó alkyl, phenyl và các phần dị vòng của nó có thể được thế tùy ý, như bằng một đến bốn trong số phần tử thế được chọn từ cùng danh mục này. Theo một số phương án, phần tử thế của heteroaryl bao gồm amit. Ví dụ, phần tử thế heteroaryl có thể là $-(CH_2)_{0-4}CONR'R"$, trong đó mỗi R' và R" độc lập đề cập đến các nhóm bao gồm, ví dụ, hydro; C_1-C_6 alkyl không được thế; C_1-C_6 alkyl được thế bằng halogen, OH, CN,

C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_1-C_6 heteroalkyl không được thế; C_1-C_6 heteroalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_6-C_{10} aryl không được thế; C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R"; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); và heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; hoặc R' và R" có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng N, O hoặc S và trong đó vòng này tùy ý được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R".

Theo các phương án cụ thể, nhóm heteroxyclyl được gắn ở nguyên tử cacbon của nhóm heteroxyclyl. Ví dụ, các nhóm heteroxyclyl được gắn kết với cacbon bao gồm sự sắp xếp liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của vòng pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của vòng pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của vòng pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của vòng pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của vòng furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophene, pyrole hoặc tetrahydropyrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của vòng oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của vòng isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của vòng aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của vòng azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của vòng quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của vòng isoquinolin.

Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl được gắn với N. Ví dụ, các nhóm heteroxyclyl hoặc heteroaryl được liên kết với nitơ bao gồm sự sắp xếp liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β-carbolin.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ gốc hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh đại diện bằng công thức -OR trong đó R là alkyl, như được xác định ở đây. Các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, mono-, di- và tri-flometoxy và xyclopropoxy.

"Axyl" có nghĩa là carbonyl chứa phần tử thế đại diện bằng công thức -C(O)-R trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, aryl hoặc heteroxyclyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl và heteroxyclyl là như được xác định ở đây. Các nhóm axyl bao gồm alkanoyl (ví dụ, axetyl), aroyl (ví dụ, benzoyl), và heteroaroyl (ví dụ, pyridinoyl).

"Được thế tùy ý" trừ khi có quy định khác có nghĩa là một nhóm có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 hoặc nhiều hơn, hoặc khoảng bất kỳ có thể thu được từ đó) phần tử thế được liệt kê cho nhóm đó trong đó phần tử thế nêu trên có thể giống nhau hoặc khác nhau. Theo một phương án, nhóm được thế tùy ý có 1 phần tử thế. Theo phương án khác nữa, nhóm được thế tùy ý có phần tử thế. Theo phương án khác nữa, nhóm được thế tùy ý có 3 phần tử thế. Theo phương án khác nữa, nhóm được thế tùy ý có 4 phần tử thế. Theo phương án khác nữa, nhóm được thế tùy ý có 5 phần tử thế.

Các phần tử thế tùy ý cho các gốc alkyl, một mình hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác (ví dụ, alkoxy), cũng như alkylenyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroxycloalkyl, và xycloalkyl, đồng thời mỗi phần tử thế một mình hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác, có thể là một loạt nhóm, như các nhóm được mô tả ở đây, cũng như được chọn từ nhóm bao gồm halogen; oxo; CN; NO_2; N_3; -OR'; perflo-C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_7 xycloalkyl không được thế; C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_6-C_{10} aryl không được thế (ví dụ, phenyl); C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R"; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại

được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; -NR'R"; -SR'; -SiR'R"R'"; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO_2R'; -CONR'R"; -OC(O)NR'R"; -NR"C(O)R'; -NR'"C(O)NR'R"; -NR"$C(O)_2$R'; -$S(O)_2$R'; -$S(O)_2$NR'R"; -NR'$S(O)_2$R"; -NR'"$S(O)_2$NR'R"; amidinyl; guanidinyl; -$(CH_2)_{1-4}$-OR'; -$(CH_2)_{1-4}$-NR'R"; -$(CH_2)_{1-4}$-SR'; -$(CH_2)_{1-4}$-SiR'R"R'"; -$(CH_2)_{1-4}$-OC(O)R'; -$(CH_2)_{1-4}$-C(O)R'; -$(CH_2)_{1-4}$-CO_2R'; và -$(CH_2)_{1-4}$CONR'R", hoặc sự kết hợp của chúng, với số nằm trong khoảng từ 0 đến (2m'+1), trong đó m' bằng tổng của các nguyên tử cacbon trong gốc đó. Mỗi R', R" và R'" độc lập đề cập đến các nhóm bao gồm, ví dụ, hydro; C_1-C_6 alkyl không được thế; C_1-C_6 alkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_1-C_6 heteroalkyl không được thế; C_1-C_6 heteroalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_6-C_{10} aryl không được thế; C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R"; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); và heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R". Khi R' và R" được gắn vào nguyên tử cùng nguyên tử nitơ, chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng N, O hoặc S và trong đó vòng này tùy ý được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R". Ví dụ, -NR'R" có nghĩa bao gồm 1-pyrolidinyl và 4-morpholinyl.

Tương tự, các phần tử thế tùy ý cho aryl và các nhóm heteroaryl thay đổi. Theo một số phương án, các phần tử thế cho aryl và các nhóm heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm halogen; CN; NO; N_3; -OR'; perflo-C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_7 xycloalkyl không

được thế; C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_6-C_{10} aryl không được thế (ví dụ, phenyl); C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R"; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; -NR'R"; -SR'; -SiR'R"R'"; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO_2R'; -CONR'R"; -OC(O)NR'R"; -NR"C(O)R'; -NR'"C(O)NR'R"; -NR"$C(O)_2$R'; -$S(O)_2$R'; -$S(O)_2$NR'R"; -NR'$S(O)_2$R"; -NR'"$S(O)_2$NR'R"; amidinyl; guanidinyl; -$(CH_2)_{1-4}$-OR'; -$(CH_2)_{1-4}$-NR'R"; -$(CH_2)_{1-4}$-SR'; -$(CH_2)_{1-4}$-SiR'R"R'"; -$(CH_2)_{1-4}$-OC(O)R'; -$(CH_2)_{1-4}$-C(O)R'; -$(CH_2)_{1-4}$-CO_2R'; và -$(CH_2)_{1-4}$CONR'R", hoặc sự kết hợp của chúng, với số nằm trong khoảng từ 0 đến (2m'+1), trong đó m' bằng tổng của các nguyên tử cacbon trong gốc đó. Mỗi R', R" và R'" độc lập đề cập đến các nhóm bao gồm, ví dụ, hydro; C_1-C_6 alkyl không được thế; C_1-C_6 alkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_1-C_6 heteroalkyl không được thế; C_1-C_6 heteroalkyl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R"; C_6-C_{10} aryl không được thế; C_6-C_{10} aryl được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, hoặc NR'R"; heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh không được thế (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S); và heteroxyclyl có 3 đến 11 cạnh (ví dụ, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 11 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S) được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R". Khi R' và R" được gắn vào nguyên tử cùng

nguyên tử nitơ, chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng N, O hoặc S và trong đó vòng này tùy ý được thế bằng halogen, OH, CN, C_1-C_6 alkyl không được thế, C_1-C_6 alkoxy không được thế, oxo hoặc NR'R". Ví dụ, -NR'R" có nghĩa bao gồm 1-pyrolidinyl và 4-morpholinyl.

Thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ =O hoặc $(=O)_2$.

Như được sử dụng ở đây, đường gợn sóng "〰" mà cắt ngang liên kết trong một cấu trúc hóa học chỉ ra điểm gắn của nguyên tử mà liên lết dạng sóng được nối vào đó trong cấu trúc hóa học vào phần còn lại của phân tử, hoặc vào phần còn lại của một phân mảnh của một phân tử. Theo một số phương án, mũi tên cùng với dấu hoa thị được sử dụng theo cách của đường gợn sóng để chỉ ra điểm gắn.

Theo các phương án nhất định, các nhóm hóa trị hai được mô tả chung mà không có cấu hình liên kết đặc hiệu. Cần hiểu rằng mô tả chung có nghĩa bao gồm cả hai cấu hình liên kết, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, trong nhóm R^1–R^2–R^3, nếu nhóm R^2 được mô tả là $–CH_2C(O)–$, thì cần hiểu rằng nhóm này có thể được gắn kết cả hai là R^1–$CH_2C(O)$–R^3, và là R^1–$C(O)CH_2$–R^3, trừ khi có quy định khác.

Cụm từ "dược dụng" dùng để chỉ toàn bộ phân tử và chế phẩm mà không tạo ra phản ứng bất lợi, phản ứng dị ứng hoặc phản ứng không thích hợp khác khi được sử dụng cho động vật, như, ví dụ, người, khi cần.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của muối, như muối dược dụng. "Các muối dược dụng " bao gồm cả các muối cộng axit và bazơ. "Muối cộng axit dược dụng" dùng để chỉ các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các bazơ tự do và mà không có hiệu quả và các đặc tính sinh học hoặc hiệu quả và đặc tính mong muốn khác, được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit carbonic, axit phosphoric và các axit tương tự, và các axit hữu cơ có thể được chọn từ các nhóm axit béo, vòng béo, thơm, thơm béo, vòng dị vòng, axit carboxylic, và axit sulfonic của các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit maloneic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit

aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixyclic và các axit tương tự.

"Các muối cộng bazơ dược dụng" bao gồm các muối cộng bazơ thu được từ các bazơ vô cơ như các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, các muối nhôm và các muối tương tự. Các muối cộng bazơ cụ thể là các muối amoni, kali, natri, canxi và magie. Các muối thu được từ các bazơ không đọc hữu cơ dược dụng bao gồm các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dietylaminoetanol, trometamin, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, các purin, piperizin, piperidin, N-etylpiperidin, polyamin và các nhựa tương tự. Các bazơ hữu cơ không độc cụ thể bao gồm isopropylamin, dietylamin, etanolamin, trometamin, dixyclohexylamin, cholin, và cafein.

Theo một số phương án, muối được chọn từ hydroclorua, hydrobromua, trifloaxetat, sulphat, phosphat, axetat, fumarat, maleat, tartrat, lactat, xitrat, pyruvat, suxinat, oxalat, metansulphonat, p-toluensulphonat, bisulphat, benzensulphonat, etansulphonat, malonat, xinafoat, ascorbat, oleat, nicotinat, sacarinat, adipat, format, glycolat, palmitat, L-lactat, D-lactat, aspartat, malat, L-tartrat, D-tartrat, stearat, furoat (ví dụ, 2-furoat hoặc 3-furoat), napadisylat (naphtalen-1,5-disulfonat hoặc naphtalen-1-(axit sulfonic)-5-sulfonat), edisylat (etan-1,2-disulfonat hoặc etan-1-(axit sulfonic)-2-sulfonat), isethionat (2-hydroxyetylsulfonat), 2-mesitylensulphonat, 2-naphtalensulphonat, 2,5-diclobenzensulphonat, D-mandelat, L-mandelat, xinnamat, benzoat, adipat, esylat, malonat, mesitylat (2-mesitylensulphonat), napsylat (2-naphtalensulfonat), camsylat (camphor-10-sulphonat, ví dụ muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic), glutamat, glutarat, hippurat (2-(benzoylamino)axetat), hoặcotat, xylat (p-xylen-2-sulphonat), và pamoic (2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphtylmetan-3,3'-dicarboxylat).

Chế phẩm "vô trùng" là vô trùng hoặc hoàn toàn không có vi sinh vật sống và các mầm mống của chúng.

"Các chất đồng phân lập thể" đề cập đến các hợp chất mà có cấu trúc hóa học giống hệt nhau, nhưng khác về sự sắp xếp của các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian. Các chất đồng phân lập thể bao gồm các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh, các conforme và các chất tương tự.

"Không đối xứng" dùng để chỉ các phân tử mà có đặc tính có cặp hình ảnh trong gương không trùng khớp nhau, trong khi thuật ngữ "đối xứng" dùng để chỉ các phân tử mà hình ảnh trong gương của chúng trùng khớp nhau.

"Chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều nguyên tử tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải là hình ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất lý học khác nhau, ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính quang phổ hoặc các hoạt tính sinh học. Các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tích ra trong quy trình phân tích phân giải cao như điện di và sắc ký như HPLC.

"Các chất đồng phân đối ảnh" đề cập đến hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà không phải là hình ảnh gương chồng khớp nhau.

Các định nghĩa và các quy tắc về hóa học lập thể được sử dụng ở đây nhìn chung là theo S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở dạng hoạt tính quang học, nghĩa là, chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Khi mô tả hợp chất quang hoạt, các tiền tố D và L, hoặc *R* và *S,* được dùng để biểu thị cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) tâm không đối xứng của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được dùng để chỉ dấu hiệu quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất này, với (-) hoặc 1 có nghĩa là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là hợp chất quay phải. Đối với cấu trúc hóa học đã nêu, các chất đồng phân lập thể này là giống hệt nhau trừ khi chúng là các hình ảnh gương của nhau. Chất đồng phân lập thể đặc thù cũng có thể được xem là chất đồng phân đối

ảnh, và hỗn hợp của các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh tỷ lệ 50:50 được xem là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, mà có thể xuất hiện khi không có chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể trong phản ứng hoặc quy trình hóa học. Các thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" đề cập đến hỗn hợp đương lượng mol của của hai loài chất đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quang học.

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

Một số hợp chất nhất định của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chưa được solvat hóa cũng như các dạng solvat hóa, bao gồm các dạng hydrat hóa. "Solvat" dùng để chỉ dạng kết hợp hoặc phức chất của một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các dung môi tạo ra các solvat bao gồm nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic, và etanolamin. Một số hợp chất nhất định của sáng chế có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình. Thông thường, tất cả các dạng vật lý của các hợp chất theo sáng chế cũng được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức chất nếu phân tử dung môi là nước.

"Chất chuyển hóa" dùng để chỉ sản phẩm được tạo ra thông qua sự trao đổi chất trong cơ thể của hợp chất cụ thể hoặc muối của nó. Các sản phẩm này có thể là kết quả của, ví dụ, việc oxi hóa, khử, thủy phân, amit hóa, khử amit hóa, este hóa, khử este hóa, phân cắt bằng enzym, và các hoạt động tương tự, của hợp chất được sử dụng.

Các sản phẩm chất chuyển hóa thông thường được nhận biết bằng cách điều chế chất đồng vị được đánh dấu phóng xạ (ví dụ, ^{14}C hoặc ^{3}H) của hợp chất theo sáng chế, cho động vật như chuột nhắt, chuột, chuột lang, khỉ, hoặc người dùng hợp chất đã gắn chất đồng vị phóng xạ ở liều có thể phát hiện được (ví dụ, lớn hơn khoảng 0,5 mg/kg),

để một khoảng thời gian đủ để quá trình chuyển hóa diễn ra, khoảng thời gian này thường nằm trong khoảng từ 30 giây đến 30 giờ) và phân tách các sản phẩm chuyển hóa của nó trong nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này được phân tách một cách dễ dàng vì chúng được đánh dấu (các sản phẩm khác được phân tách bằng cách sử dụng các kháng thể có khả năng gắn kết các epitop đang tồn tại trong chất chuyển hóa). Cấu trúc của chất chuyển hóa được xác định bằng các cách thông thường, ví dụ, bằng cách phân tích MS, LC/MS hoặc NMR. Thông thường, việc phân tích các chất chuyển hóa được thực hiện theo cách giống như những nghiên cứu chuyển hóa thuốc thông thường đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các sản phẩm chất chuyển hóa, khi chúng không được tìm thấy theo cách khác *in vivo*, sẽ hữu ích trong các thử nghiệm chẩn đoán để định lượng trị liệu của các hợp chất theo sáng chế.

"Nhóm bảo vệ amin" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dẫn xuất của các nhóm thông thường được sử dụng để phong bế hoặc bảo vệ nhóm amino trong khi các phản ứng được thực hiện trên các nhóm chức khác. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ này bao gồm các carbamat, các amit, alkyl và các nhóm aryl, và các imin, cũng như các dẫn xuất của dị nguyên tử N mà có thể được loại bỏ để tái tạo nhóm amin mong muốn. Các nhóm bảo vệ amino cụ thể là Pmb (p-Metoxybenzyl), Boc (tert-Butyloxycarbonyl), Fmoc (9-Fluorenylmetyloxycarbonyl) và Cbz (Carbobenzyloxy). Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Thuật ngữ "amino được bảo vệ" dùng để chỉ nhóm amino được thế bằng một trong số các nhóm bảo vệ amino ở trên.

"Nhóm bảo vệ carboxy" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các nhóm mà thích hợp đối với các điều kiện của (các) phản ứng sau đó ở các vị trí khác của phân tử, mà có thể được loại bỏ ở điểm thích hợp mà không phá vỡ phần còn lại của phân tử, để tạo ra nhóm carboxy không được bảo vệ. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ carboxy bao gồm, các nhóm este và các nhóm heteroxyclyl. Các dẫn xuất este của nhóm axit của axit carboxylic có thể được sử dụng để phong bế hoặc bảo vệ nhóm axit của axit carboxylic trong khi các phản ứng được thực hiện trên các nhóm chức khác. Các ví dụ

về các nhóm este này bao gồm arylalkyl được thế, bao gồm các benzyl được thế, như 4-nitrobenzyl, 4-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxybenzyl, 2,4-dimetoxybenzyl, 2,4,6-trimetoxybenzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, pentametylbenzyl, 3,4-metylendioxybenzyl, benzhydryl, 4,4'-dimetoxybenzhydryl, 2,2',4,4'-tetrametoxybenzhydryl, alkyl hoặc este alkyl được thế như metyl, etyl, t-butyl alyl hoặc t-amyl, triphenylmetyl (trityl), 4-metoxytrityl, 4,4'-dimetoxytrityl, 4,4',4"-trimetoxytrityl, 2-phenylprop-2-yl, thioestes như t-butyl thioeste, các este silyl như trimetylsilyl, các este t-butyldimetylsilyl, phenaxyl, 2,2,2-tricloetyl, beta-(trimetylsilyl)etyl, beta-(di(n-butyl)metylsilyl)etyl, p-toluensulfonyletyl, 4-nitrobenzylsulfonyletyl, alyl, cinnamyl, 1-(trimetylsilylmetyl)prop-1-en-3-yl, và các gốc tương tự. Một ví dụ khác nữa về các nhóm bảo vệ carboxy là các nhóm heteroxyclyl như 1,3-oxazolinyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Thuật ngữ "carboxy bảo vệ" dùng để chỉ nhóm carboxy được thế bằng một trong số các nhóm bảo vệ carboxy ở trên.

"Nhóm bảo vệ hydroxy" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dẫn xuất của nhóm hydroxy thông thường được sử dụng để phong bế hoặc bảo vệ nhóm hydroxy trong khi các phản ứng được thực hiện trên các nhóm chức khác. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ này bao gồm các nhóm tetrahydropyranyloxy, benzoyl, axetoxy, carbamoyloxy, benzyl, và silylete (ví dụ, TBS, TBDPS). Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Thuật ngữ "hydroxy được bảo vệ" dùng để chỉ nhóm hydroxy được thế bằng một trong số các nhóm bảo vệ hydroxy ở trên.

"Đối tượng," "cá thể," hoặc "bệnh nhân" là động vật có xương sống. Theo các phương án nhất định, động vật có xương sống là động vật có vú. Các động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật nuôi ở trang trại (như bò), động vật chơi thể thao, thú cưng (như chuột lang, mèo, chó, thỏ và ngựa), các loài linh trưởng, chuột cống và chuột nhắt. Theo các phương án nhất định, động vật có vú người. Theo các phương án, sử dụng hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV),

(V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, cho bệnh nhân, bệnh nhân này thông thường là người cần nó.

Thuật ngữ "Janus kinaza" dùng để chỉ các protein kinaza JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Theo một số phương án, Janus kinaza có thể còn được mô tả là một trong các JAK1, JAK2, JAK3 hoặc TYK2. Theo phương án bất kỳ, bất kỳ một trong số JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2 có thể được loại trừ đặc hiệu là Janus kinaza. Theo một số phương án, Janus kinaza là JAK1. Theo một số phương án, Janus kinaza là sự kết hợp của JAK1 và JAK2.

Các thuật ngữ "ức chế" và "làm giảm," hoặc sự biến đổi bất kỳ của các thuật ngữ này, bao gồm sự giảm có thể xác định bất kỳ hoặc sự ức chế hoàn toàn để đạt được kết quả mong muốn. Ví dụ, có thể có giảm vào khoảng, gần khoảng, hoặc ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, hoặc nhiều hơn, hoặc khoảng bất kỳ có thể thu được từ các giá trị này, hoạt tính (ví dụ, hoạt tính JAK1) so với thông thường.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có tính chọn lọc để ức chế JAK1 so với JAK3 và TYK2. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có tính chọn lọc để ức chế JAK1 so với JAK2, JAK3, hoặc TYK2, hoặc sự kết hợp bất kỳ của JAK2, JAK3, hoặc TYK2. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có tính chọn lọc để ức chế JAK1 và JAK2 so với JAK3 và TYK2. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có tính chọn lọc để ức chế JAK1 so với JAK3. Thuật ngữ "chọn lọc để ức chế" có nghĩa là hợp chất này có ít nhất 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, hoặc nhiều hơn, hoặc khoảng bất kỳ có thể thu được từ đó, chất ức chế tốt hơn

của hoạt tính Janus kinaza cụ thể (ví dụ, JAK1) so với hoạt tính Janus kinaza cụ thể khác (ví dụ, JAK1), hoặc chất ức chế tốt hơn ít nhất là 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 100, 250, hoặc 500 lần của hoạt tính Janus kinaza cụ thể (ví dụ, JAK1) so với hoạt tính Janus kinaza cụ thể khác (ví dụ, JAK1).

"Lượng có tác dụng điều trị bệnh" có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, mà (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (ii) làm suy giảm, làm dịu hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cụ thể, và tùy ý là (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, lượng có tác dụng điều trị bệnh là lượng đủ để làm giảm hoặc làm dịu các triệu chứng của bệnh tự miễn hoặc viêm (ví dụ, hen). Theo một số phương án, lượng có tác dụng điều trị bệnh là lượng hóa chất được mô tả ở đây đủ để làm giảm đáng kể hoạt tính hoặc số các tế bào B. Trong trường hợp của bệnh ung thư, lượng thuốc có tác dụng điều trị bệnh có thể làm giảm gốc tế bào ung thư; làm giảm kích thước khối u; ức chế (nghĩa là, làm chậm đến mức độ nào đó và tốt nhất là ngừng) sự thâm nhiễm của tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại vi; ức chế (nghĩa là, làm chậm đến mức độ nào đó và tốt nhất là ngừng) sự di căn khối u; đến mức, ức chế sự phát triển khối u; hoặc đến mức làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến bệnh ung thư. Đến chừng mực nào đó thuốc này có thể ngăn chặn sự phát triển hoặc giết chết các tế bào ung thư đang tồn tại, nó có thể kìm tế bào hoặc gây độc tế bào. Để điều trị ung thư, hiệu quả này có thể, ví dụ, được xác điịnh bằng cách đánh giá thời gian làm giảm sự tiến triển (TTP) hoặc xác định tốc độ phản ứng (RR).

"Điều trị" (và các biến thể như "điều trị" hoặc "đang điều trị") dùng để chỉ sự can thiệp lâm sàng với nỗ lực để làm thay đổi quá trình tự nhiên của cá thể hoặc tế bào được điều trị, và có thể dược thực hiện hoặc để phòng hoặc trong tiến trình của bệnh lâm sàng. Các hiệu quả mong muốn của việc điều trị bao gồm ngăn ngừa sự xuất hiện hoặc tái phát của bệnh, thuyên giảm các triệu chứng, làm giảm các hậu quả bệnh lý trực tiếp hoặc gián tiếp của bệnh, làm ổn định (nghĩa là, không làm xấu đi) tình trạng

của bệnh, làm giảm tốc độ tiến triển của bệnh, thuyên giảm hoặc làm dịu trạng thái của bệnh, kéo dài sự sống sót khi so với sự sống sót mong muốn nếu không nhận điều trị và thuyên giảm hoặc sự tiên lượng được cải thiện. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, được sử dụng để làm chậm sự phát triển của bệnh hoặc rối loạn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn. Các đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng đã bị tình trạng bệnh hoặc rối loạn cũng như tình trạng bệnh hoặc rối loạn thiên về bị tình trạng bệnh hoặc rối loạn, (ví dụ, thông qua sự đột biến gen) hoặc tình trạng bệnh hoặc rối loạn trong đó tình trạng bệnh hoặc rối loạn này cần được ngăn chặn.

"Rối loạn viêm" dùng để chỉ bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng bất kỳ trong đó đáp ứng viêm quá mức hoặc không được điều hòa dẫn đến các triệu chứng viêm quá mức, phá hại mô chủ, hoặc mất chức năng mô. "Rối loạn viêm" còn dùng để chỉ trạng thái bệnh lý qua trung gian bởi dòng chảy trong của các bạch cầu hoặc hóa hướng động trung tính.

"Viêm" dùng để chỉ đáp ứng bảo vệ, cục bộ được tiết bởi thương tổn hoặc phá hủy các mô, mà làm phá hủy, pha loãng hoặc ngăn khỏi (chất càng hóa) cả tác nhân gây tổn thương và mô bị tổn thương. Viêm đáng chú ý là có liên quan đến dòng chảy trong của các bạch cầu hoặc hóa hướng động trung tính. Viêm có thể do nhiễm trùng bởi các sinh vật và các virut gây bệnh và do không phải nhiễm khuẩn có nghĩa là như chấn thương hoặc tái tưới máu sau nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ, các phản ứng viêm với các kháng nguyên lạ, và các phản ứng tự miễn. Do vậy, các rối loạn viêm có thể chữa được để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, bao gồm các rối loạn liên quan đến các phản ứng của hệ thống phòng vệ đặc hiệu cũng như liên quan đến các phản ứng của hệ phòng vệ không đặc hiệu.

"Hệ thống phòng vệ đặc hiệu" dùng để chỉ thành phần của hệ miễn dịch mà phản ứng với sự có mặt của các kháng nguyên đặc hiệu. Các ví dụ về viêm do phản

ứng của hệ thống phòng vệ đặc hiệu bao gồm phản ứng cổ điển đối với các kháng nguyên lạ, các bệnh tự miễn, và các phản ứng loại siêu nhạy bị chậm qua trung gian các tế bào T. Các bệnh viêm mạn tính, sự thải bỏ mô và các cơ quan rắn được cấy ghép, ví dụ, cấy ghép thận và tủy xương, và bệnh vật chủ đào thải mảnh ghép (GVHD), là các ví dụ khác về các phản ứng viêm của hệ thống phòng vệ đặc hiệu.

Thuật ngữ "hệ thống phòng vệ không đặc hiệu" dùng để chỉ các rối loạn viêm mà qua trung gian là các bạch cầu mà không có khả năng ghi nhớ miễn dịch (ví dụ, các bạch cầu hạt, và các đại thực bào). Các ví dụ về viêm mà ít nhất một phần tạo ra từ phản ứng của hệ phòng vệ không đặc hiệu bao gồm viêm liên quan đến các tình trạng bệnh như hội chứng suy hô hấp (cấp) ở người trưởng thành (ARDS) hoặc hội chứng tổn thương đa cơ quan; tổn thương tái tưới máu; bệnh viêm thận -tiểu cầu cấp tính; viêm khớp phản ứng; các bệnh da có các bộ phận viêm cấp tính; viêm màng não mủ cấp hoặc các rối loạn viêm hệ thần kinh trung ương khác như đột quỵ; tổn thương do nhiệt; bệnh viêm ruột; các hội chứng liên quan đến truyền bạch cầu hạt; và độc tố do xytokin gây ra.

"Bệnh tự miễn" dùng để chỉ nhóm rối loạn bất kỳ trong đó tổn thương mô có liên quan đến các phản ứng qua trung giam dịch thể hoặc tế bào vào các thành phần cấu thành chính cơ thể. Các ví dụ không giới hạn về các bệnh tự miễn bao gồm viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput và bệnh xơ cứng rải rác.

"Bệnh dị ứng" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các triệu chứng bất kỳ, tổn hại mô, hoặc mất chức năng mô do dị ứng. "Bệnh viêm khớp" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ bệnh bất kỳ mà được đặc trưng bởi các tổn thương viêm của các khớp góp phần vào các nguyên nhện bệnh học. "Viêm da" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ bất kỳ học lớn của các bệnh về da được đặc trưng bởi viêm da góp phần vào các nguyên nhện bệnh học. "Thải bỏ mảnh ghép" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ phản ứng miễn dịch bất kỳ trực tiếp kháng lại mô ghép, như cơ quan hoặc tế bào (ví dụ, tủy xương), được đặc trưng bởi sự mất chức năng của các mô ghép và các mô xung quanh, đau, sưng phồng, chứng tăng bạch cầu, và giảm lượng tiểu cầu. Các phương

pháp trị liệu của sáng chế bao gồm các phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa tế bào viêm.

"Sự hoạt hóa tế bào viêm" dùng để chỉ sự cảm ứng bằng kích thích (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các xytokin, các kháng nguyên hoặc các tự kháng thể) của phản ứng tế bào tăng sinh, sự sản xuất của các chất trung gian tan được (bao gồm nhưng không giới hạn ở các xytokin, các gốc oxy, các enzym, các prostanoit, hoặc các amin hoạt mạch), hoặc sự biểu hiện bề mặt tế bào của một số các chất trung gian mới hoặc tăng (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng nguyên tương hợp mô chính hoặc các phân tử bám dính tế bào) trong các tế bào viêm (bao gồm nhưng không giới hạn ở các đơn bào, các đại thực bào, Các tế bào limphô T, các tế bào limphô B, các bạch cầu hạt (nghĩa là, các bạch cầu của bạch cầu hạt như các bạch cầu trung tính, các bạch cầu ưa bazơ, và các bạch cầu ưa eosin), các tế bào mỡ, các tế bào sợi nhánh, các tế bào Langerhans, và các tế bào nội mô). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng việc hoạt hóa một hoặc dạng kết hợp của nhiều kiểu hình trong các tế bào này có thể góp phần vào sự khởi phát, duy trì, hoặc kịch phát của rối loạn viêm.

Theo một số phương án, các rối loạn viêm mà có thể được điều trị theo các phương pháp của sáng chế này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hen, viêm mũi (ví dụ, viêm mũi dị ứng), hội chứng dị ứng đường khí đạo, viêm da dị ứng, viêm phế quản, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, viêm da tiếp xúc, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính và các phản ứng siêu mẫn chậm.

Các thuật ngữ "ung thư" và "khối u ác tính", "u", và "khối u" và các thuật ngữ liên quan liên quan đến hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở các động vật có vú mà thường được đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không điều hòa. "Khối u" bao gồm một hoặc nhiều tế bào khối u ác tính. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm caxinom, u nguyên bào sacôm, u tinh seminom, u nguyên bào xốp, bệnh bạch cầu, và tủy xương hoặc bệnh ác tính dạng bạch huyết. Các ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư này bao gồm ung thư tế bào vảy (ví dụ, ung thư tế bào biểu mô có vảy) và ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ ("NSCLC"), ung thư tuyến của phổi và caxinom có vảy của phổi. Các bệnh ung thư khác bao gồm ung thư da, u sừng gai,

caxinom nang, bệnh bạch cầu tế bào lông, ung thư khoang miệng, họng (qua miệng), môi, lưỡi, miệng, tuyến nước bọt, thực quản, thanh quản, tế bào gan, dạ dày, ổ bụng, dạ dày-ruột, ruột non, ruột già, tuyến tụy, cổ, buồng trứng, gan, bàng quang, ung thư gan, vú, ruột kết, trực tràng, đại trực tràng, niệu-sinh dục, tuyến mật, tuyến giáp, núm, gan, nội mạc tử cung, tử cung, tuyến nước bọt, cật hoặc thận, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, âm hộ, màng bụng, hậu môn, dương vật, xương, đa u tủy, u limphô tế bào B, hệ thần kinh trung ương, não, đầu và cổ, bệnh Hodgkin, và các bệnh ung thư di căn kết hợp. Các ví dụ về rối loạn khối u bao gồm các rối loạn tăng sinh tủy, như đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu nguyên phát, xơ tủy, như xơ tủy nguyên phát, và bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính (CML).

"Hóa chất trị liệu" là chất hữu ích để điều trị rối loạn cho trước, ví dụ, bệnh ung thư hoặc các rối loạn viêm. Các ví dụ về hóa chất trị liệu đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các ví dụ như các chất được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2010/0048557, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ngoài ra, hóa chất trị liệu bao gồm các muối dược dụng, axit hoặc dẫn xuất của hóa chất trị liệu bất kỳ, cũng như tổ hợp của hai hoặc nhiều hóa chất trị liệu này.

"Tờ rời trong bao gói" được sử dụng để chỉ các hướng dẫn thường được bao gồm trong các bao gói sản phẩm điều trị bệnh bán trên thị trường mà chứa thông tin về các chỉ định, cách sử dụng, liều lượng, dùng, chống chỉ định hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị bệnh này.

Các thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế," và "hợp chất theo sáng chế" và thuật ngữ tương tự, trừ khi có quy định khác, bao gồm các hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, và các chất đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân atrop), các chất đồng phân hình học, các tautome, các solvat, các chất chuyển hóa, các chất đồng vị, các muối (ví dụ, các muối dược dụng), và các tiền dược chất của nó. Theo một số phương án, các solvat, các chất chuyển hóa, các chất đồng vị hoặc các tiền dược chất được loại trừ, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng có nghĩa bao gồm các hợp chất mà chỉ khác là có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu đồng vị. Các chất đồng vị làm ví dụ mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, bao gồm các chất đồng vị của hydro, carbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot, lần lượt là ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, và ^{125}I. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị (ví dụ, các hợp chất được gắn nhan ^{3}H và ^{14}C) có thể là hữu ích trong hợp chất hoặc các thử nghiệm phân bố mô ở cơ chất. Các chất đồng vị được triti hóa (nghĩa là, ^{3}H) và carbon-14 (nghĩa là, ^{14}C) có thể là hữu ích vì dễ điều chế chúng và khả năng phát hiện được. Ngoài ra, sự thay thế bảng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri (nghĩa là, ^{2}H) có thể tạo ra các tác dụng trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn (ví dụ, tăng yêu cầu chu kỳ bán hủy in vivo hoặc giảm liều lượng). Theo một số phương án, trong các hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bảng ^{2}H hoặc ^{3}H, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử carbon được thay thế bảng nguyên được cacbon giàu ^{13}C hoặc ^{14}C. Các chất đồng vị phát xạ positron như ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, và ^{18}F hữu ích cho những nghiên cứu chụp cắt lớp kết hợp với sự phát tán positron (PET) để kiểm tra sự chiếm giữ thụ thể của cơ chất. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhìn chung có thể được điều chế bảng các quy trình sau tương tự với các hợp chất dược bộc lộ trong các Sơ đồ hoặc trong các ví dụ ở đây, bằng cách thay thế thuốc thử được gắn nhãn đồng vị bảng thuốc thử được gắn nhãn không phải đồng vị.

Cũng được dự định rằng bất kỳ sự giới hạn nào được thảo luận liên quan đến một phương án của sáng chế có thể áp dụng cho phương án bất kỳ của sáng chế. Ngoài ra, hợp chất hoặc chế phẩm bất kỳ của sáng chế có thể được sử dụng theo phương án bất kỳ của sáng chế, và phương pháp bất kỳ của sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra hoặc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm bất kỳ của sáng chế.

Việc sử dụng thuật ngữ "hoặc" được dùng có nghĩa "và/hoặc" trừ khi có quy định trái ngược hẳn dùng để chỉ chỉ các phương án thay thế hoặc phương án khác được

loại trừ, mặc dù bộc lộ minh họa cho định nghĩa mà chỉ dùng để chỉ các phương án thay thế và "và/hoặc."

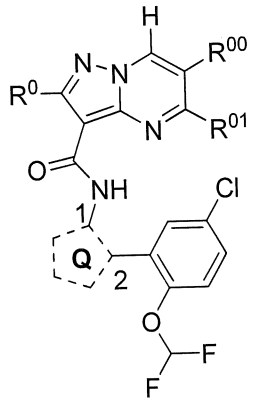
Trong toàn bộ bản mô tả, thuật ngữ "khoảng" được dùng để chỉ một giá trị bao gồm độ lệch chuẩn đối với thiết bị hoặc phương pháp được sử dụng để xác định giá trị.

Như được sử dụng ở đây, từ số ít có nghĩa là một hoặc nhiều, trừ khi có quy định khác. Như được sử dụng ở đây, "khác nữa" có nghĩa là ít nhất là thứ hai hoặc nhiều hơn.

Các đề mục được sử dụng ở đây chỉ với sắp xếp các nội dung của sáng chế.

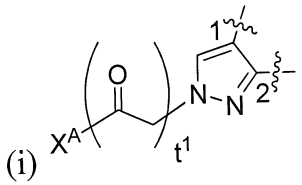
CÁC CHẤT ỨC CHẾ CỦA CÁC JANUS KINAZA

Do vậy, theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (00A):

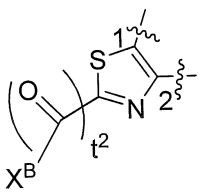


(00A)

và các chất đồng phân lập thể và các muối của nó, trong đó: R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):



(i)



(ii)

trong đó: mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1; X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, -NR^aR^b, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^A và X^B độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1, trong đó Y^1 được chọn từ:

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng T^1, trong đó T^1 được chọn từ nhóm bao gồm OH, halo, CN, imino, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), C(O)OH, oxetan-3-ylmetyl, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NR^aR^b, -N(+)$R^aR^bR^c$ trong đó R^c là metyl, -C(O)NR^aR^b, -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và phenyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, và phenyl của T^1 tùy ý được thế bằng OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkyl, halo, CN, oxo, -(C_1-C_6 alkyl)$CONR^aR^b$, -NR^aR^b, phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH;

(b) heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, hoặc -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkylen)-CF_3, oxo, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b;

(c) N(+)$(AA)_3$, trong đó mỗi AA độc lập là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

(d) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, NR^aR^b, hoặc CN;

(e) CN, halo, hoặc oxo;

(f) -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng –(C_1-C_6 alkyl) hoặc -NR^aR^b, hoặc -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH, NR^aR^b, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl;

(g) OH, -O-phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc -NR^aR^b;

(h) phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(i) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, CN, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh;

(j) isoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng halo;

(k) -NR^aR^b, và

(l) –O-CH_2C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh;

trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ:

(p) H,

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, -$NR^{az}R^{bz}$, -C(O)$NR^{az}R^{bz}$, oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(b) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(f) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(g) C_2-C_5 alkenyl;

(h) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(i) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(j) phenyl,

(k) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(l) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(n) -C(O)-phenyl,

trong đó mỗi R^{az} và R^{bz} độc lập được chọn từ

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, - oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

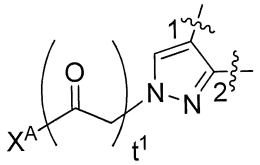
(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

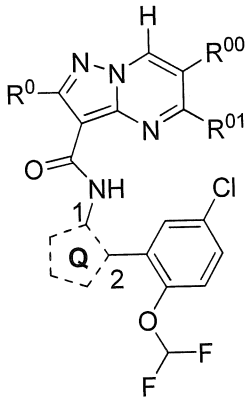
(o) -C(O)-phenyl,

với các điều kiện sau: khi mỗi R^0, R^{00}, và R^{01} là H và vòng Q là



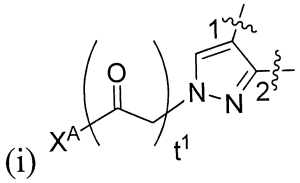
nếu t^1 bằng 0, thì X^A không phải là metyl, 2-metylpropan-2-ol, hoặc tetrahydropyranyl; và, theo một số phương án, nếu vòng Q là (i) và t^1 bằng 0, thì X^A không thể là $-NR^aR^b$.

Ngoài ra, một khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (00A), trong đó hợp chất này có công thức (0A):

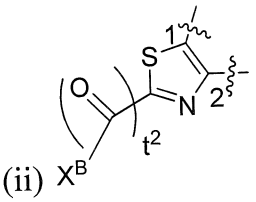


(0A)

và các chất đồng phân lập thể và các muối của nó, trong đó: R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):



(i)



(ii)

trong đó: mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1; X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, -NR^aR^b, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó khi X^A và X^B độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1, trong đó Y^1 được chọn từ:

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng T^1, trong đó T^1 được chọn từ nhóm bao gồm OH, halo, CN, imino, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), C(O)OH, oxetan-3-ylmetyl, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6

alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NR^aR^b, -N(+)$R^aR^bR^c$ trong đó R^c là metyl, -C(O)NR^aR^b, -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và phenyl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, và phenyl của T^1 tùy ý được thế bằng OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkyl, halo, CN, oxo, -NR^aR^b, phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH;

(b) heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, hoặc -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh; trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkylen)-CF_3, oxo, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b;

(c) N(+)$(AA)_3$, trong đó mỗi AA độc lập là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

(d) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(e) CN, halo, hoặc oxo;

(f) -C(O)-(C_1-C_6alkyl), -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b, hoặc -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH, NRaRb, hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl;

(g) OH, -O-phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc -NR^aR^b;

(h) phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(i) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(j) isoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng halo; và

(k) $-NR^aR^b$,

trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ:

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, -$NR^{az}R^{bz}$, -C(O)$NR^{az}R^{bz}$, oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

trong đó mỗi R^{az} và R^{bz} độc lập được chọn từ

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, - oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

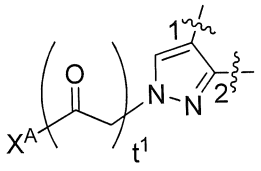
(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

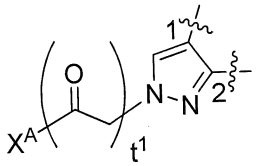
(o) -C(O)-phenyl,

với các điều kiện sau: khi mỗi R^0, R^{00}, và R^{01} là H và vòng Q là



nếu t^1 bằng 0, thì X^A không phải là metyl, 2-metylpropan-2-ol, hoặc tetrahydropyranyl; và, theo một số phương án, nếu vòng Q là (i) và t^1 bằng 0, thì X^A không thể là $-NR^aR^b$.

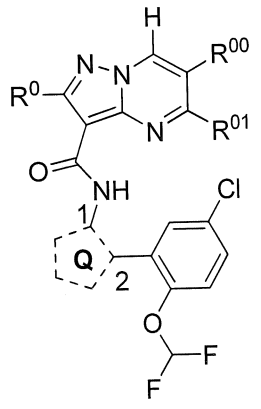
Theo một số phương án của công thức bất kỳ ở đây, nếu vòng Q là



,

và t^1 bằng 0, pyrazol không được gắn N vào nitơ của X^A.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (00A), trong đó hợp chất này có công thức (A):



(A)

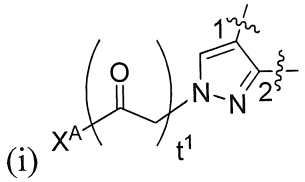
và các chất đồng phân lập thể và các muối của nó, trong đó:

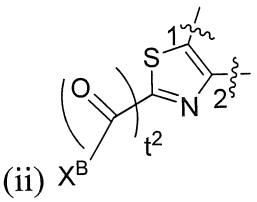
R^{00} là H hoặc CH_3;

R^{01} là H hoặc NH_2;

R^0 là H hoặc NH_2; và

Vòng Q là (i) hoặc (ii):

(i) 

(ii) 

trong đó:

mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1;

X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, -NR^aR^b, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

trong đó khi X^A và X^B độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_5 alkynyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1, trong đó Y^1 được chọn từ:

(a) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng T^1, trong đó T^1 được chọn từ nhóm bao gồm OH, halo, CN, imino, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NR^aR^b, -$N(+)R^aR^bR^c$ trong đó R^c là metyl, -$C(O)NR^aR^b$, -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, và phenyl,

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, và phenyl của T^1 tùy ý được thế bằng OH, C_1-C_6 alkyl, halo, CN, oxo, -NR^aR^b, phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH;

(b) heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -(C_1-C_6 alkylen)C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, hoặc -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh;

trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkylen)-CF_3, oxo, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b;

(c) N(+)$(AA)_3$, trong đó mỗi AA độc lập là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng phenyl;

(d) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(e) CN, halo, hoặc oxo;

(f) -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl) tùy ý được thế bằng OH, -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NR^aR^b, hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng -NR^aR^b,

(g) OH, -O-phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc -NR^aR^b;

(h) phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(i) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, C_1-C_6 alkyl, CF_3, hoặc CN;

(j) isoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng halo; và

(k) -NR^aR^b,

trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ:

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, naphtylenyl, -$NR^{az}R^{bz}$, -$C(O)NR^{az}R^{bz}$, oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

trong đó mỗi R^{az} và R^{bz} độc lập được chọn từ

(a) H,

(b) C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C_1-C_6alkyl), -C(O)O-(heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl)-S-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, - oxo, -O-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl hoặc halo, hoặc benzo[1,3]dioxol-2-yl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo;

(c) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó alkylen tùy ý được thế bằng OH, halo, hoặc CN;

(d) -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkylen tùy ý được thế bằng halo và phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, -O-(C_1-C_6 alkyl), -S-(C_1-C_6 alkyl, hoặc –O-phenyl;

(e) -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, oxo, hoặc C_1-C_6 alkyl;

(f) -(C_1-C_6 alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc -O-phenyl;

(g) –(C_1-C_6 alkyl)xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH hoặc CN;

(h) C_2-C_5 alkenyl;

(i) heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo,

(j) -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxymetyl,

(k) phenyl,

(l) -C(O)(C_1-C_6 alkyl),

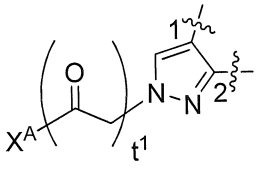
(m) -C(O)O(C_1-C_6 alkyl),

(n) -C(O)O(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), và

(o) -C(O)-phenyl,

với các điều kiện sau:

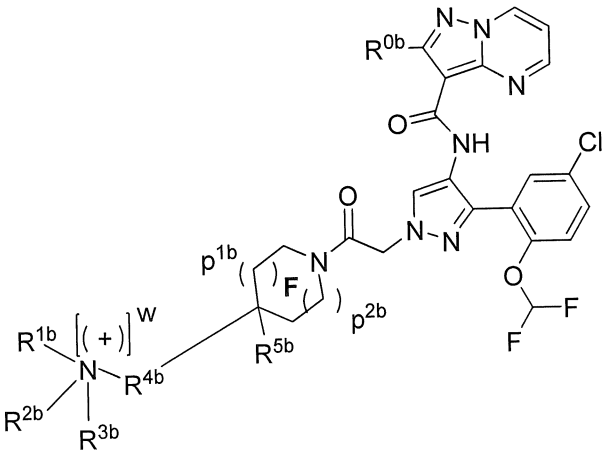
khi mỗi R^0, R^{00}, và R^{01} là H và vòng Q là



nếu t^1 bằng 0,

thì X^A không phải là metyl, 2-metylpropan-2-ol, hoặc tetrahydropyranyl; và, theo một số phương án, nếu vòng Q là (i) và t^1 bằng 0, thì X^A không thể là $-NR^aR^b$.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (II):



(II)

trong đó:

w bằng 0 hoặc 1;

R^{0b} là H hoặc NH_2;

R^{1b} được chọn từ nhóm bao gồm

a. H,

b. C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -O-(C_1-C_6 alkyl), naphtylenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc -C(O)NR^vR^w, trong đó R^v và R^w độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo,

c. -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng CN,

d. -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó alkyl tùy ý được thế bằng halo và trong đó phenyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CF_3, C_1-C_6 alkyl, –O-(C_1-C_6 alkyl) hoặc –O-phenyl,

e. -(C_1-C_6alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C_1-C_6 alkyl,

f. -(C_1-C_6alkylen)-O-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc

g. xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh;

R^{2b} được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo, hoặc C_2-C_5 alkenyl;

hoặc R^{1b} và R^{2b} cùng tạo thành heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng OH;

R^{3b} không có mặt hoặc metyl, trong đó khi R^{3b} là metyl, nitơ mà được gắn vào là N+ và w bằng 1;

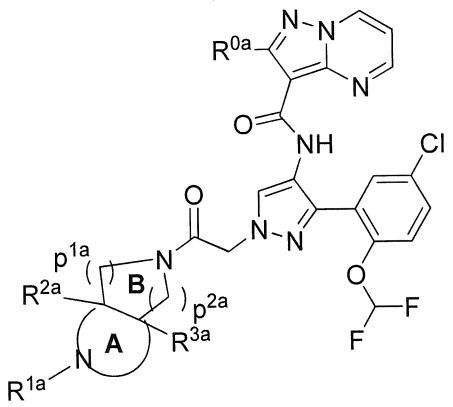
R^{4b} là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen;

R^{5b} được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, và phenyl; và

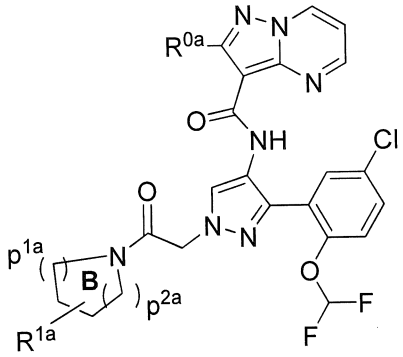
Vòng F là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh trong đó p^{1b} bằng 0, 1 hoặc 2 và p^{2b} bằng 0, 1 hoặc 2;

trong đó w bằng 1 chỉ khi R^{3b} là metyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (Ia) hoặc Công thức (Ib):



(Ia)



(Ib)

trong đó:

R^{0a} là H hoặc NH_2;

R^{1a} gắn vào nguyên tử nitơ của vòng A trong (Ia) hoặc được gắn vào nguyên tử cacbon của vòng B trong (Ib), và được chọn từ nhóm bao gồm:

a. H,

b. C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, -O-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -(2-oxoindolin-1-yl), -OC(O)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, -OC(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc phenyl;

c. -(C_1-C_6 alkylen)-O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl trong đó phenyl tùy ý được thế bằng halo;

d. -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng halo, OH, hoặc CN;

e. -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng oxo, C_1-C_6 alkyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

f. heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng oxo, C_1-C_6 alkyl, -C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)O-(C_1-C_6 alkyl), -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

g. -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-OH; và

h. -C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl;

i. -NR^aR^b, trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, -C(O)OH, phenyl, và heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh;

R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, và phenyl;

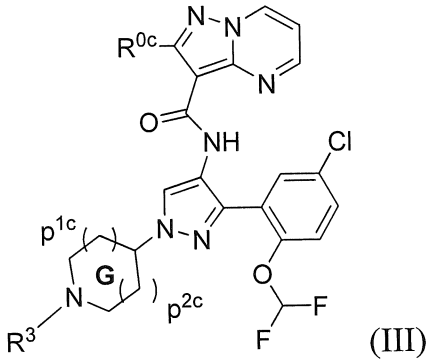
R^{3a} được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, và phenyl;

Vòng A là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh; và

Vòng B là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh hoặc heteroxyclyalkenyl có 3 đến 7 cạnh, trong đó p^{1a} bằng 0, 1 hoặc 2 và p^{2a} bằng 0, 1 hoặc 2,

với điều kiện là vòng A và vòng B cùng tạo thành heteroxycloalkyl hai vòng có 6 đến 11 cạnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (III):



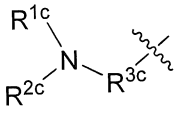
(III)

trong đó:

R^{0c} là H hoặc NH_2;

R^3 là (i) hoặc (ii):

(i)



trong đó:

R^{1c} được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, -(C_1-C_6 alkyl)-phenyl, –C(O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-phenyl, và heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh;

R^{2c} là H hoặc C_1-C_6 alkyl; và

R^{3c} là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen tùy ý được thế bằng oxo; hoặc

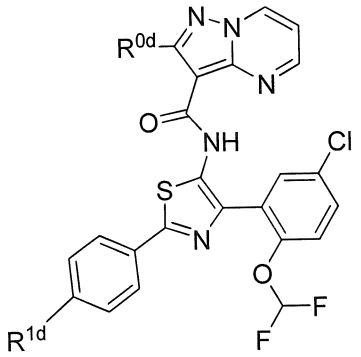
R^{1c} và R^{2c} cùng tạo thành heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl, oxo, hoặc -(C_1-C_6 alkylen)-phenyl; hoặc

R^{1c} và R^{3c} cùng tạo thành heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh;

(ii) H; C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc -O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl; -(C_1-C_6 alkylen)-C(O)O(C_1-C_6 alkyl); hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng –C(O)(C_1-C_6 alkyl); và

Vòng G là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh trong đó p^{1c} bằng 0, 1 hoặc 2 và p^{2c} bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (IV):



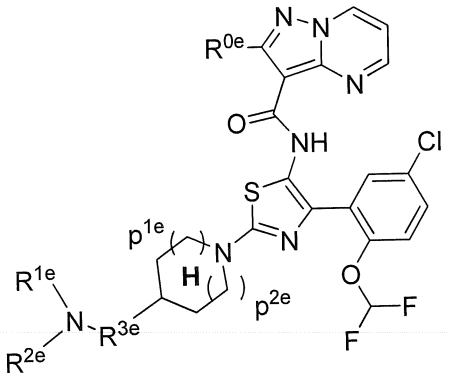
(IV)

trong đó:

R^{0d} là H hoặc NH_2;

R^{1d} là heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh hoặc -C(O)-heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl là C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý, CF_3, hoặc flo, hoặc R^{1d} là –(C_1-C_6 alkylen)-NR^vR^w, trong đó R^v và R^w độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (V):



(V)

trong đó:

R^{0e} là H hoặc NH_2;

R^{1e} được chọn từ nhóm bao gồm

a. H,

b. C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN, hoặc phenyl,

c. -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng CN,

d. -(C_1-C_6alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl;

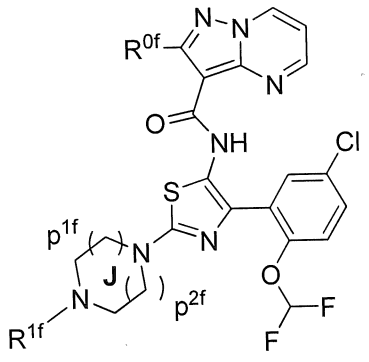
R^{2e} là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

hoặc R^{1e} và R^{2e} cùng tạo thành heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng halo hoặc -NR^vR^w, trong đó R^v và R^w độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^{3e} là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen tùy ý được thế bằng oxo; và

Vòng H là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh trong đó p^{1e} bằng 0, 1 hoặc 2 và p^{2e} bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (VI):



(VI)

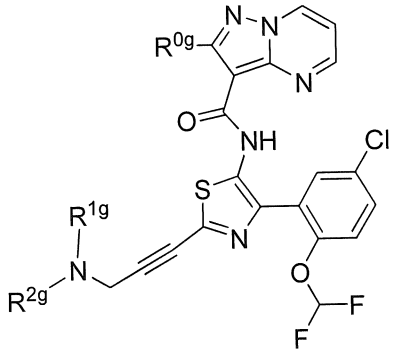
trong đó:

R^{0f} là H hoặc NH_2;

R^{1f} được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo, -C(O)OH, oxetan-3-ylmetyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh, -S-(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc phenyl, hoặc heteroxycloalkenyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng oxo; và

Vòng J là heteroxycloalkyl có 6 đến 7 cạnh, trong đó p^{1f} bằng 1 hoặc 2 và p^{2f} bằng 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (VII):



(VII)

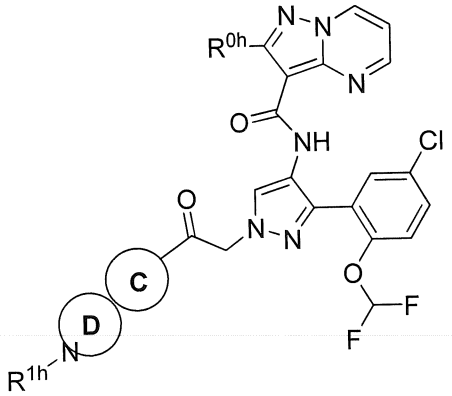
trong đó:

R^{0g} là H hoặc NH_2;

R^{1g} được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl;

R^{2g} được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (VIII):



(VIII)

trong đó:

R^{0h} là H hoặc NH_2;

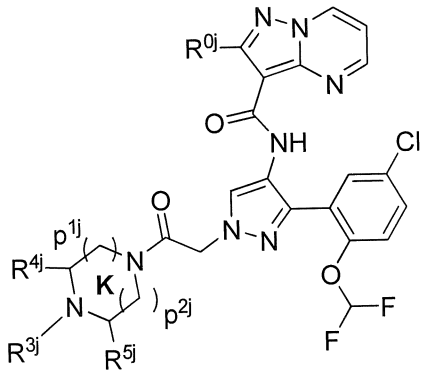
R^{1h} được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng CN, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkylen-C(O)O-(C_1-C_6 alkylen)-phenyl có 4 đến 6 cạnh;

Vòng C là xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh; và

Vòng D là heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh được thế ở nitơ duy nhất bằng R^{1h}; và

với điều kiện là các Vòng C và D cùng tạo thành heteroxycloalkyl vòng spiro có 3 đến 11 cạnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (IX):



(IX)

trong đó:

R^{0j} là H hoặc NH_2;

R^{3j} được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl) và phenyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng CN;

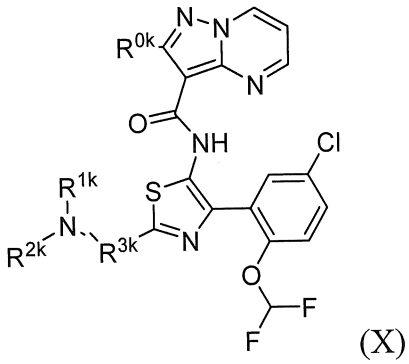
R^{4j} được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH;

hoặc R^{3j} và R^{4j} cùng tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh;

R^{5j} được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_6 alkyl; và

Vòng K là heteroxycloalkyl có 6 đến 7 cạnh trong đó p^{1j} bằng 1 hoặc 2 và p^{2j} bằng 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) trong đó hợp chất này có công thức (X):



(X)

trong đó:

R^{0k} là H hoặc NH_2;

R^{1k} được chọn từ nhóm bao gồm

a. H,

b. C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN, hoặc phenyl,

c. -(C_1-C_6 alkylen)-xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng CN,

d. -(C_1-C_6 alkylen)-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng C_1-C_6 alkyl;

R^{2k} được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_6 alkyl;

hoặc R^{1k} và R^{2k} cùng tạo thành heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng halo; C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH; hoặc -NR^vR^w, trong đó R^v và R^w độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng halo; và

R^{3k} là liên kết, metylen, hoặc –C(=O)-.

Theo một số phương án, X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 5 đến 6 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi trong số X^A và X^B độc lập tùy ý được thế bằng Y^1.

Theo một số phương án, X^A hoặc X^B là heteroxycloalkyl có 3 đến 11 cạnh tùy ý được thế bằng Y^1.

Theo một số phương án, vòng Q là (i). Theo một số phương án, vòng Q là (ii).

Theo một số phương án, t^1 bằng 0. Theo một số phương án, t^1 bằng 1.

Theo một số phương án, mỗi R^0, R^{00} và R^{01} là H.

Theo một số phương án, R^0 là NH_2.

Theo một số phương án, vòng Q là (i), t^1 bằng 0 hoặc 1, và mỗi R^0, R^{00} và R^{01} là H.

Theo một số phương án, vòng Q là (ii), t^2 bằng 0 hoặc 1, và mỗi R^0, R^{00} và R^{01} là H.

Theo một số phương án, vòng Q là (i), t^1 bằng 1, và X^A là NR^aR^b, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là H, C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bằng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng OH, halo, CN, hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng OH.

Theo một số phương án, vòng Q là (i), t^1 bằng 0, và X^A là C_1-C_6 alkyl hoặc xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, trong đó X^A tùy ý được thế bằng $-NR^aR^b$, trong đó R^a và R^b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), hoặc công thức phụ của chúng, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), hoặc công thức phụ của chúng, trong trị liệu.

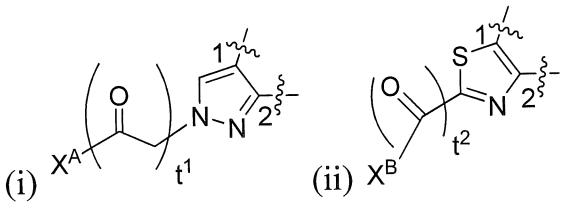
Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), hoặc công thức phụ của chúng, để điều trị bệnh viêm, như hen.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), hoặc công thức phụ của chúng, để bào chế thuốc để điều trị bệnh viêm, như hen.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), hoặc công thức phụ của chúng, được dùng để điều trị bệnh viêm, như hen.

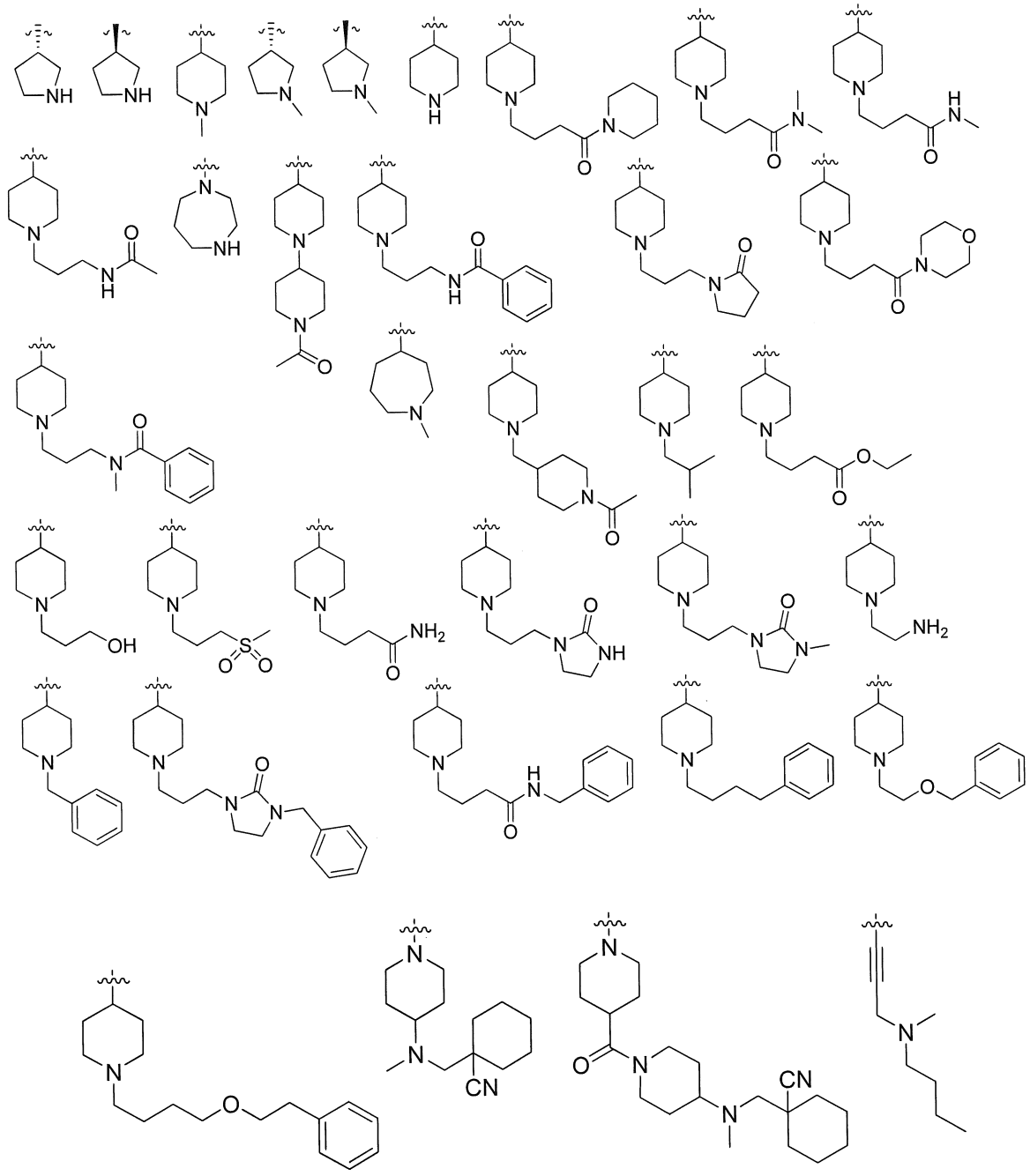
Đồng thời, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đáp ứng với sự ức chế hoạt tính Janus kinaza ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), hoặc công thức phụ của chúng. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh này là hen. Theo một số phương án, Janus kinaza là JAK1. Theo một số phương án, hợp chất này được sử dụng thông qua xông hít.

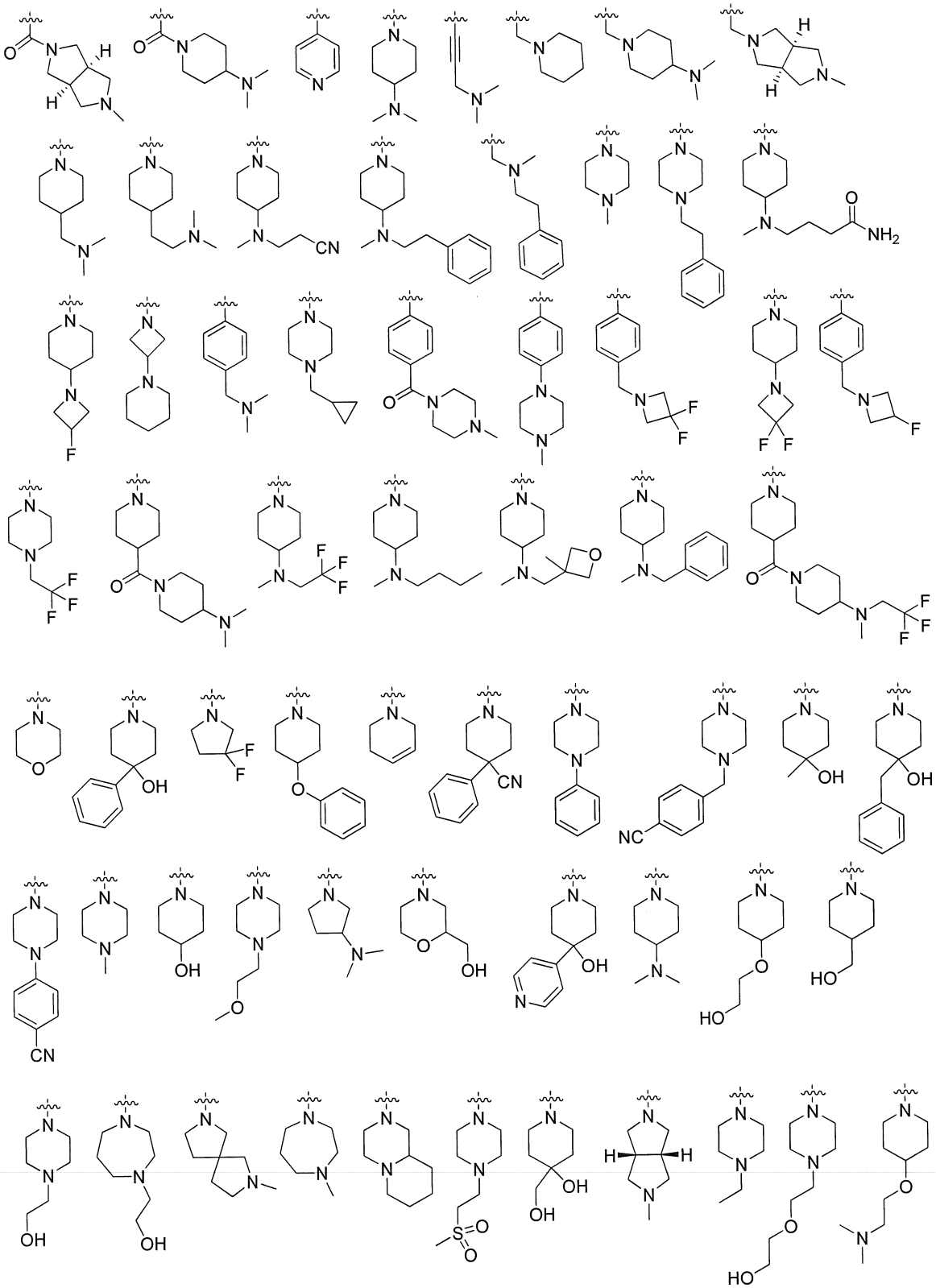
Theo một số phương án, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):

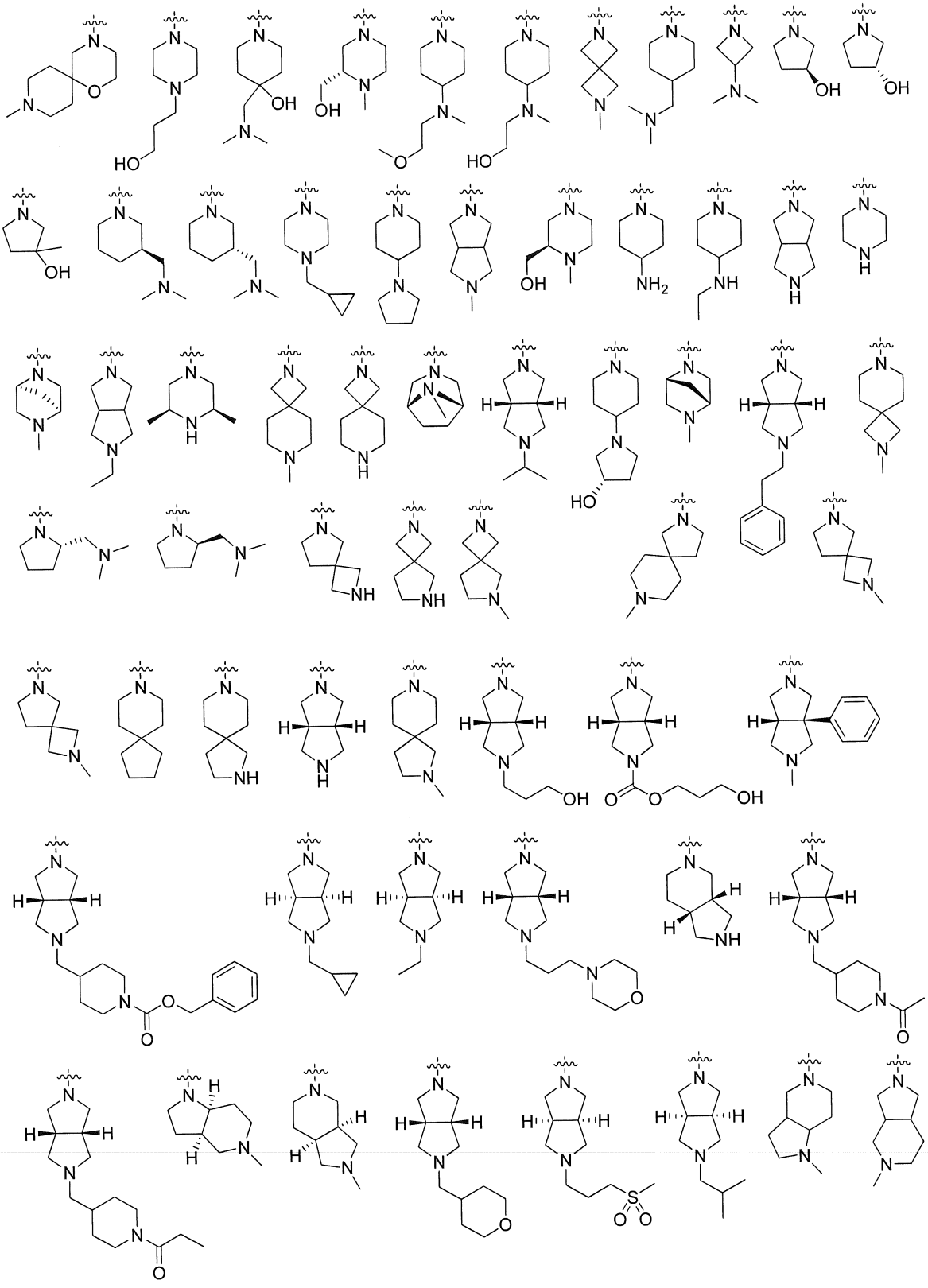


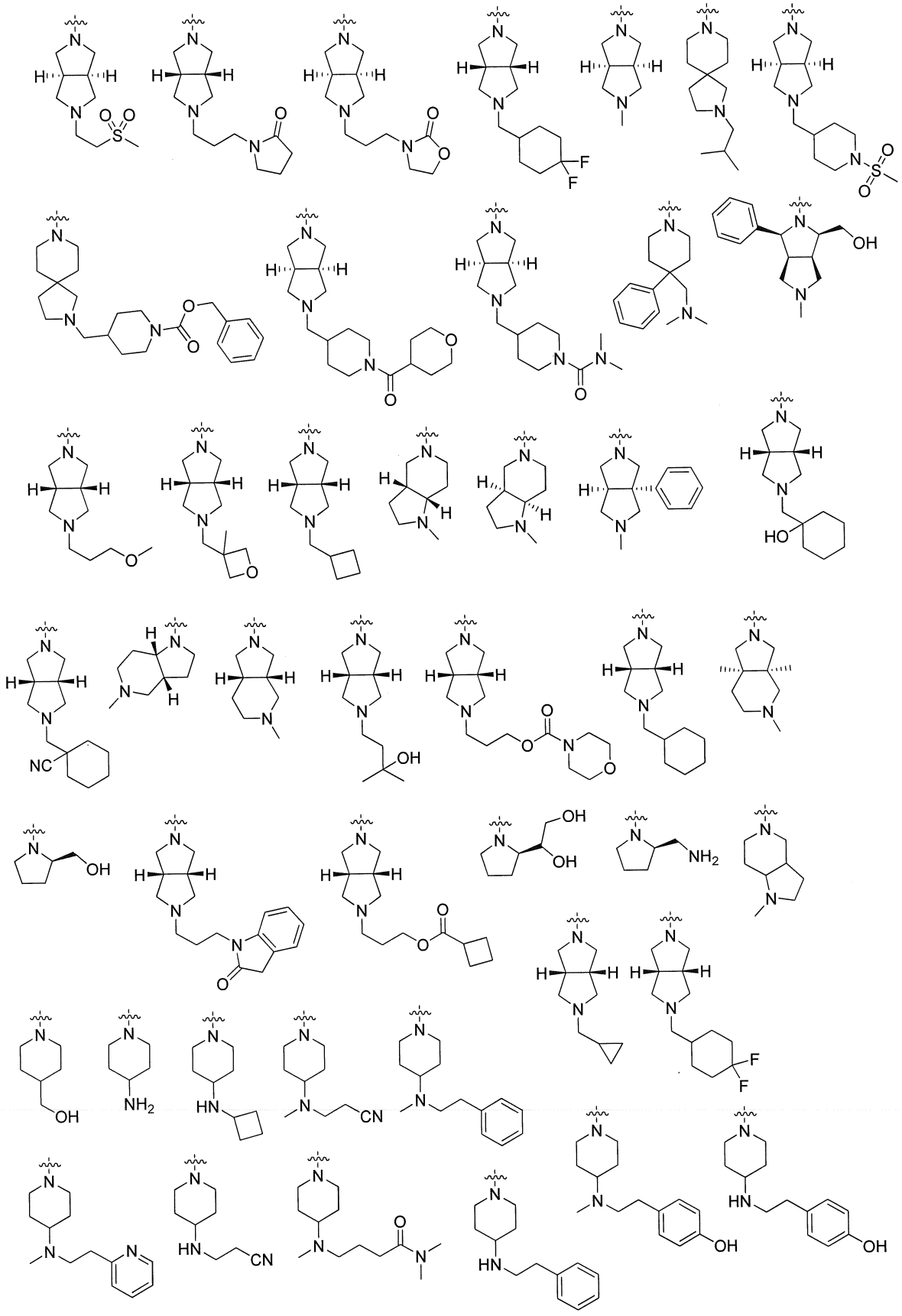
,

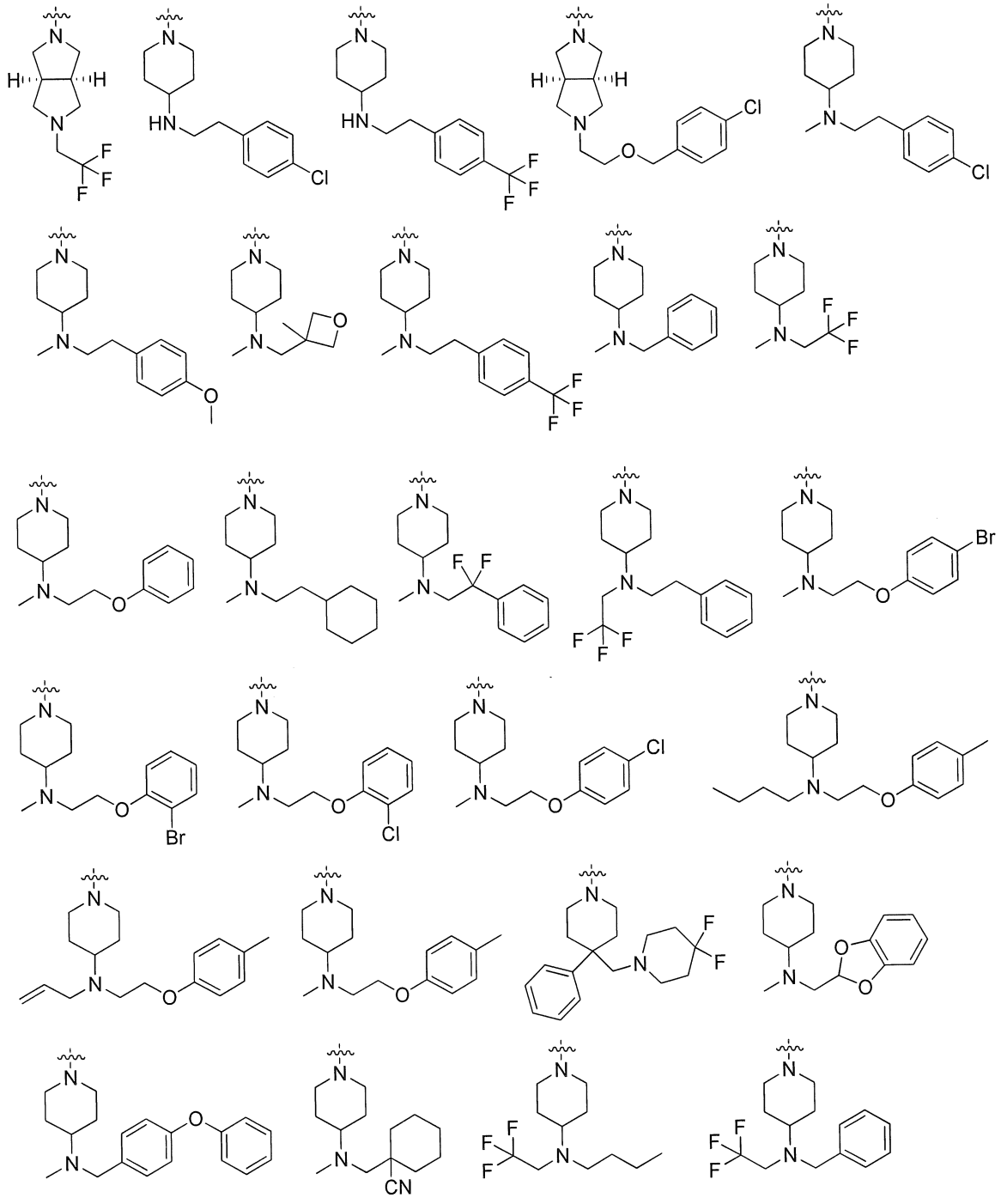
trong đó mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1, và mỗi X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

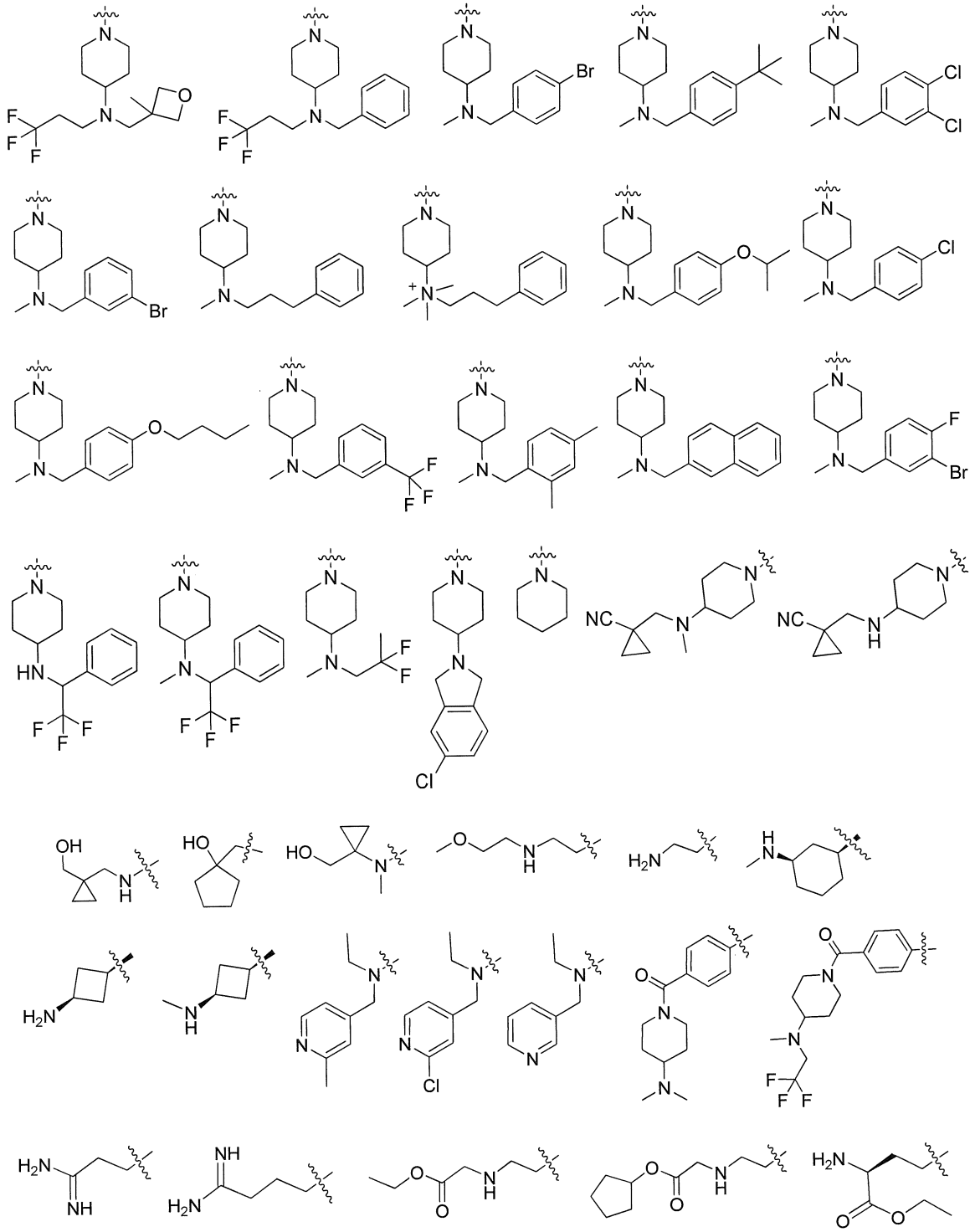


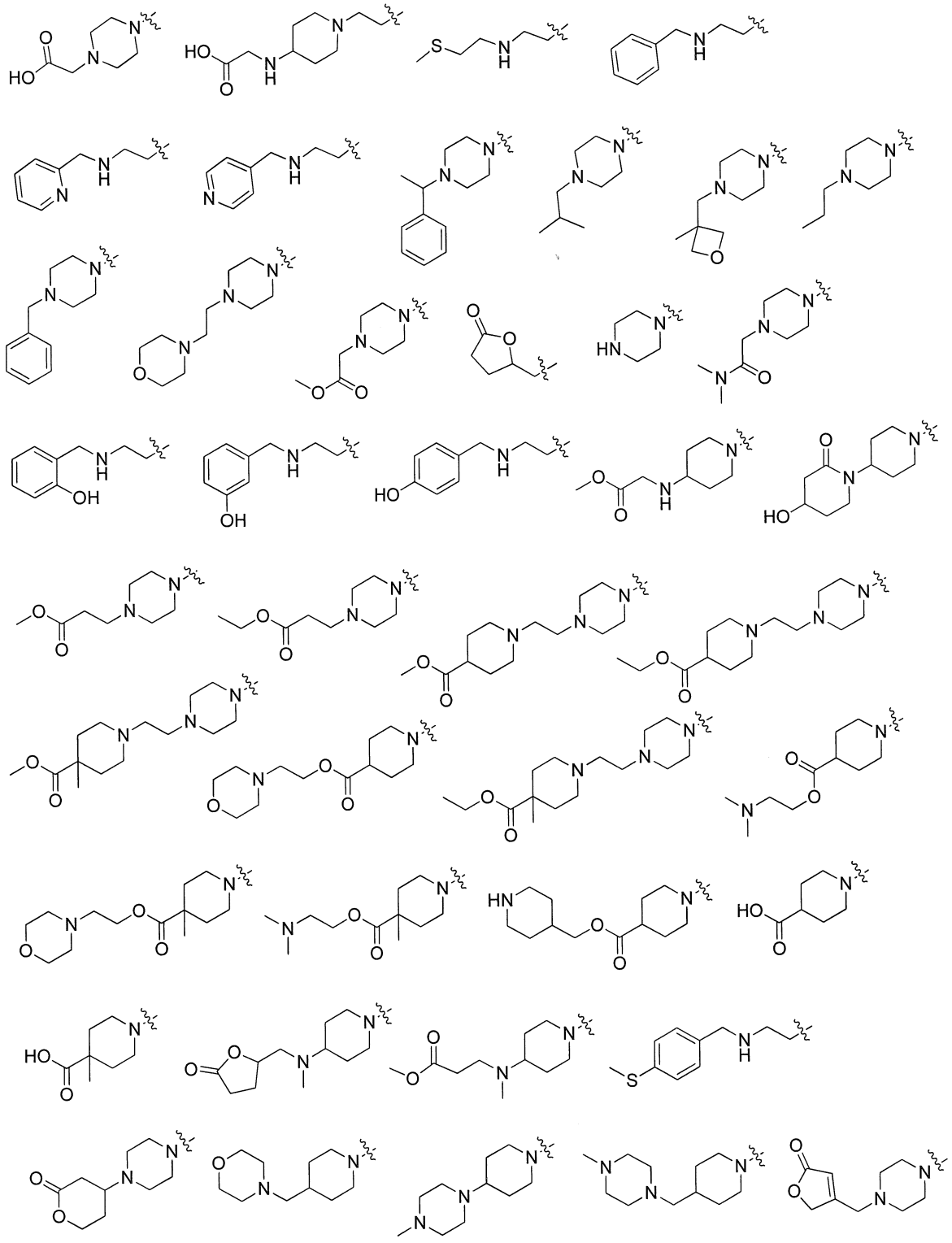


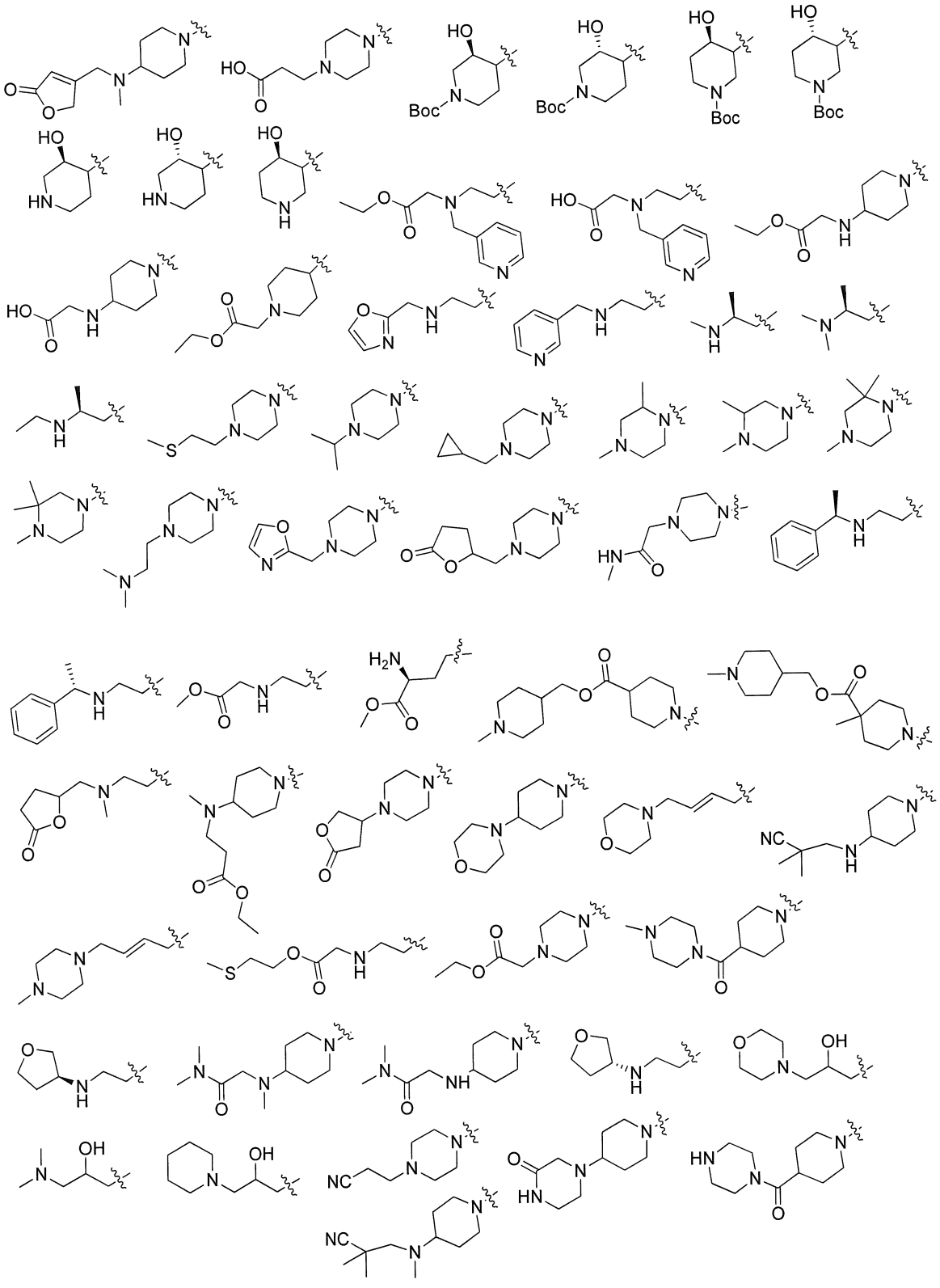


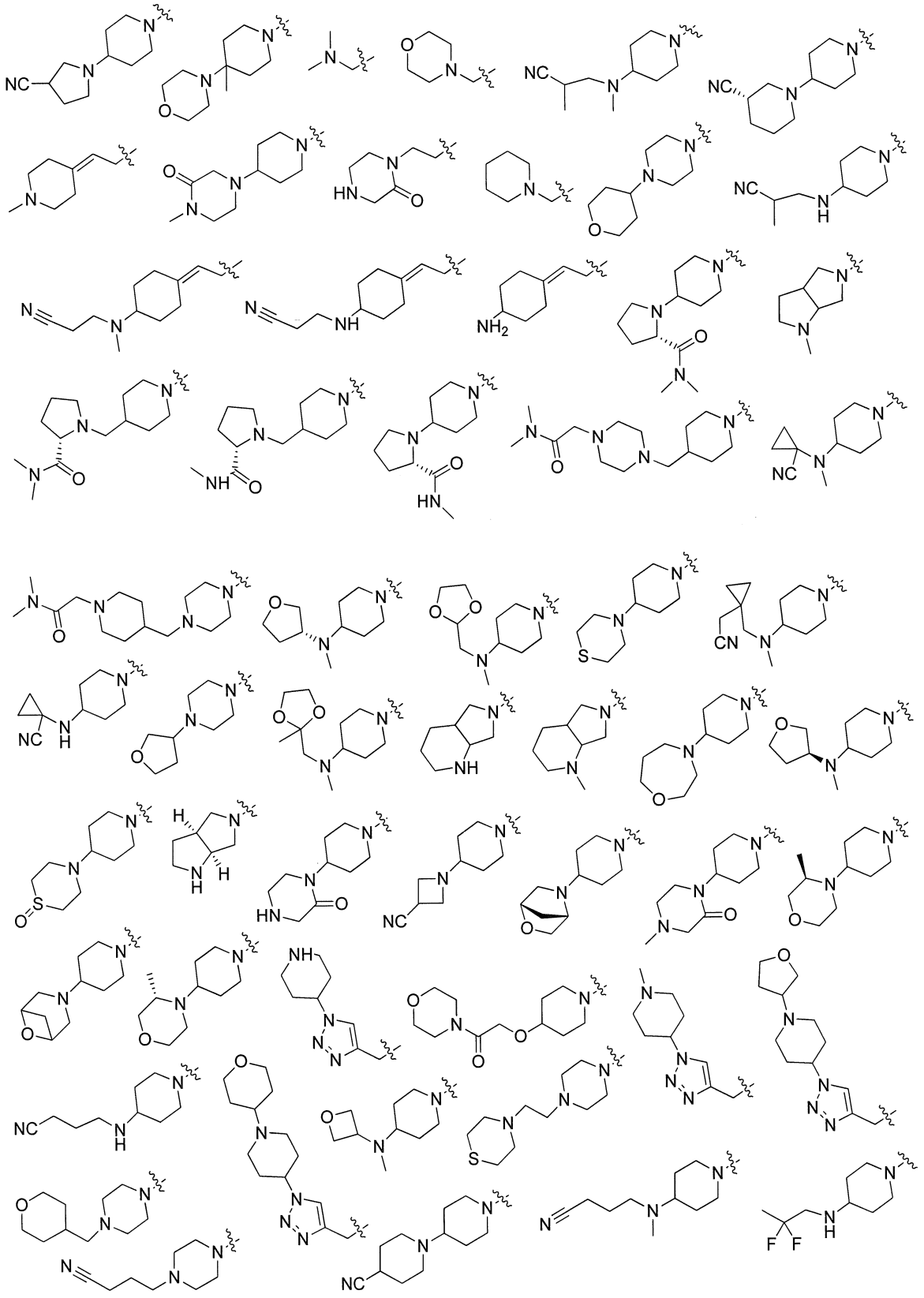




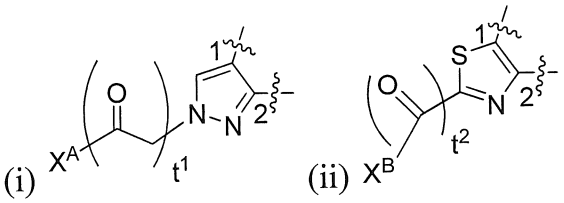






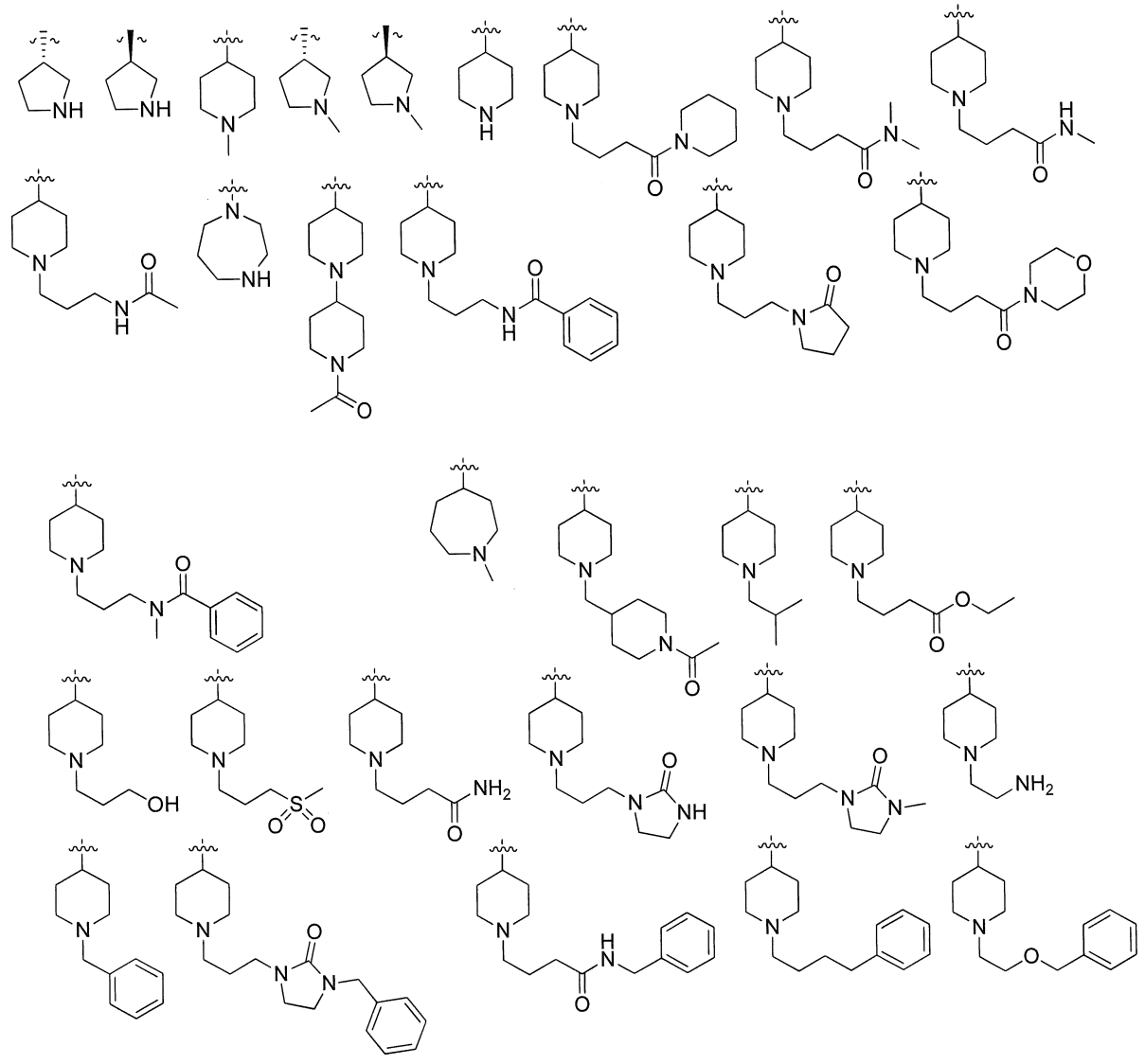


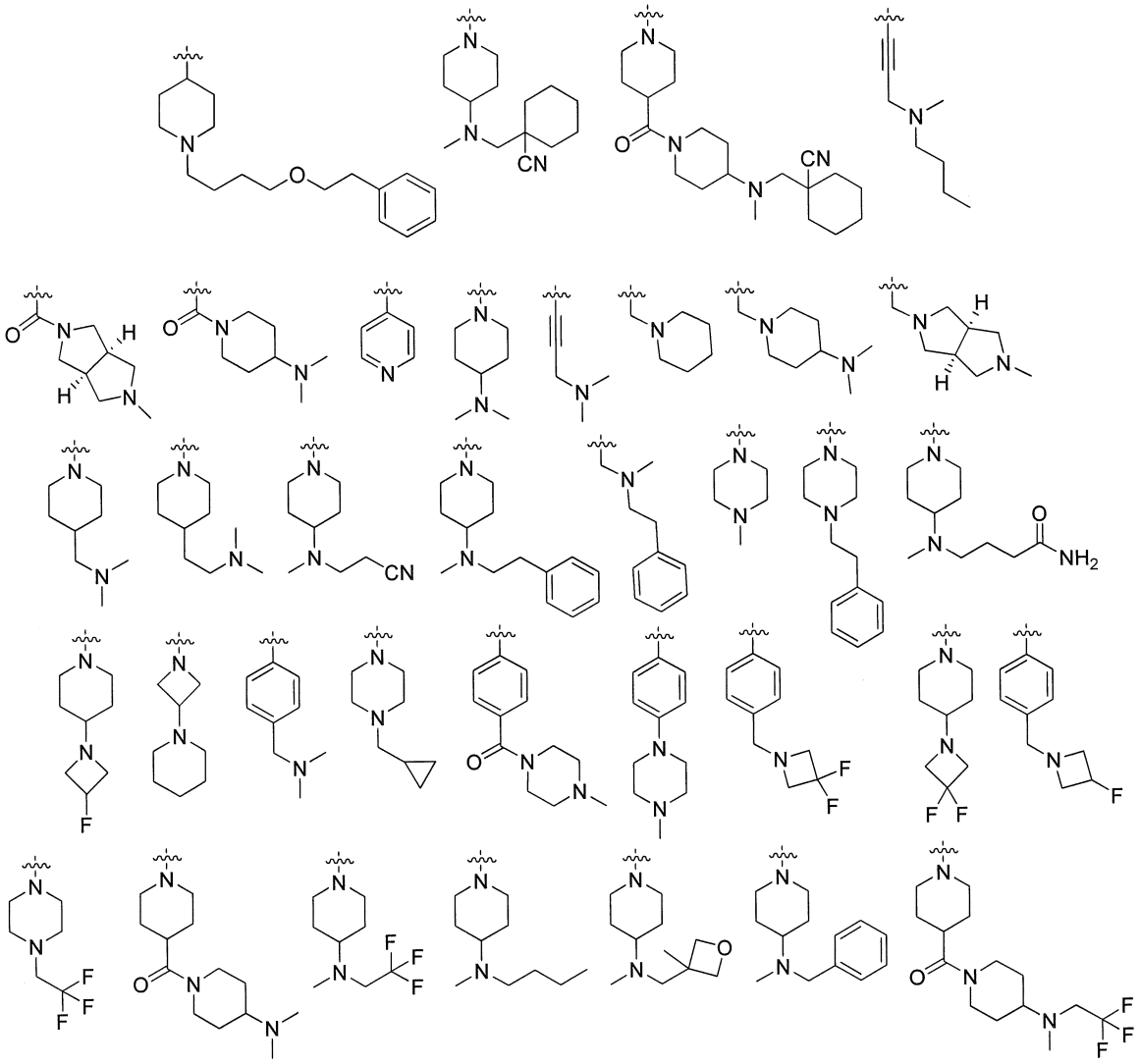
Theo một số phương án, như hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A), R^{00} là H hoặc CH_3; R^{01} là H hoặc NH_2; R^0 là H hoặc NH_2; và vòng Q là (i) hoặc (ii):

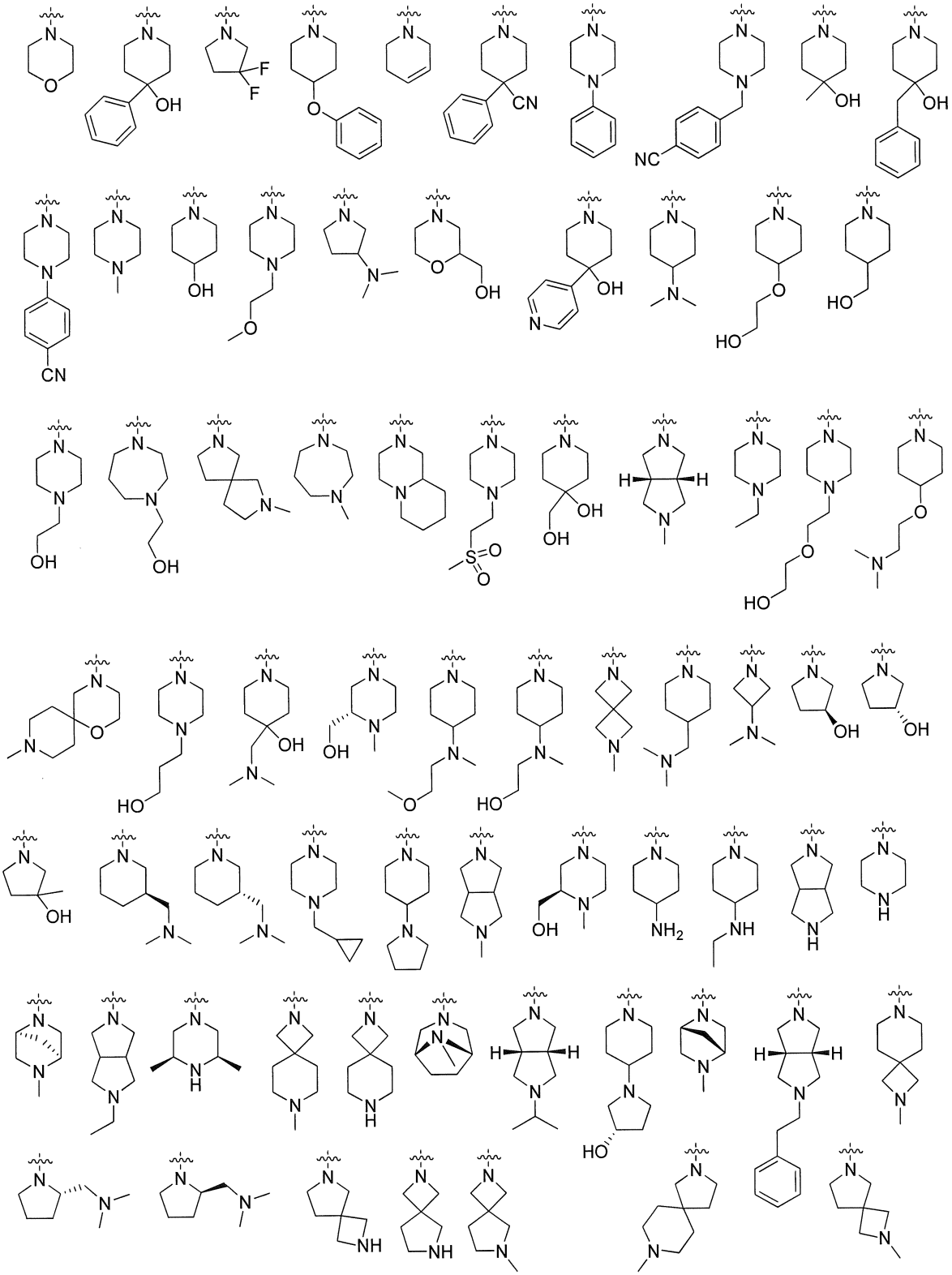


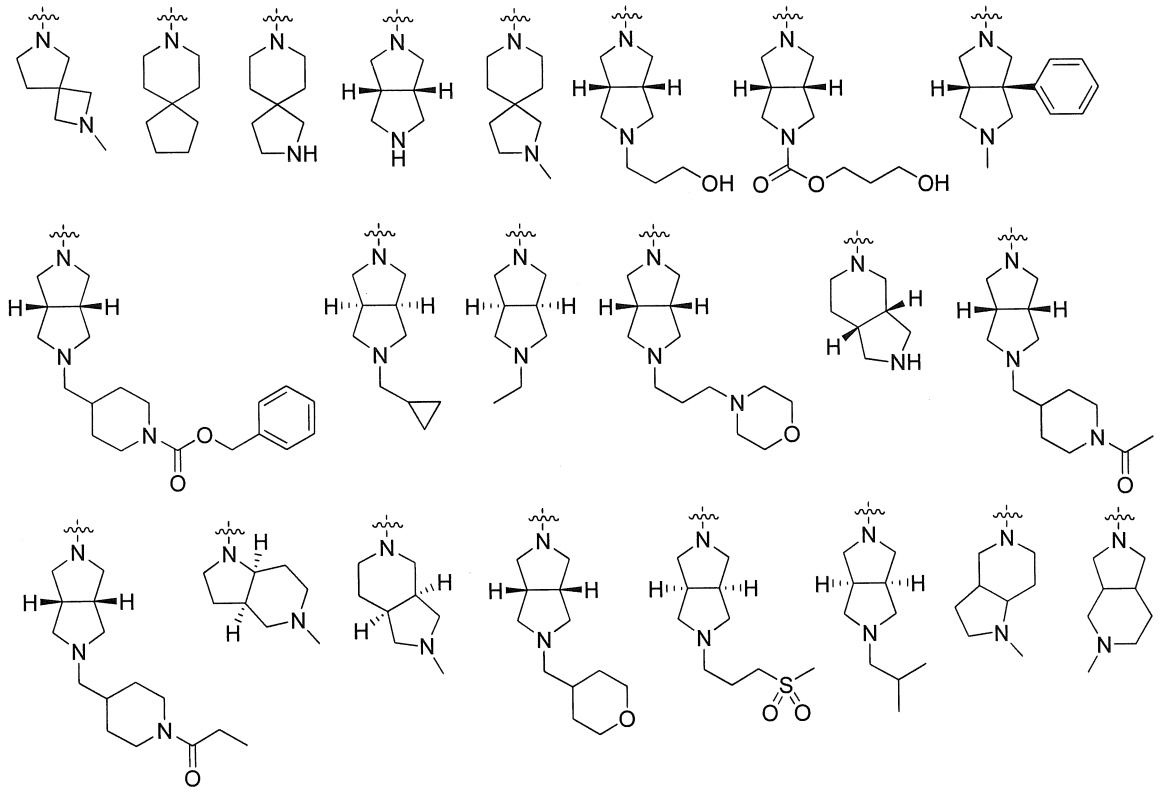
,

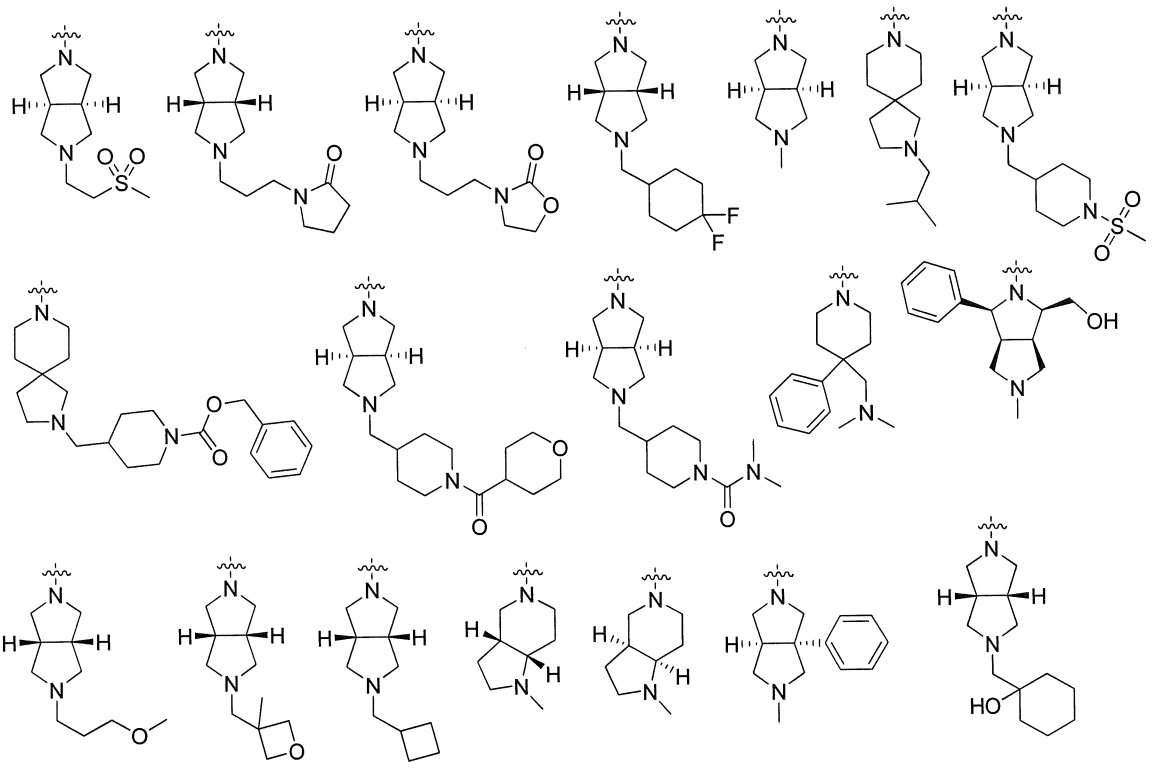
trong đó mỗi t^1 và t^2 độc lập bằng 0 hoặc 1, và mỗi X^A và X^B độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

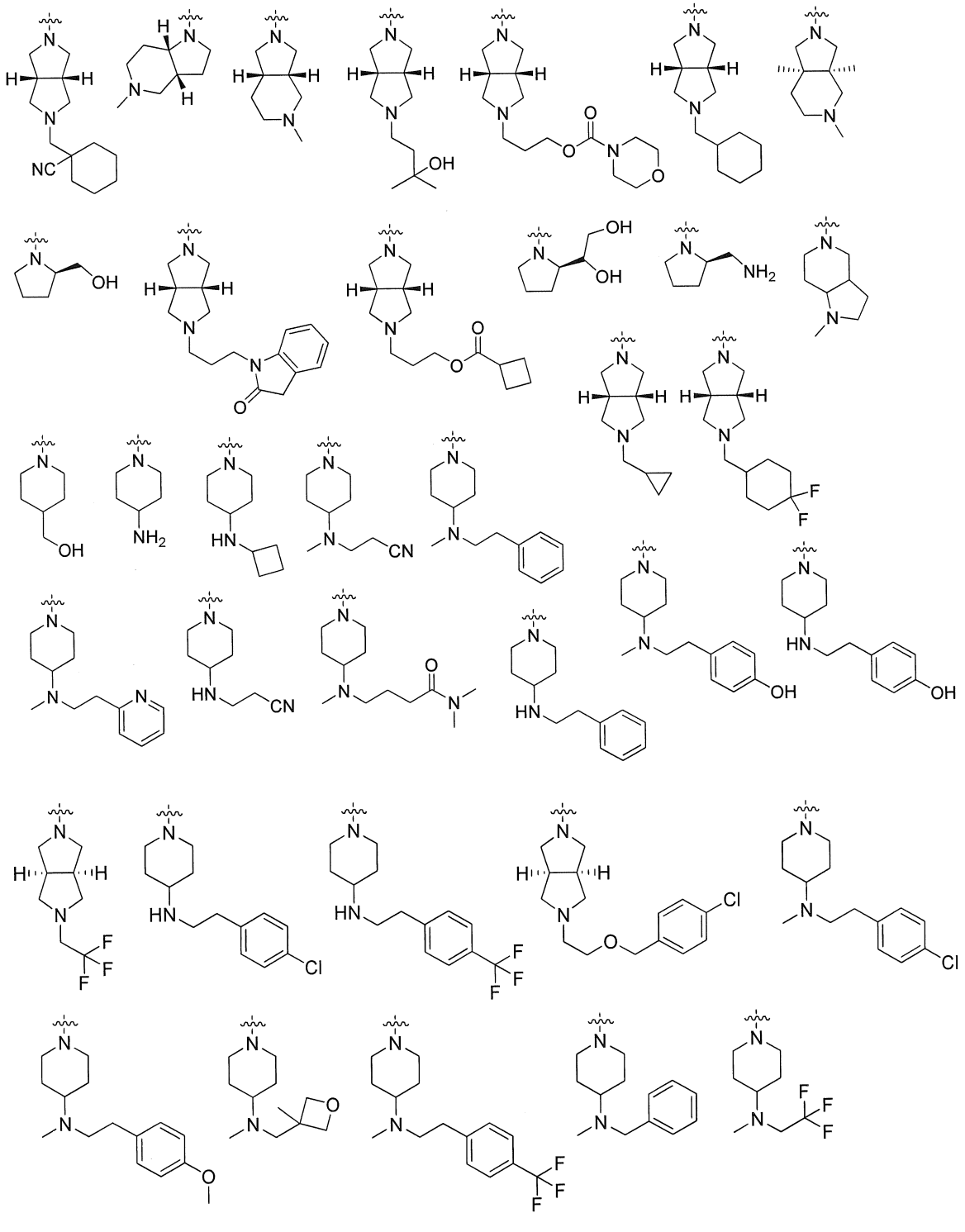


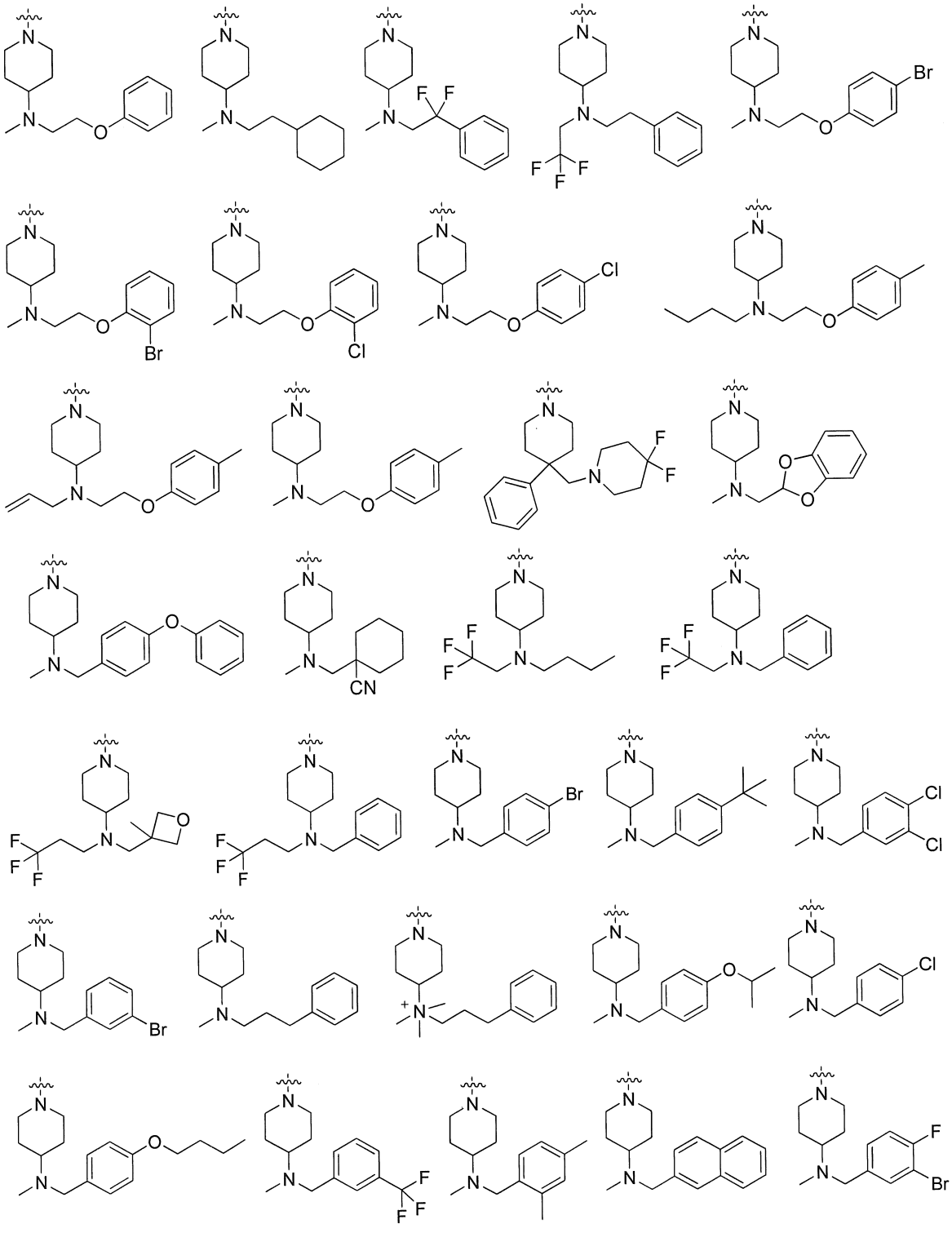


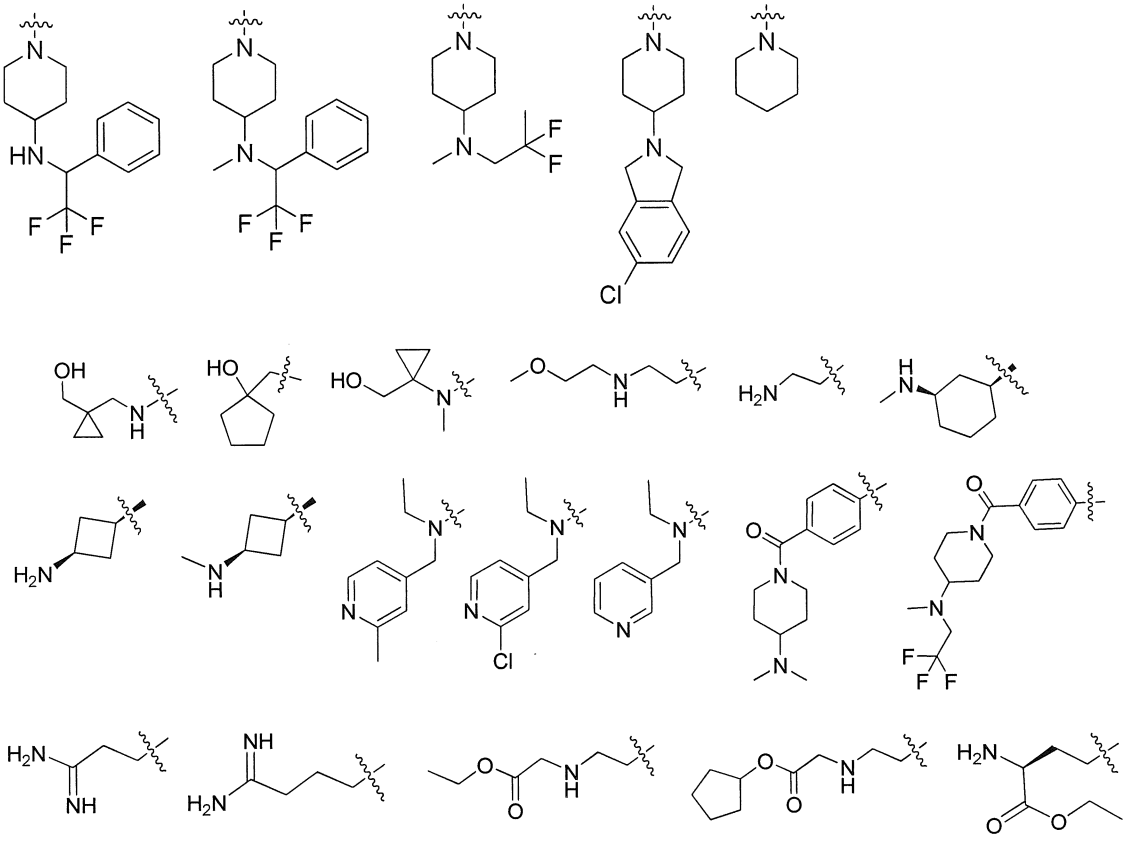


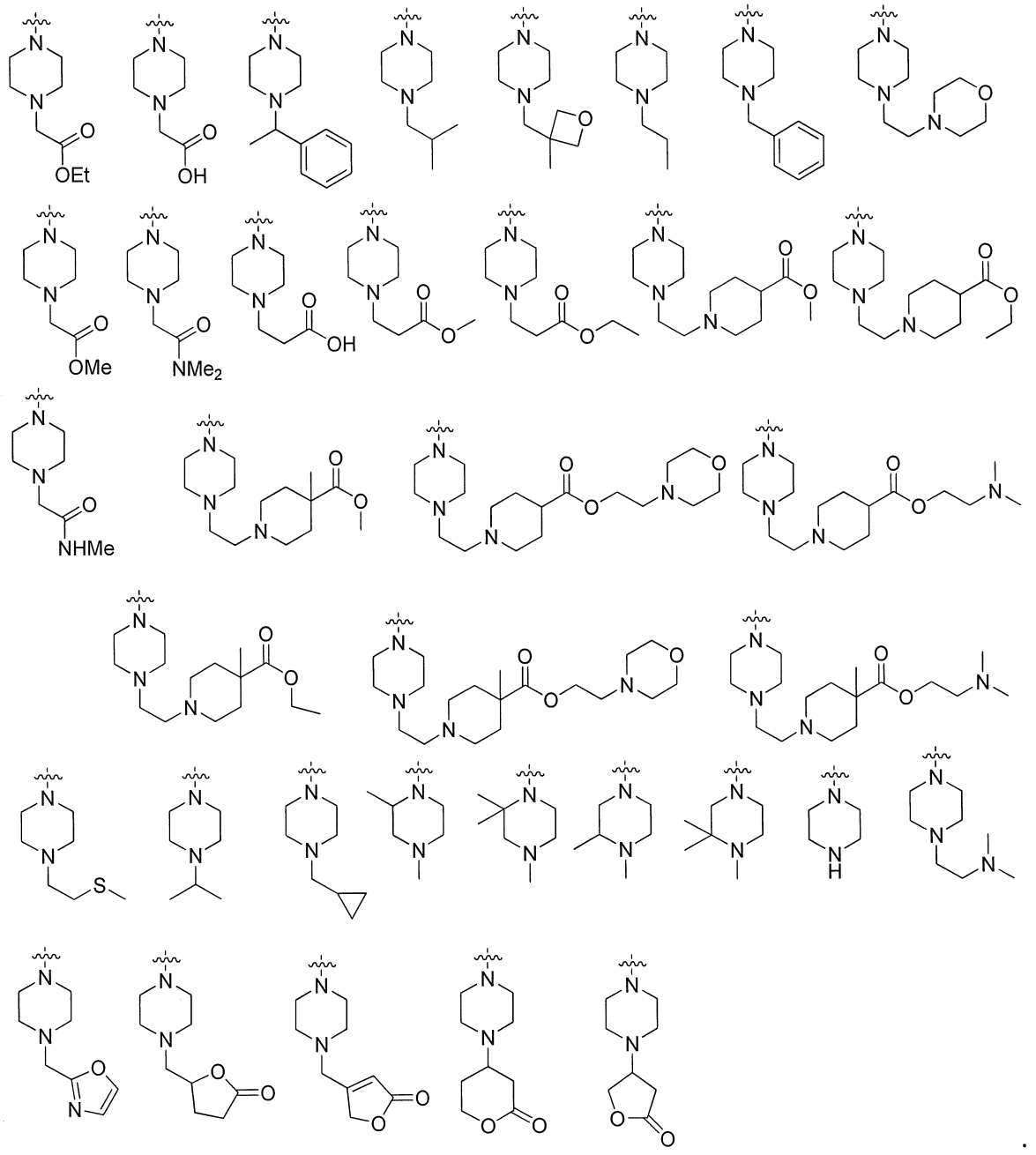








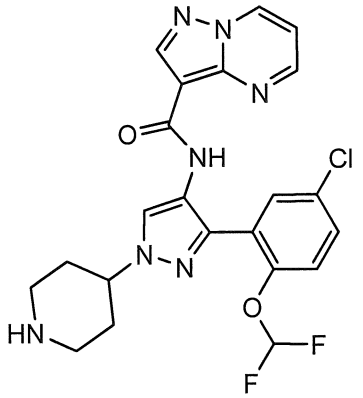
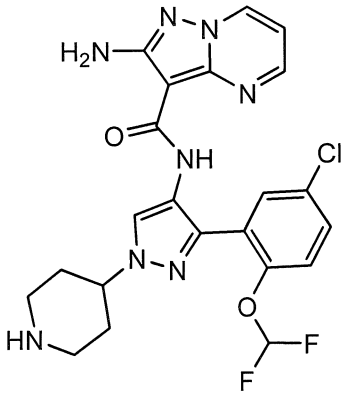
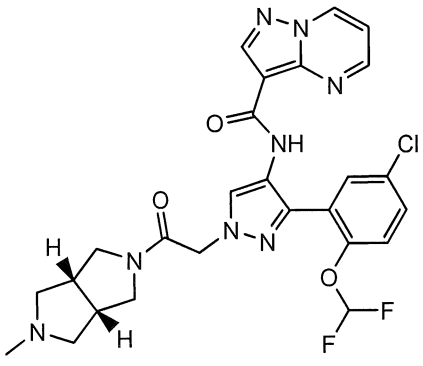


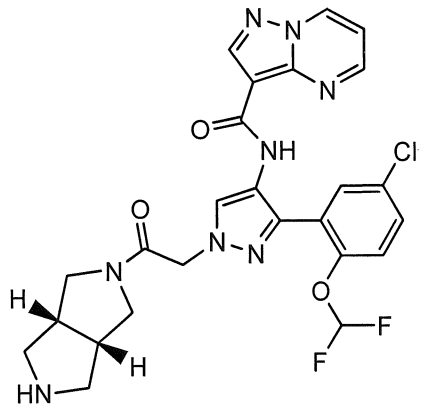
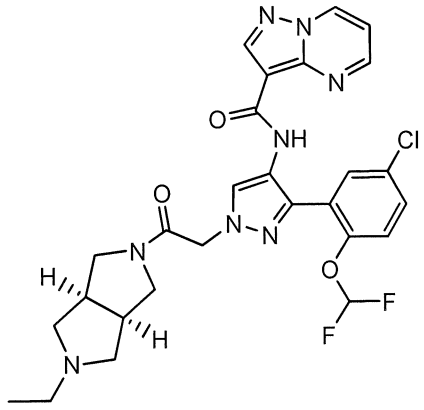
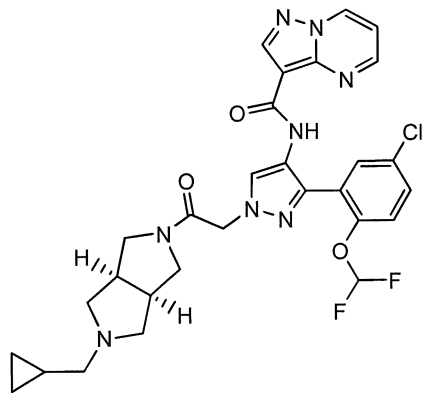
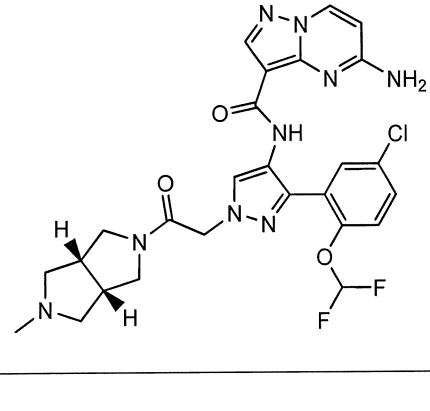


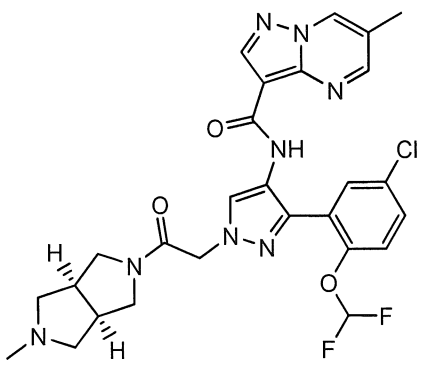
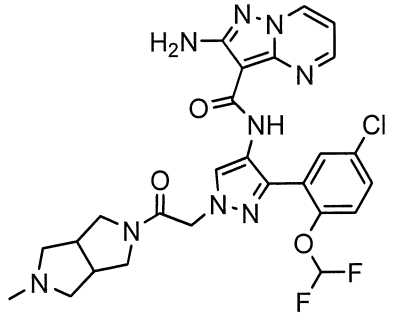
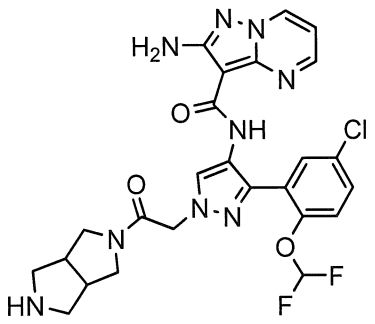
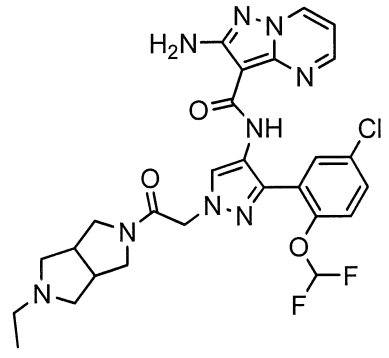
Theo phương án bất kỳ ở đây, một hoặc nhiều hợp chất được nêu trong WO 2011/003065 bị loại trừ.

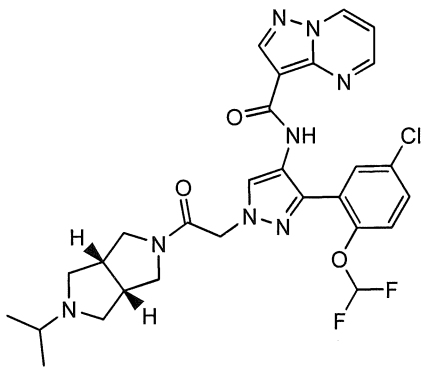
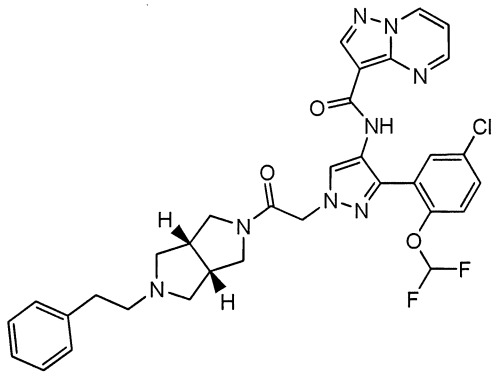
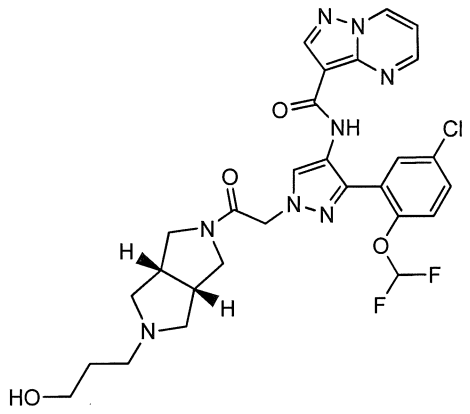
Sáng chế còn đề xuất hợp chất được chọn từ Các ví dụ 1-468 hoặc Bảng 1, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Nếu có bất kỳ sự khác biệt nào giữa cấu trúc và tên hóa học của nó, thì sẽ ưu tiên sử dụng cấu trúc.

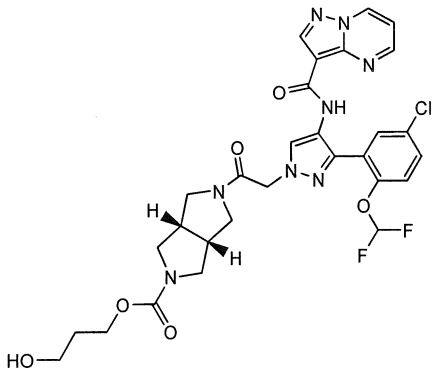
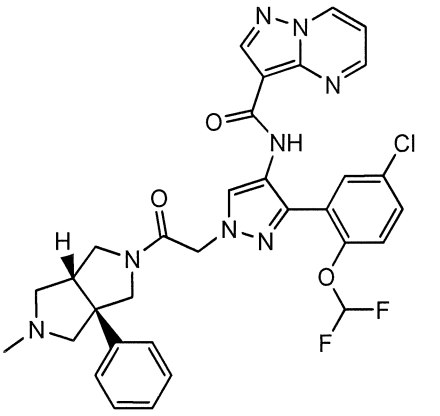
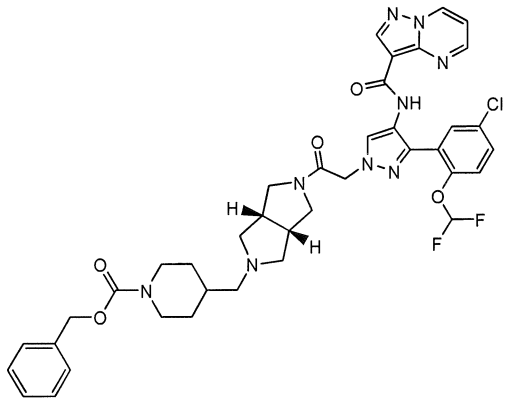
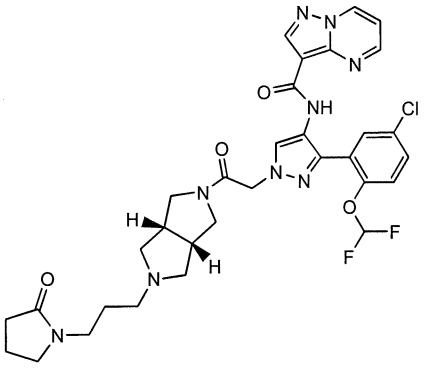
Bảng 1: Các hợp chất ví dụ của sáng chế

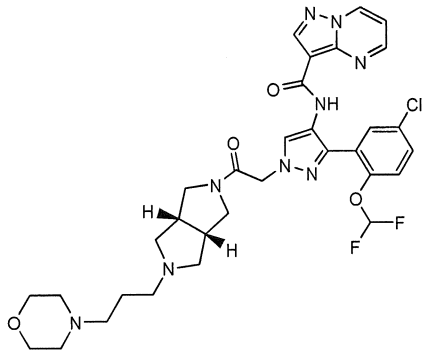
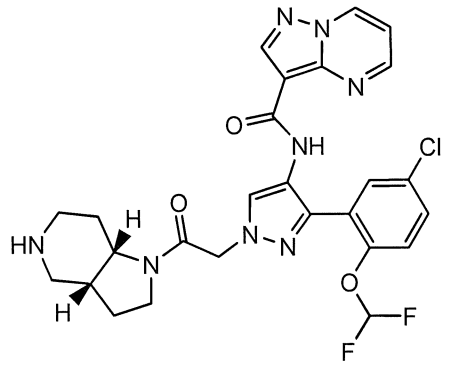
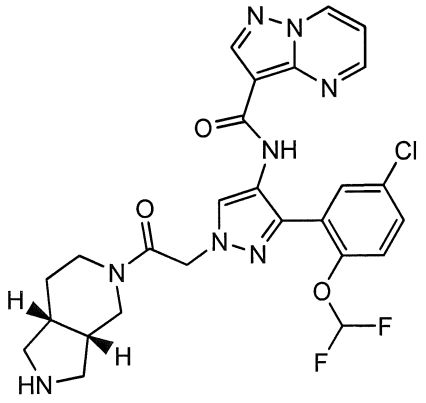
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hợp chất
1		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
2		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
3		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

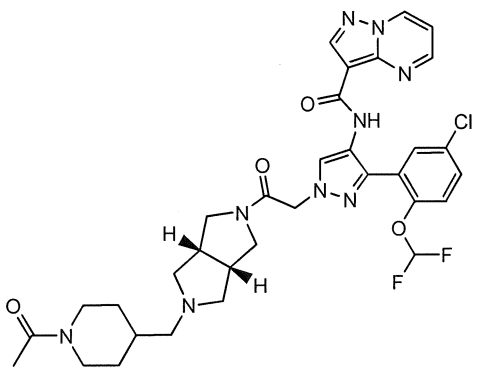
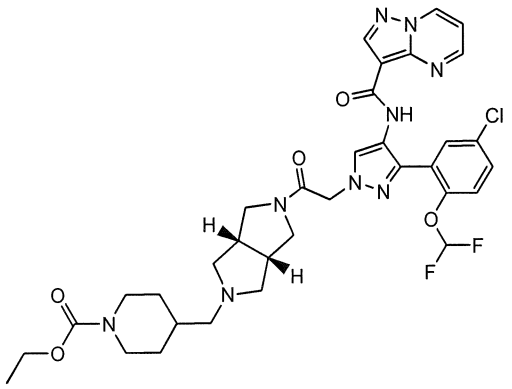
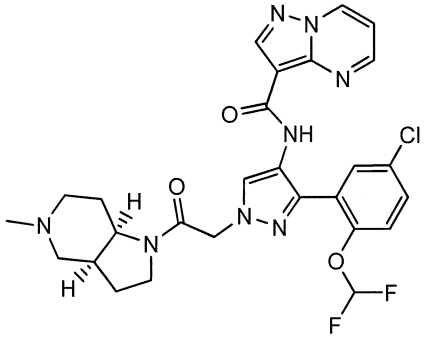
4		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
5		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-etyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
6		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(xyclopropylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
7		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-5-amino-pyrazolo[1,5-

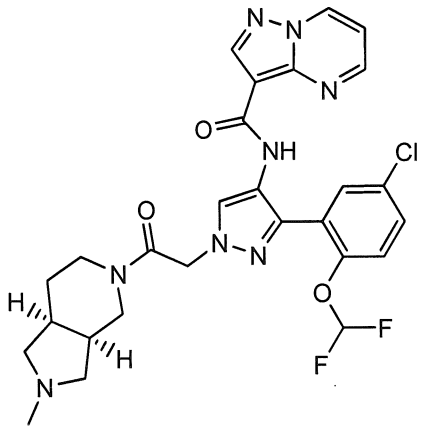
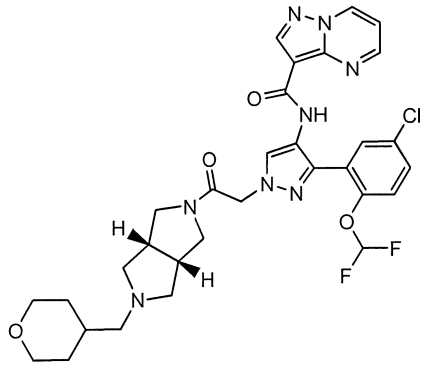
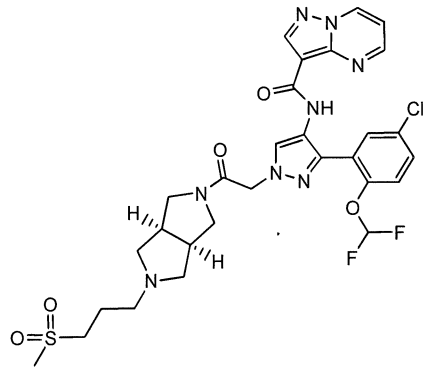
		a]pyrimidin-3-carboxamit
8		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-6-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
9		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
10		N-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
11		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-etyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-

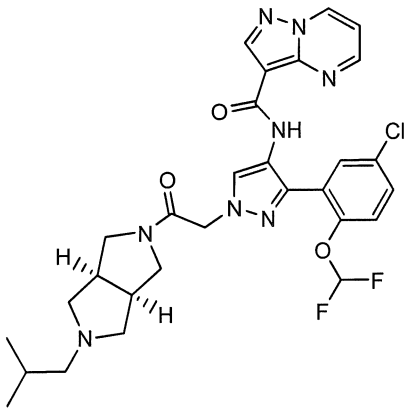
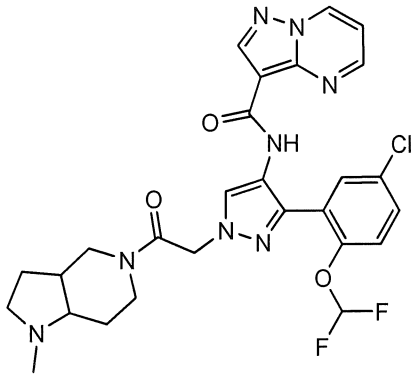
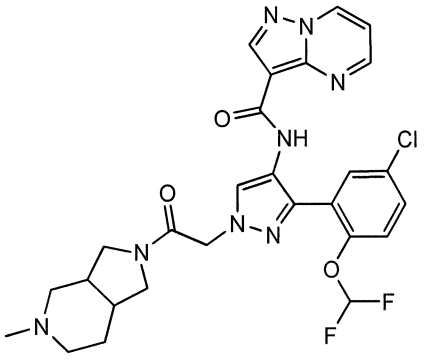
		carboxamit
12		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-isopropyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
13		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(2-phenyletyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
14		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-hydroxypropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

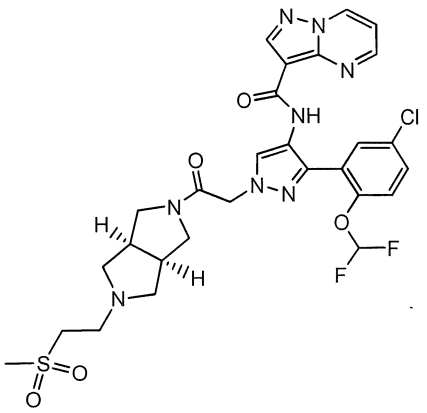
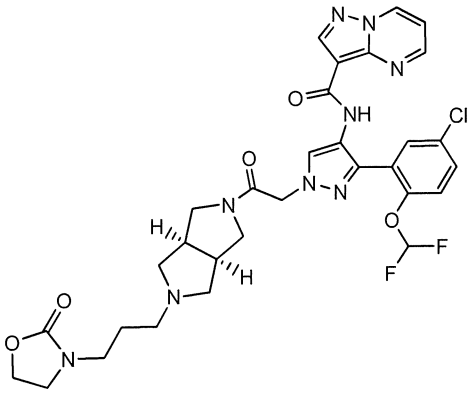
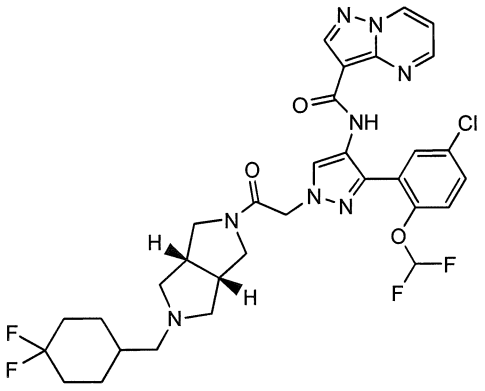
15		3-hydroxypropyl (3aR,6aS)-2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino) pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrole-5-carboxylat
16		N-[1-[2-[(3aR,6aR)-2-metyl-3a-phenyl-3,4,6,6a-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
17		benzyl 4-[[(3aR,6aS)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat
18		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-

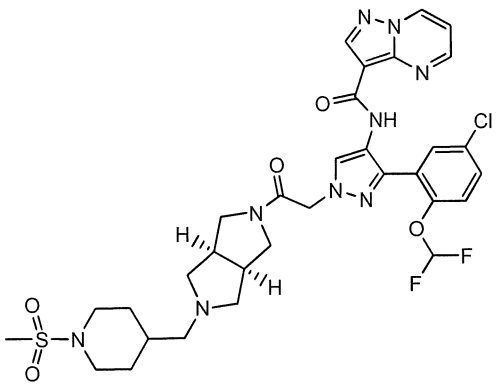
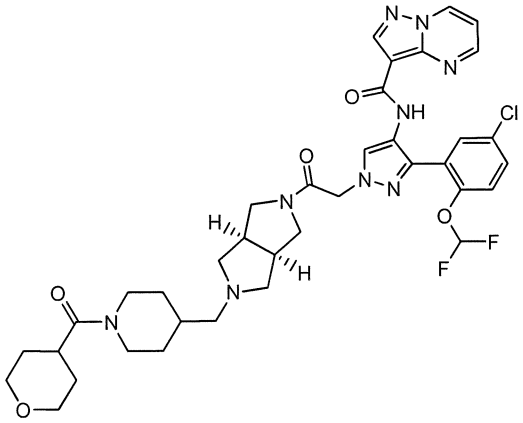
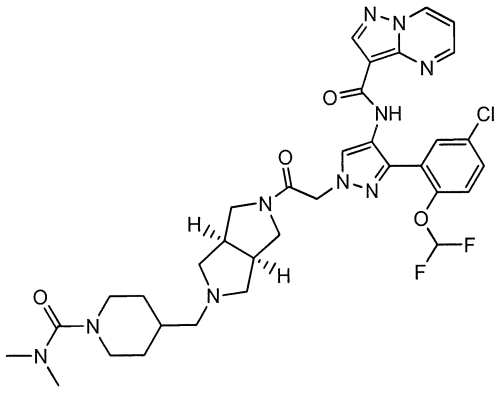
		a]pyrimidin-3-carboxamit
19		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-morpholinopropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
20		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydropyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
21		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-1,2,3,3a,4,6,7,7a-octahydropyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

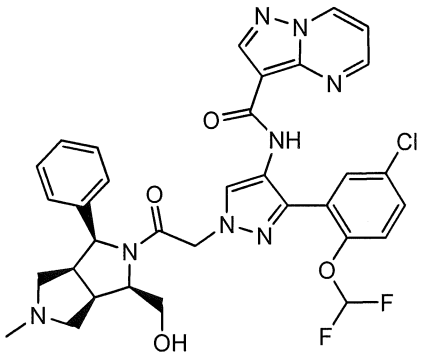
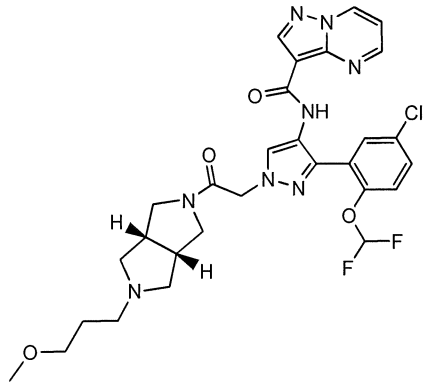
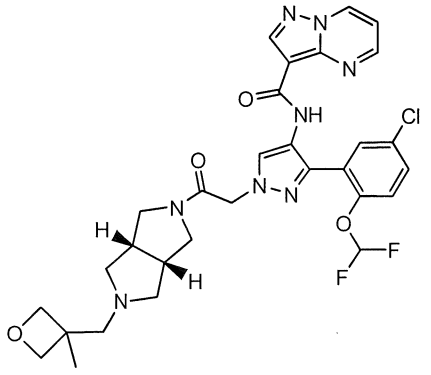
22		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-axetyl-4-piperidyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
23		etyl 4-[[(3aS,6aR)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat
24		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

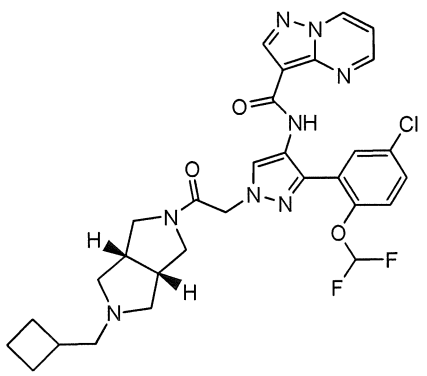
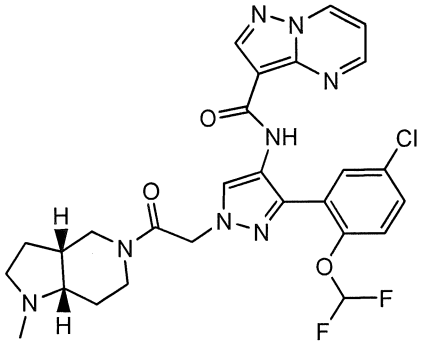
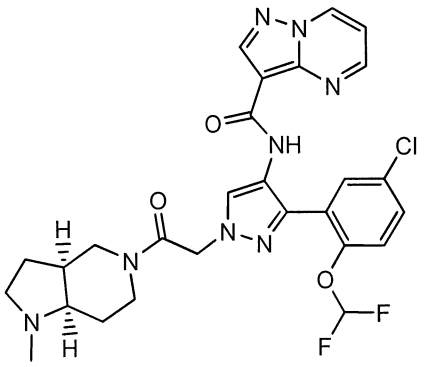
25		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-2-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
26		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
27		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(3-metylsulfonylpropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

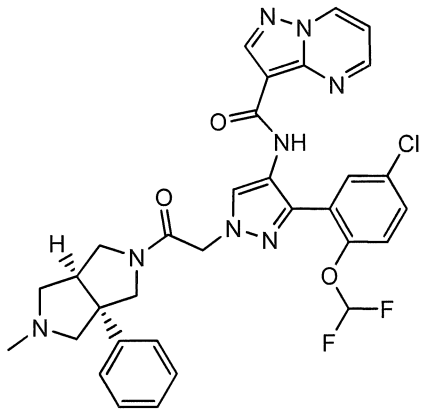
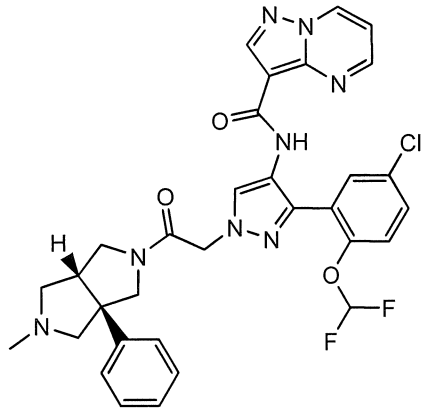
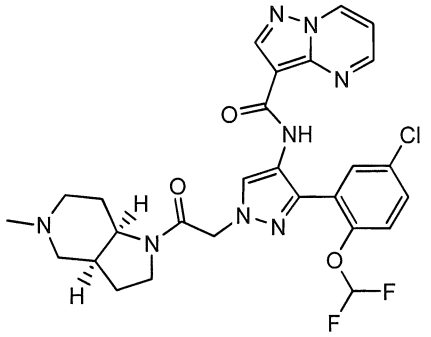
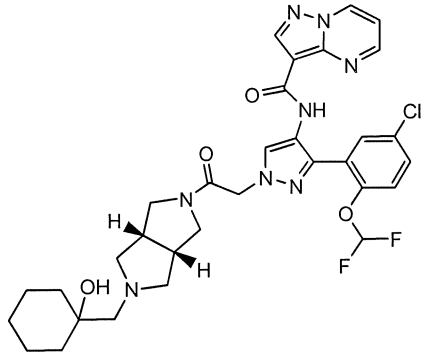
28		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-isobutyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
29		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
30		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

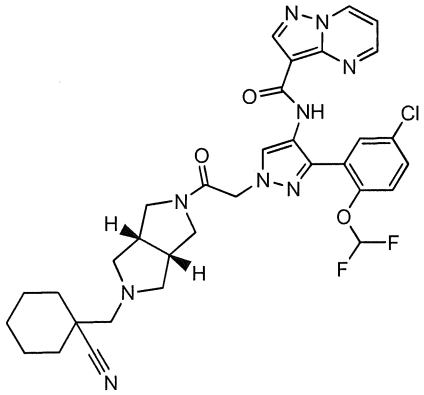
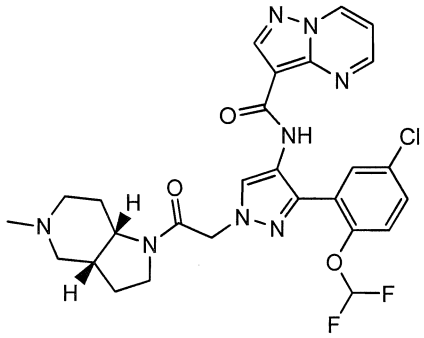
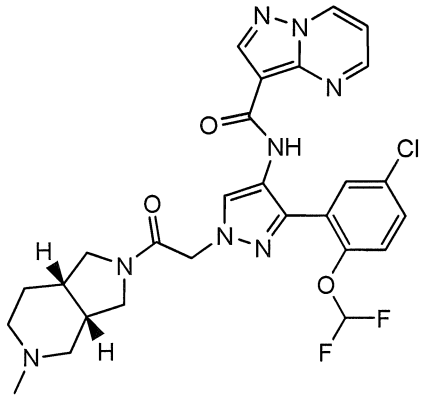
31		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(2-metylsulfonyletyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
32		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[3-(2-oxooxazolidin-3-yl)propyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
33		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

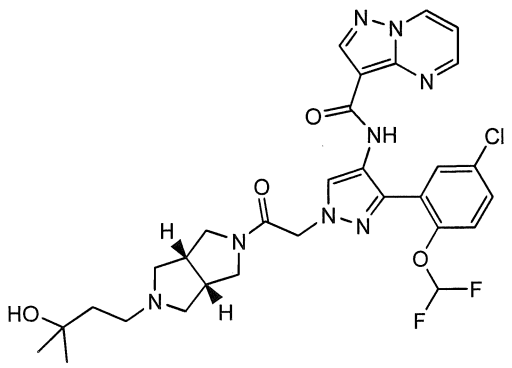
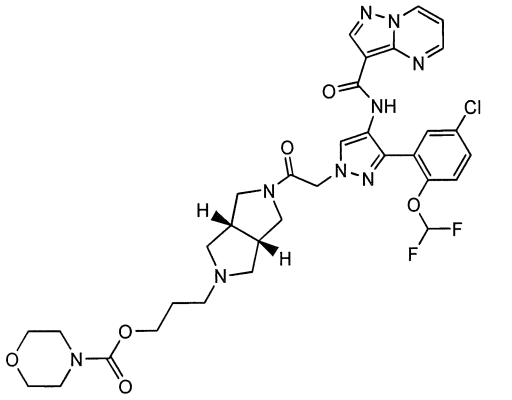
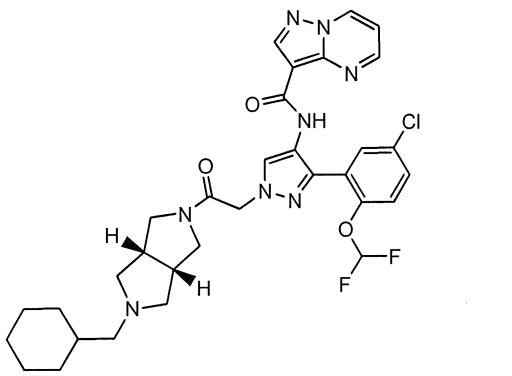
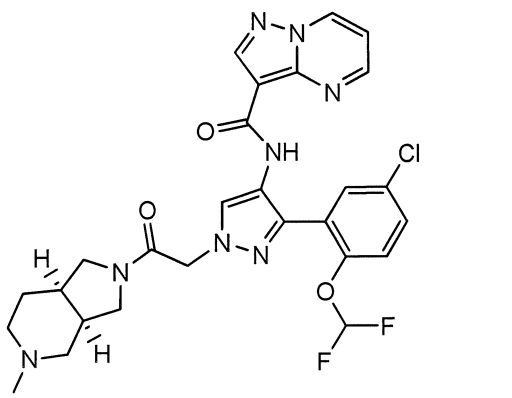
34		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
35		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[[1-(tetrahydropyran-4-carbonyl)-4-piperidyl]metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
36		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[[1-(dimetylcarbamoyl)-4-piperidyl]metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

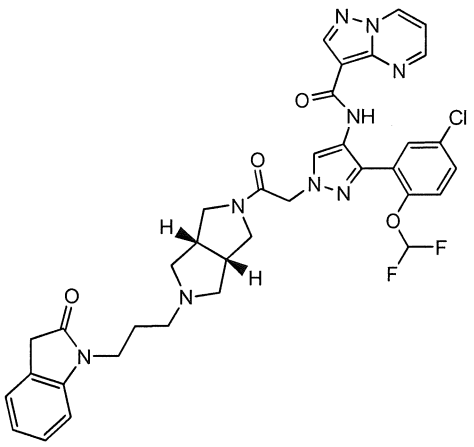
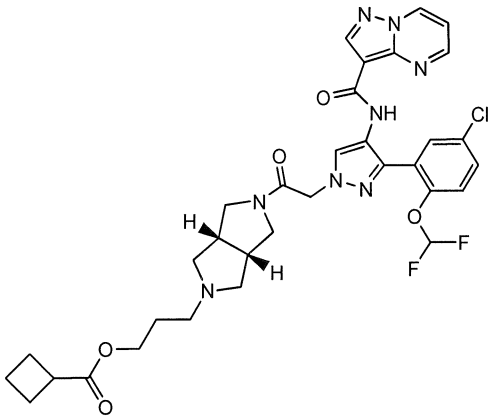
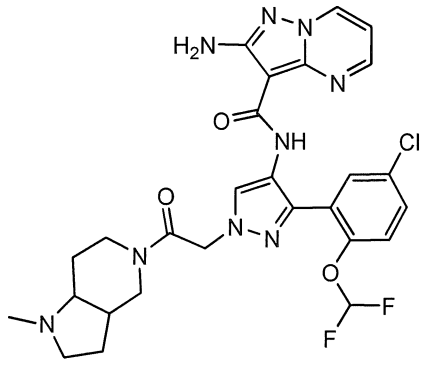
37		N-[1-[2-[(3aS,4S,6R,6aR)-6-(hydroxymetyl)-2-metyl-4-phenyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
38		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-metoxypropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
39		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

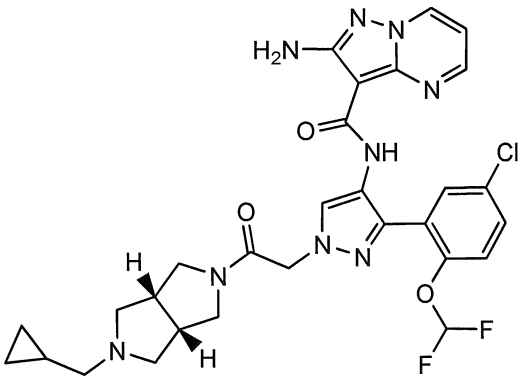
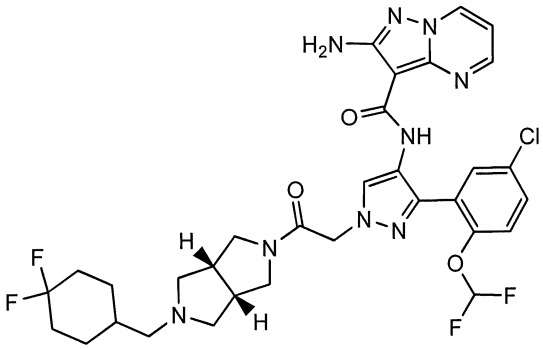
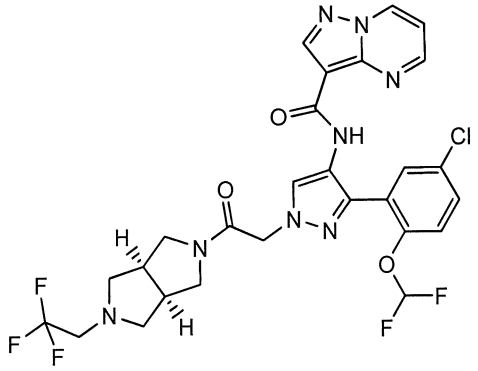
40		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(xyclobutylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
41		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
42		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

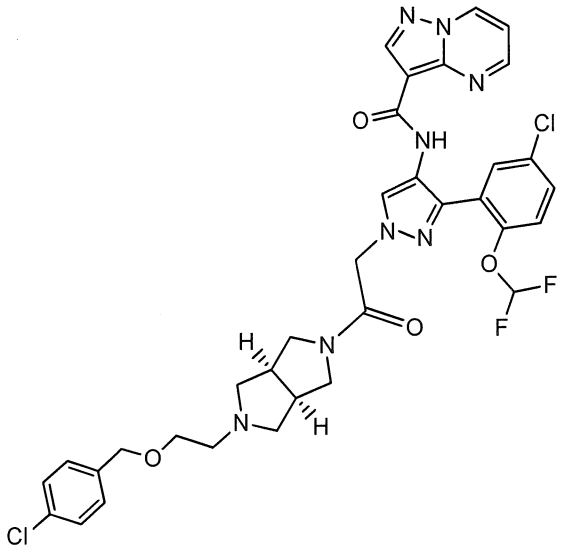
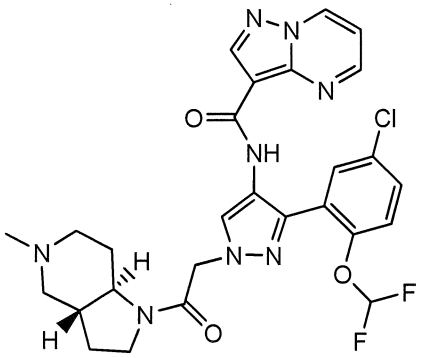
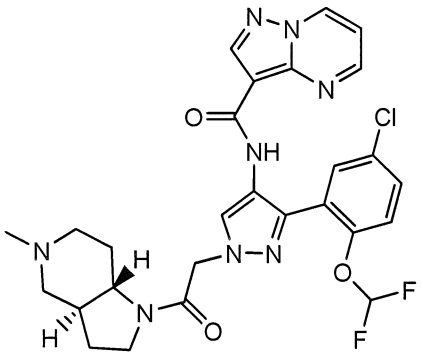
43		N-[1-[2-[(3aS,6aS)-2-metyl-3a-phenyl-3,4,6,6a-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
44		N-[1-[2-[(3aR,6aR)-2-metyl-3a-phenyl-3,4,6,6a-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
45		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
46		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-

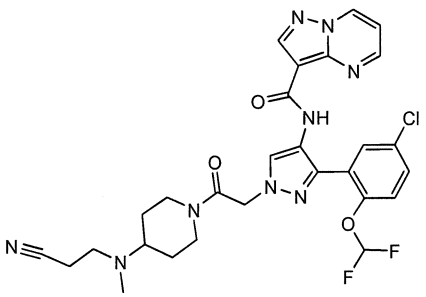
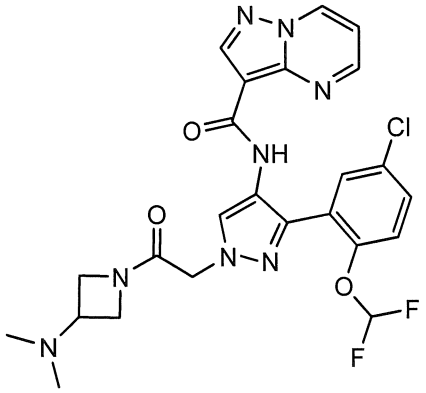
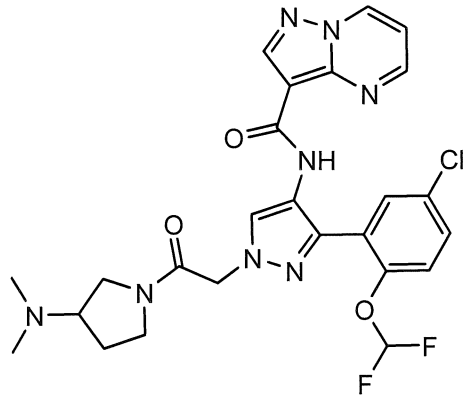
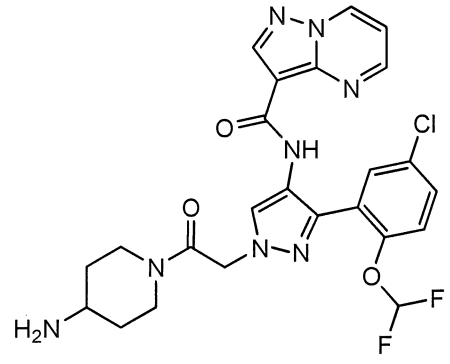
		yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
47		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
48		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
49		N-[1-[2-[(3aS,7aS)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

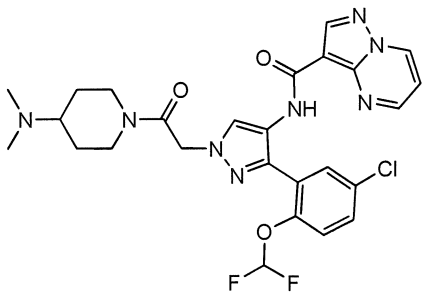
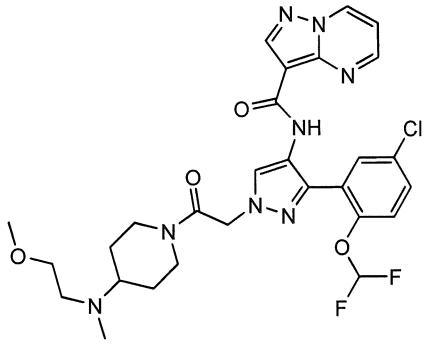
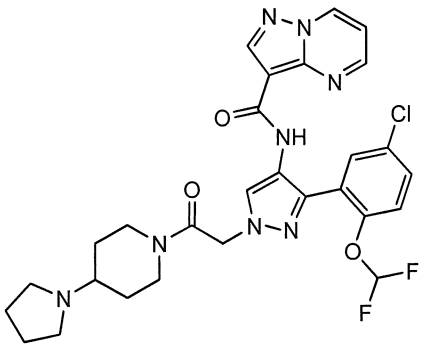
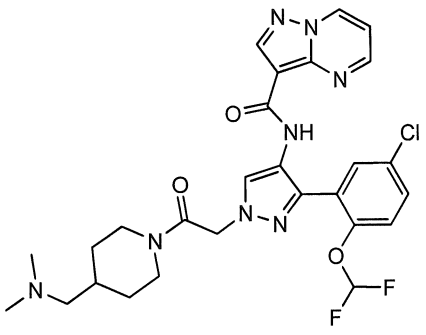
50		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
51		3-[(3aR,6aS)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]propyl morpholin-4-carboxylat
52		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(xyclohexylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
53		N-[1-[2-[(3aR,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

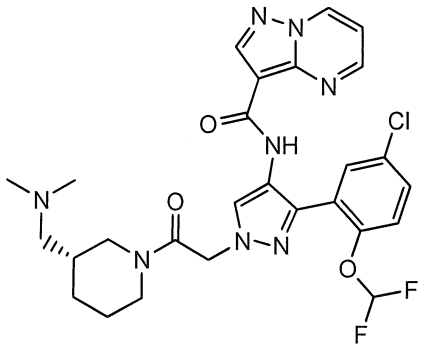
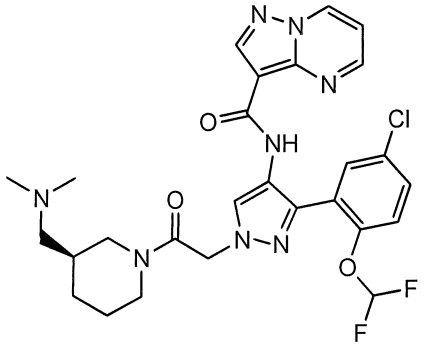
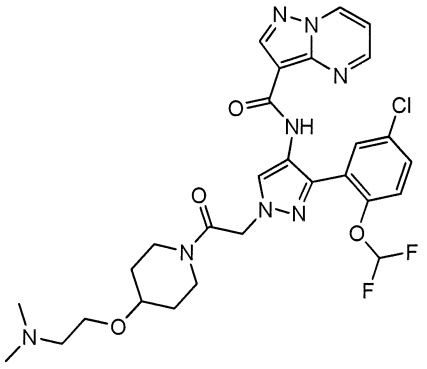
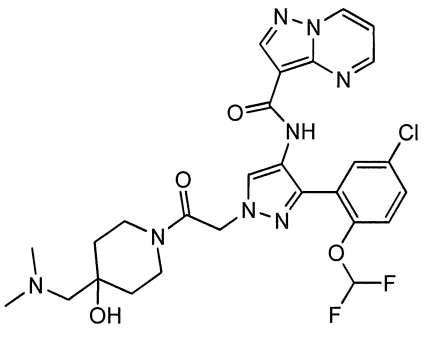
54		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[3-(2-oxoindolin-1-yl)propyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
55		3-[(3aS,6aR)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]propyl xyclobutancarboxylat
56		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

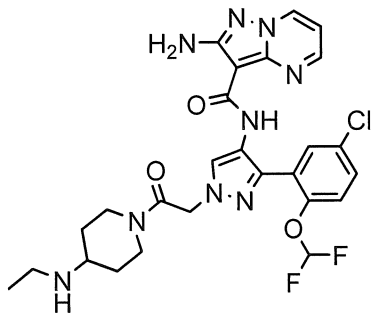
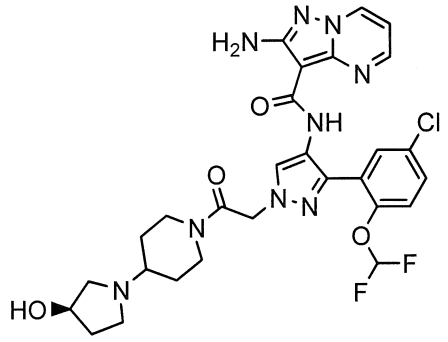
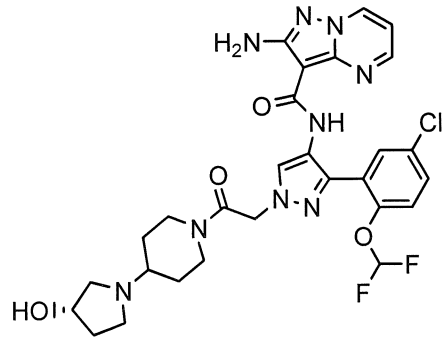
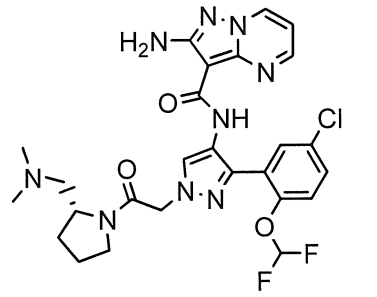
57		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(xyclopropylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
58		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
59		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

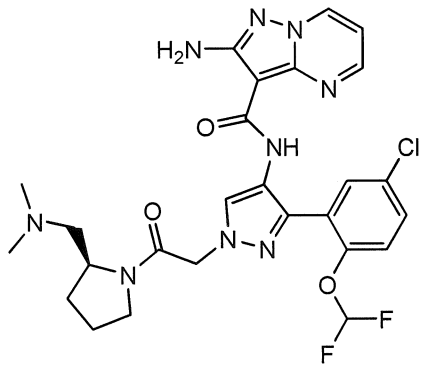
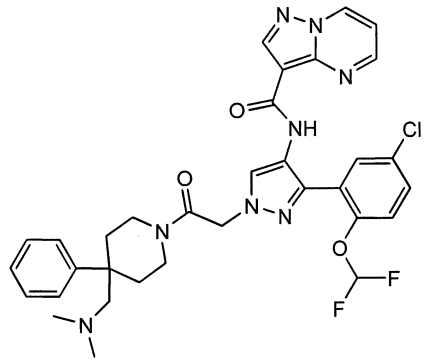
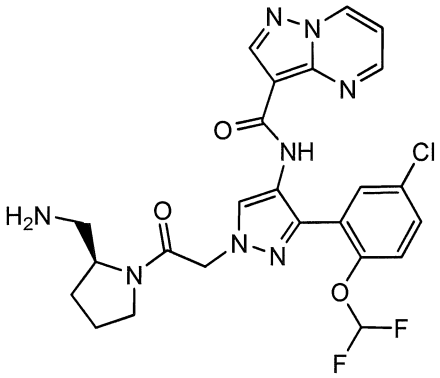
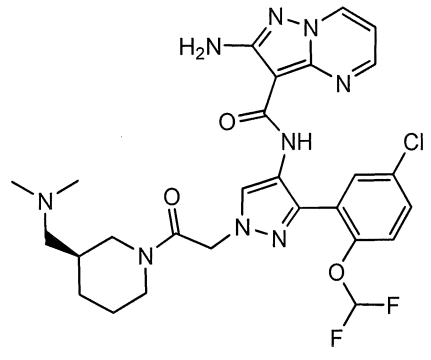
60		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[2-[(4-clophenyl)metoxy]etyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
61		N-[1-[2-[(3aR,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
62		N-[1-[2-[(3aS,7aS)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

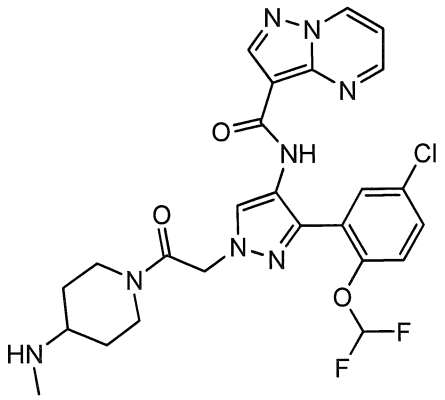
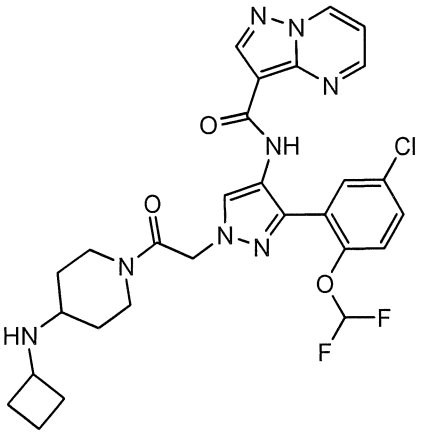
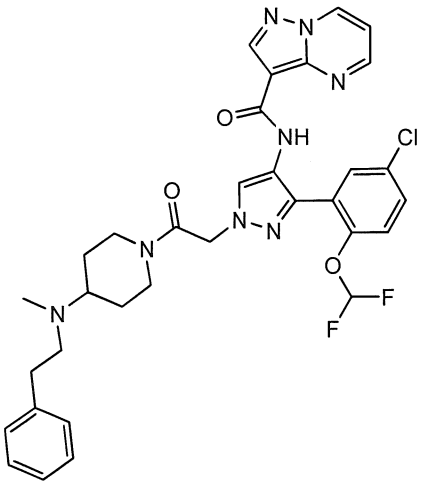
63		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
64		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
65		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
66		N-[1-[2-(4-amino-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

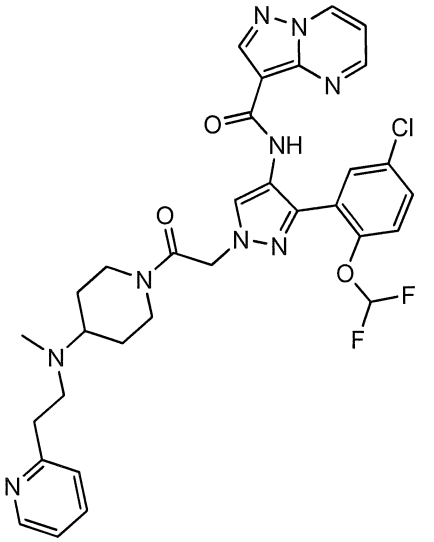
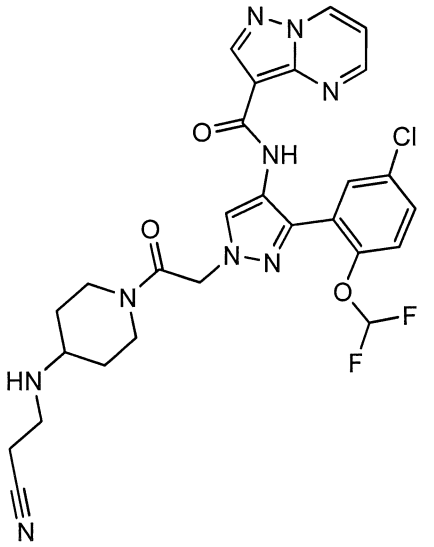
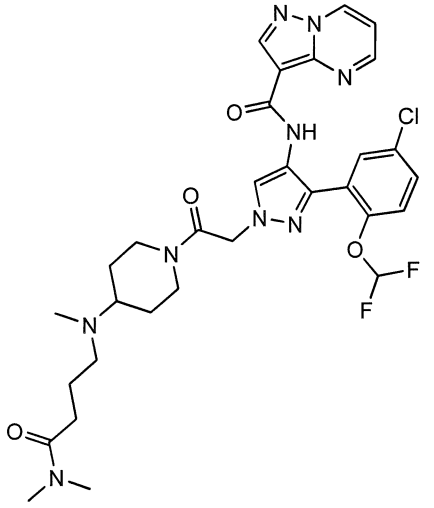
67		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
68		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-metoxyetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
69		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-pyrolidin-1-yl-1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
70		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

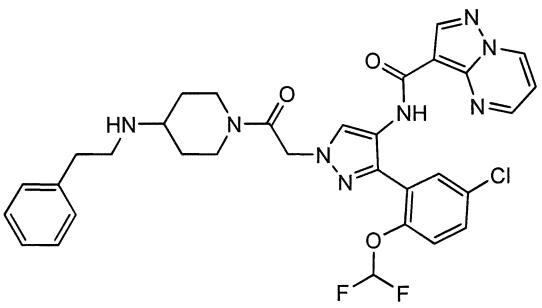
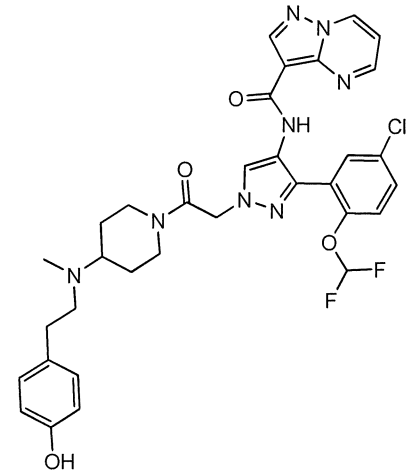
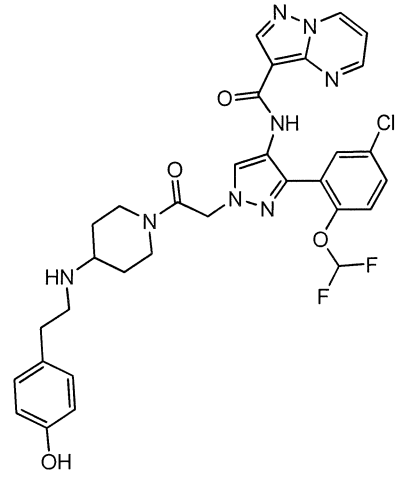
71		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R)-3-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
72		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
73		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
74		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(dimetylamino)metyl]-4-hydroxy-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

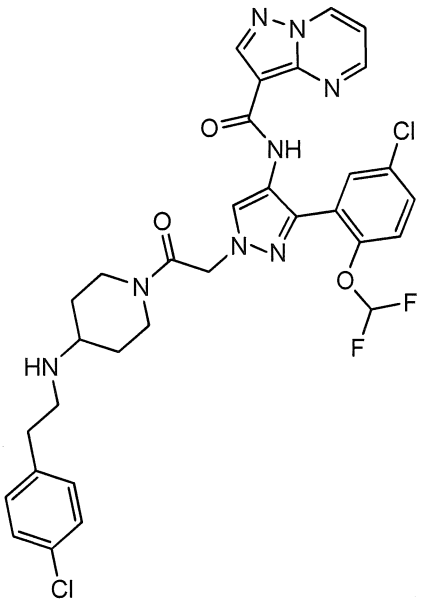
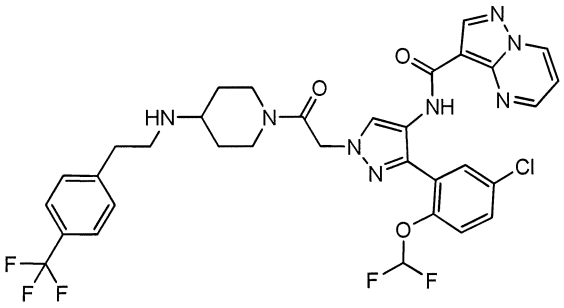
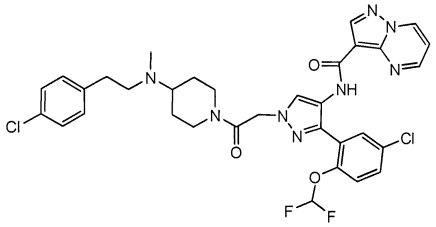
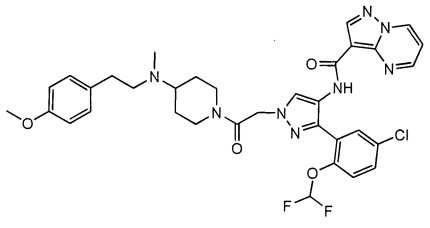
75		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(etylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
76		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
77		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
78		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2R)-2-[(dimetylamino)metyl]pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

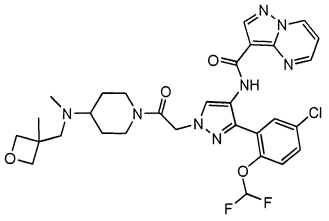
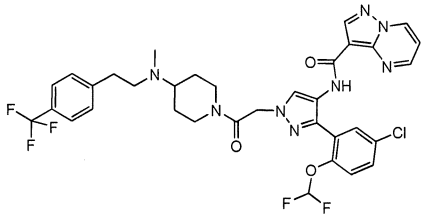
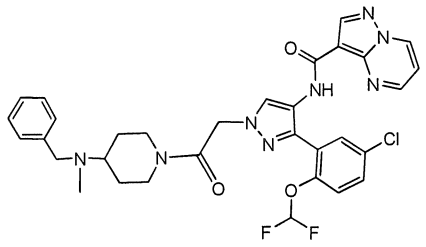
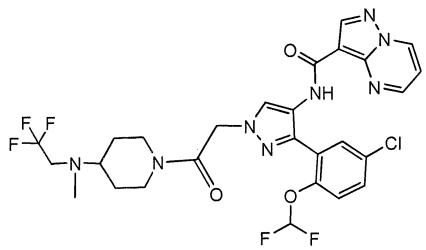
79		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2S)-2-[(dimetylamino)metyl]pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
80		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(dimetylamino)metyl]-4-phenyl-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
81		N-[1-[2-[(2S)-2-(aminometyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
82		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

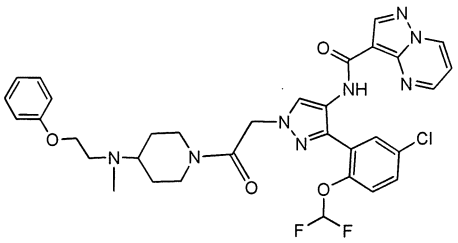
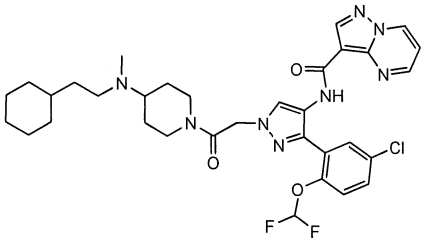
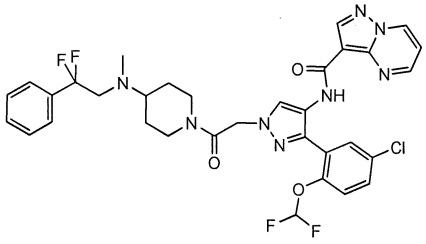
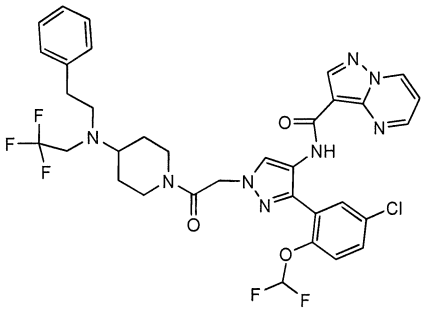
83		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(metylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
84		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclobutylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
85		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-phenyletyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

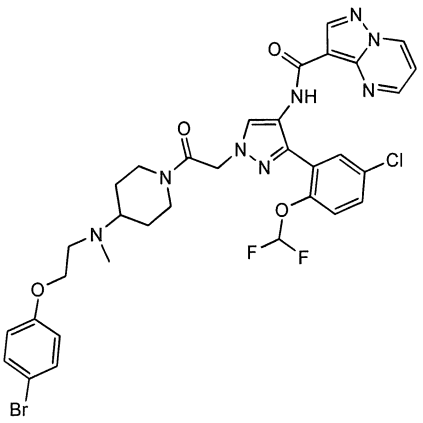
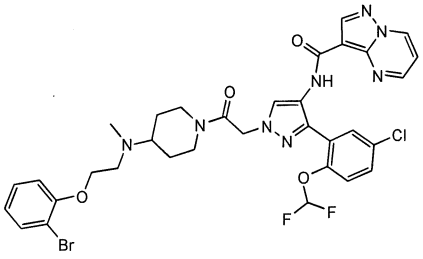
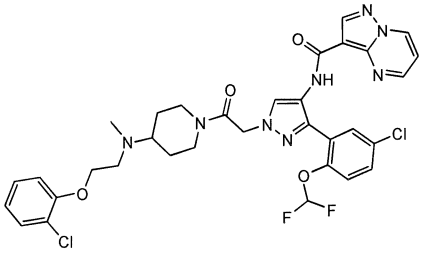
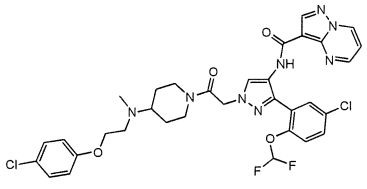
86		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[2-(2-pyridyl)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
87		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-xyanoetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
88		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[[4-(dimetylamino)-4-oxo-butyl]-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

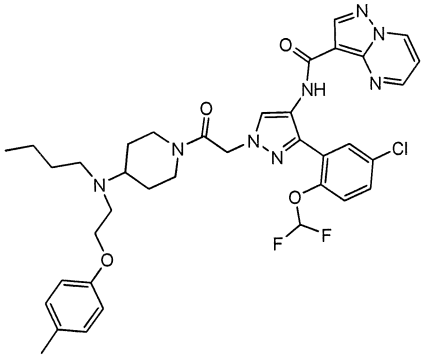
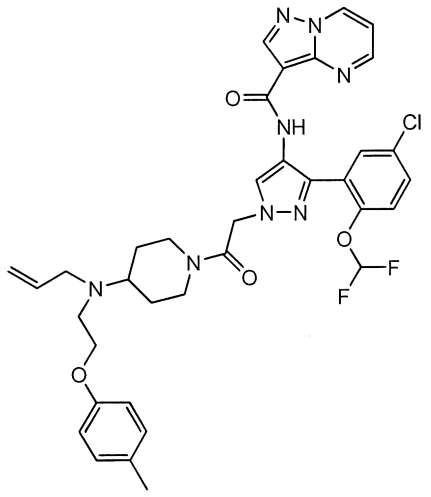
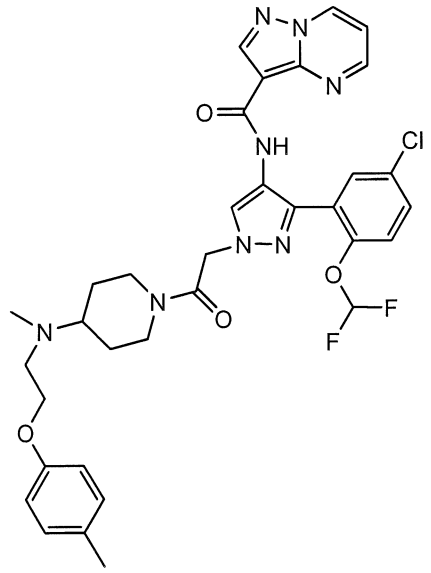
89		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-phenyletylamino)-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
90		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-hydroxyphenyl)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
91		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-hydroxyphenyl)etylamino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

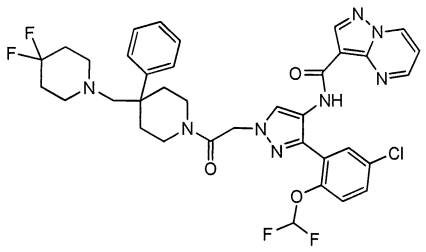
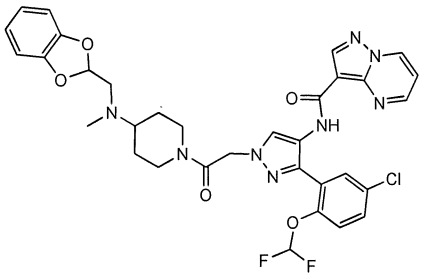
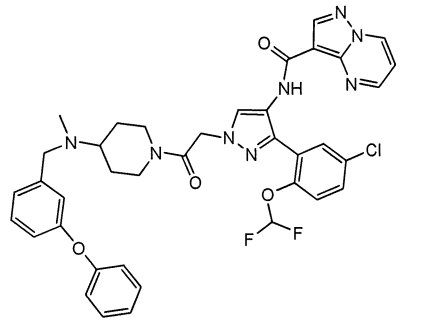
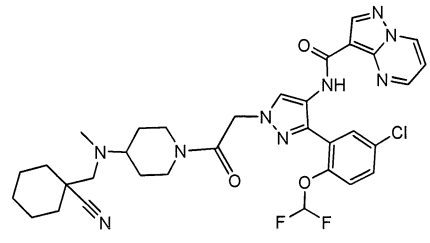
92		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-clophenyl)etylamino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
93		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-[2-[4-(triflometyl)phenyl]etylamino]-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
94		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-clophenyl)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
95		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-metoxyphenyl)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-

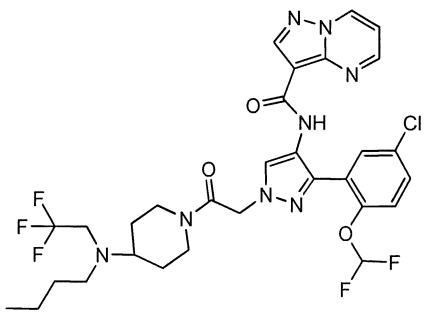
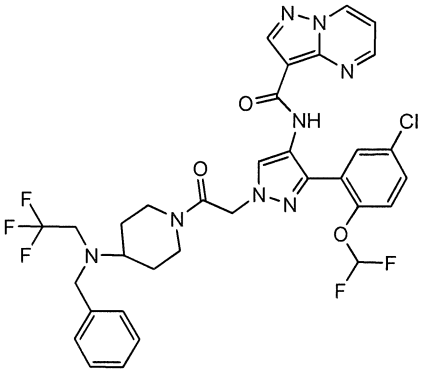
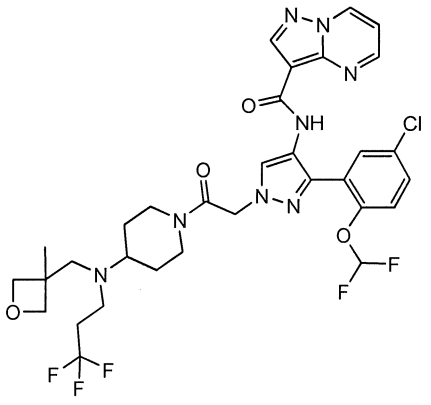
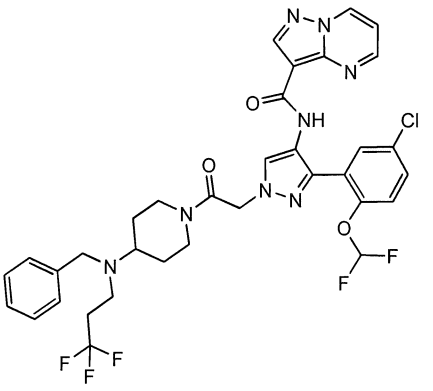
		etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
96		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
97		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
98		N-[1-[2-[4-[benzyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
99		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

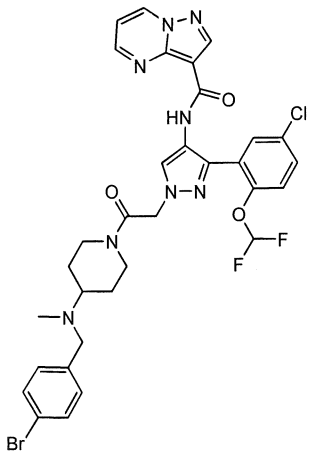
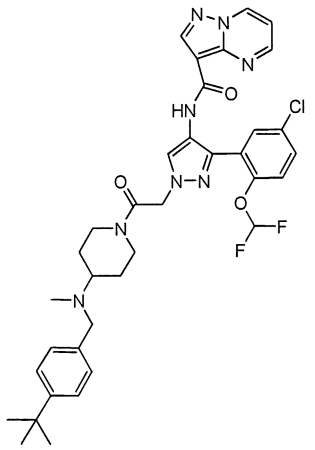
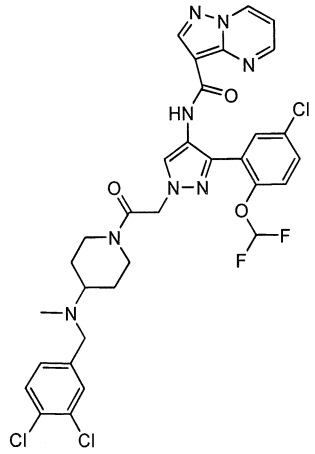
100		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-phenoxyetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
101		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyclohexyletyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
102		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(2,2-diflo-2-phenyl-etyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
103		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-[2-phenyletyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

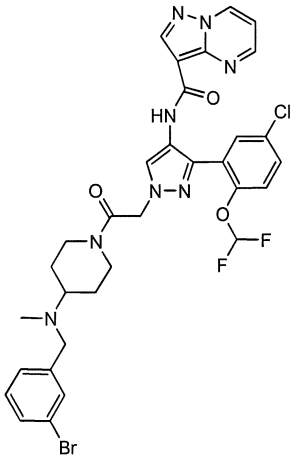
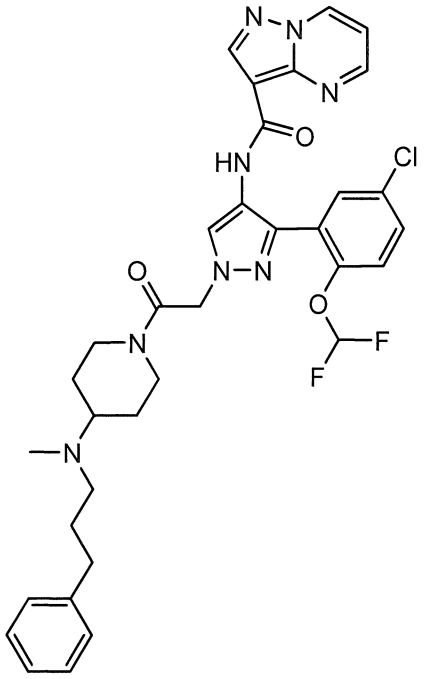
104		N-[1-[2-[4-[2-(4-bromophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
105		N-[1-[2-[4-[2-(2-bromophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
106		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(2-clophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
107		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-clophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

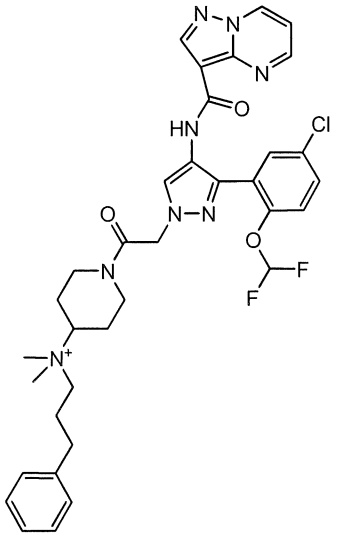
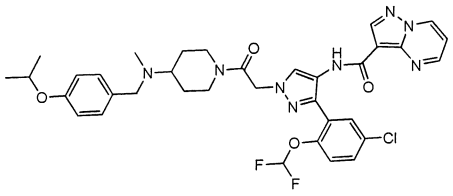
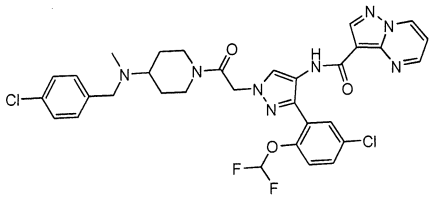
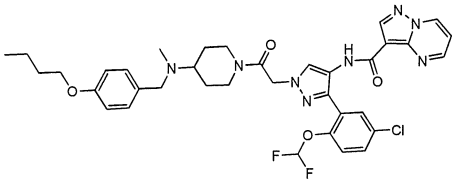
108		N-[1-[2-[4-[butyl-[2-(4-metylphenoxy)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
109		N-[1-[2-[4-[alyl-[2-(4-metylphenoxy)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
110		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[2-(4-metylphenoxy)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

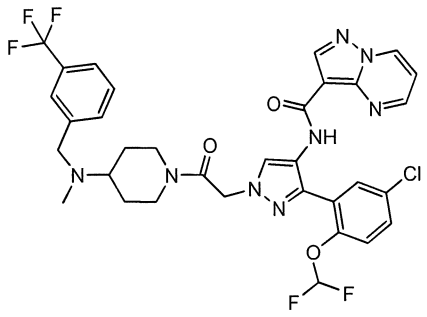
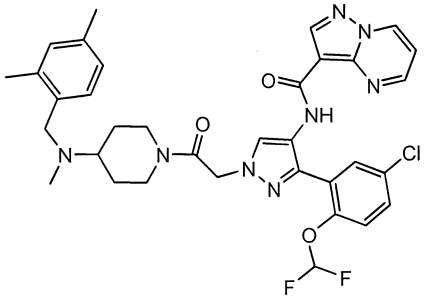
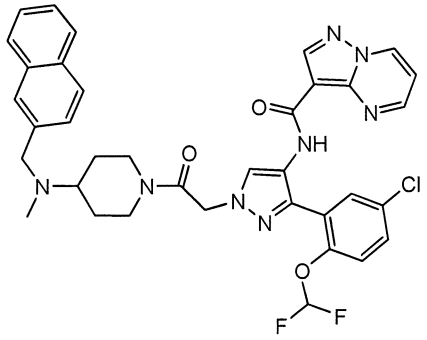
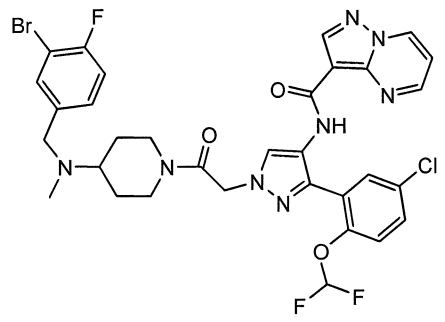
111		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4,4-diflo-1-piperidyl)metyl]-4-phenyl-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
112		N-[1-[2-[4-[1,3-benzodioxol-2-ylmetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
113		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[(3-phenoxyphenyl)metyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
114		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

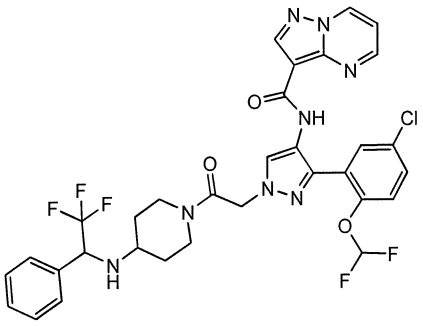
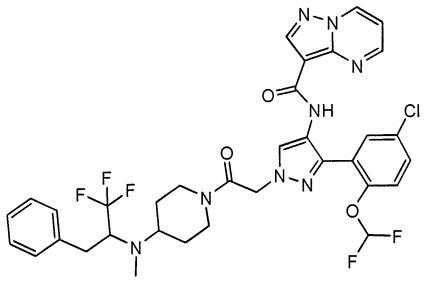
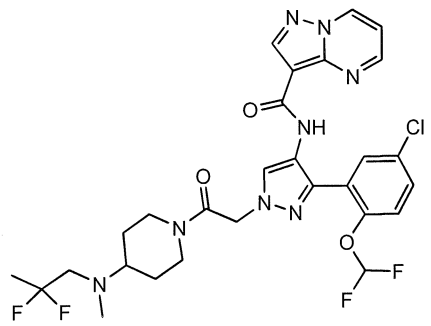
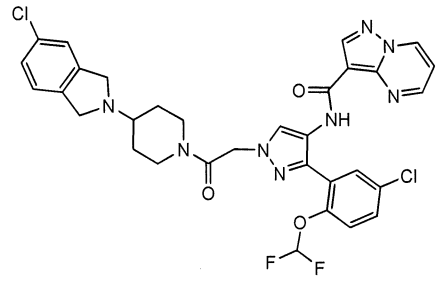
115		N-[1-[2-[4-[butyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
116		N-[1-[2-[4-[benzyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
117		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl-(3,3,3-triflopropyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
118		N-[1-[2-[4-[benzyl(3,3,3-triflopropyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

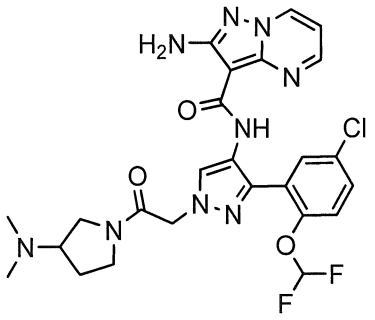
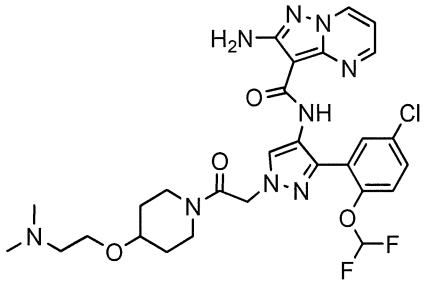
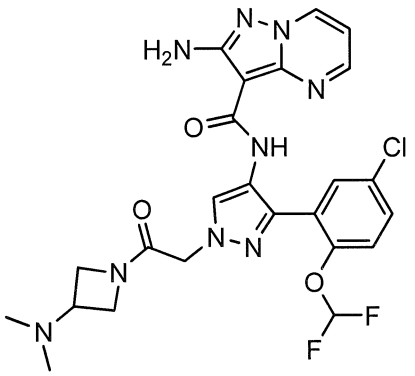
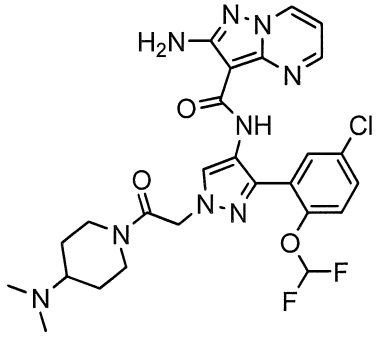
119		N-[1-[2-[4-[(4-bromophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
120		N-[1-[2-[4-[(4-tert-butylphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
121		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3,4-diclophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

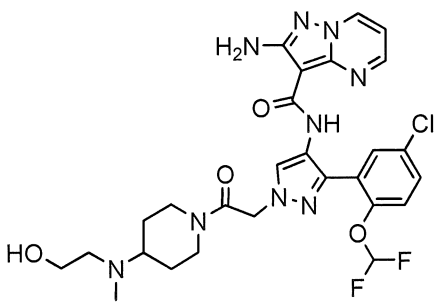
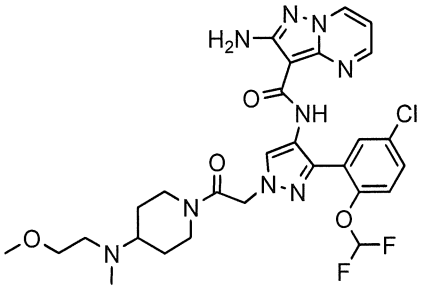
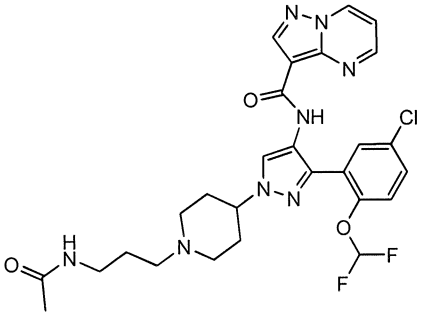
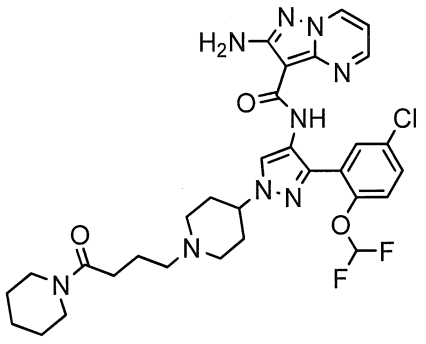
122		N-[1-[2-[4-[(3-bromophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
123		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(3-phenylpropyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

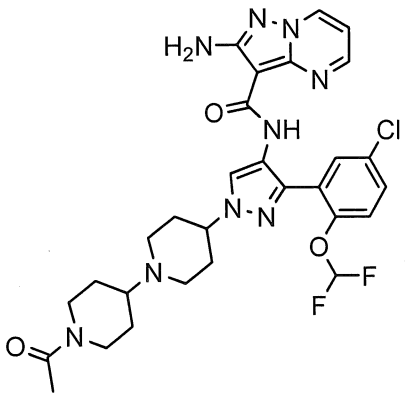
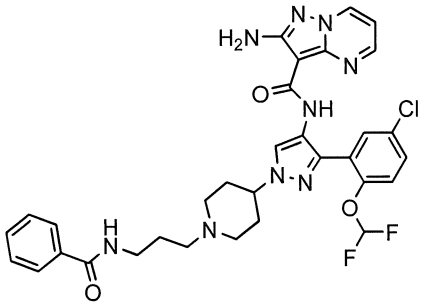
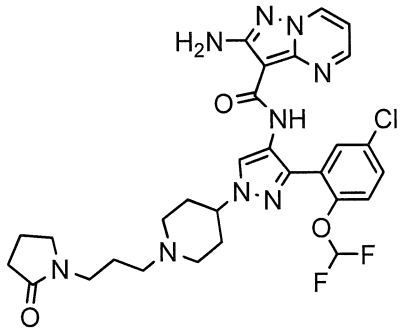
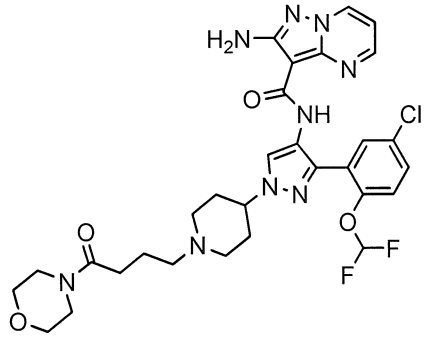
124		[1-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-4-piperidyl]-dimetyl-(3-phenylpropyl)amoni
125		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4-isopropoxyphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
126		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4-clophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
127		N-[1-[2-[4-[(4-butoxyphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

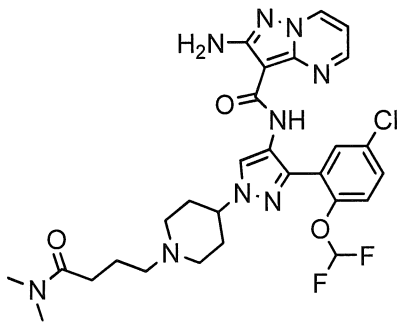
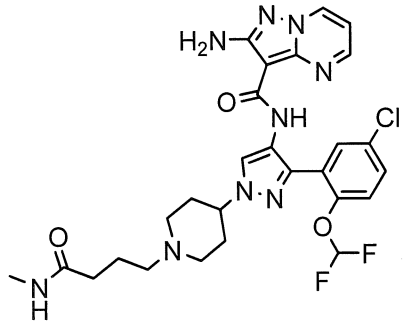
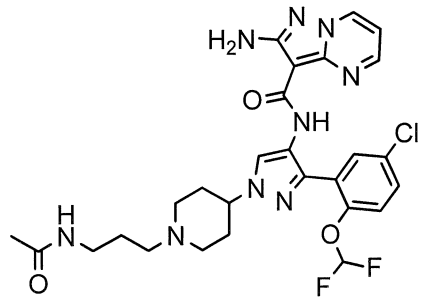
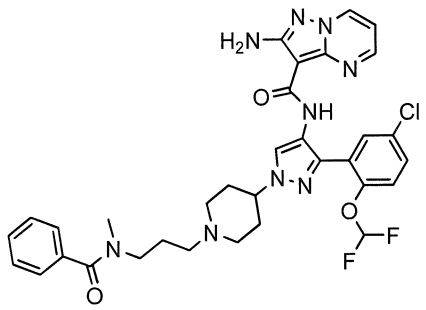
128		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[[3-(triflometyl)phenyl]metyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
129		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(2,4-dimetylphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
130		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-naphtylmetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
131		N-[1-[2-[4-[(3-bromo-4-flo-phenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

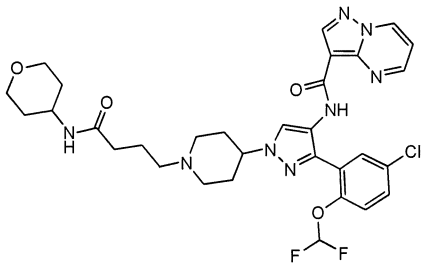
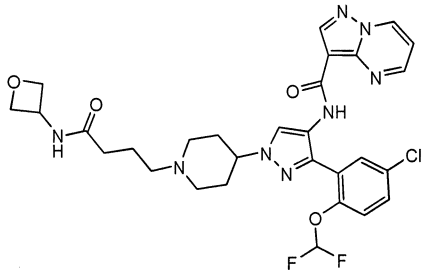
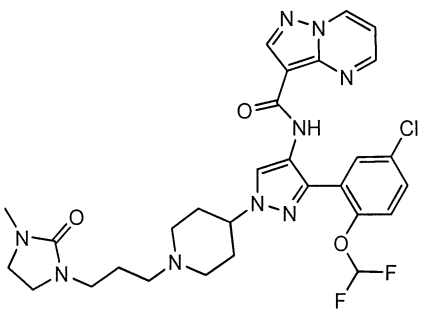
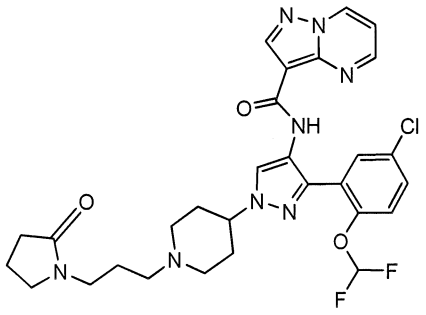
132		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-[(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)amino]-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
133		N-[1-[2-[4-[(1-benzyl-2,2,2-triflo-etyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
134		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2,2-diflopropyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
135		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(5-cloisoindolin-2-yl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

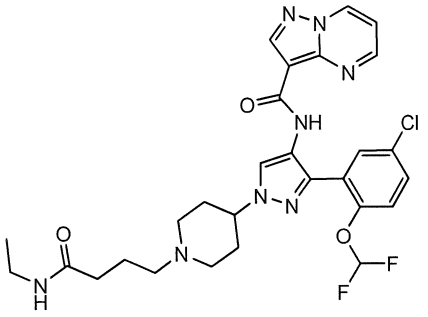
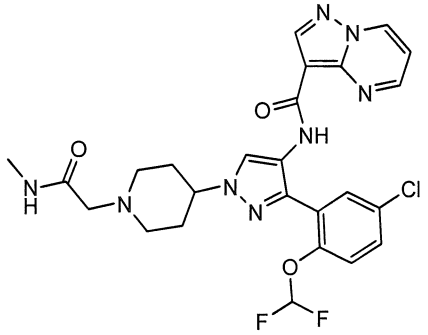
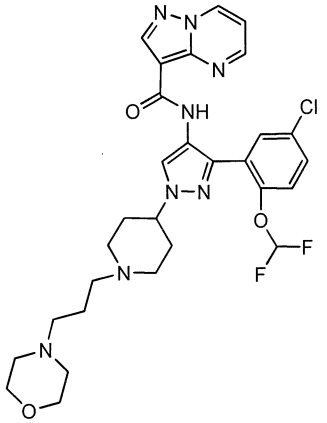
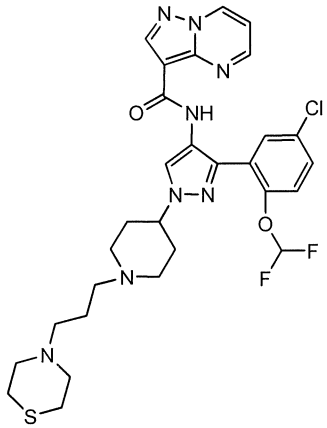
136		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
137		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
138		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
139		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

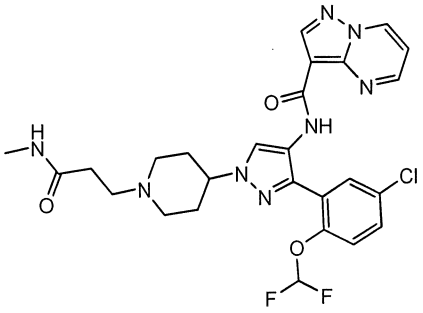
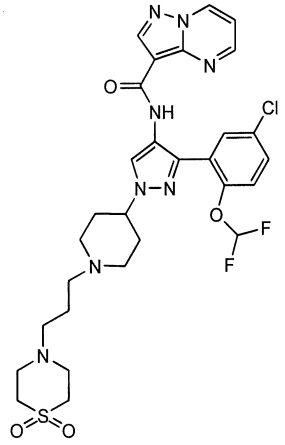
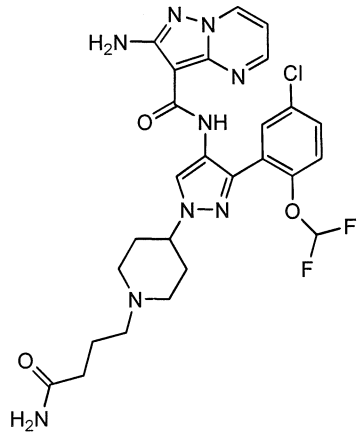
140		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
141		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-metoxyetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
142		N-[1-[1-(3-acetamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
143		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-oxo-4-(1-piperidyl)butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

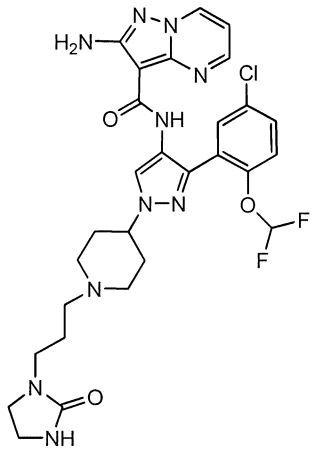
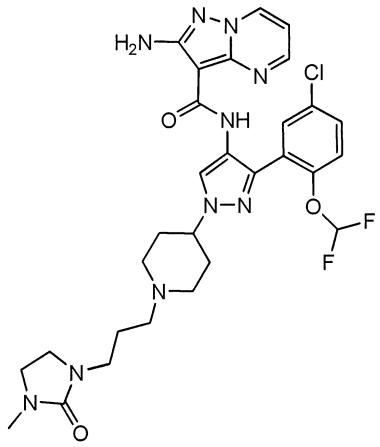
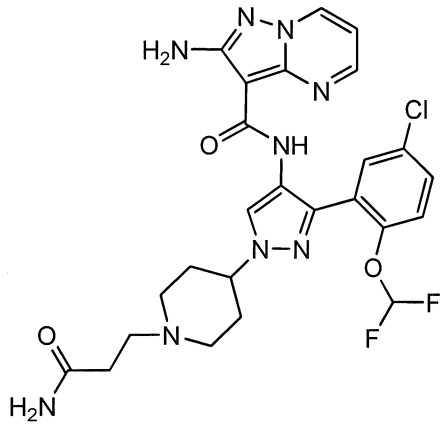
144		N-[1-[1-(1-axetyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
145		2-amino-N-[1-[1-(3-benzamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
146		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
147		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(4-morpholino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

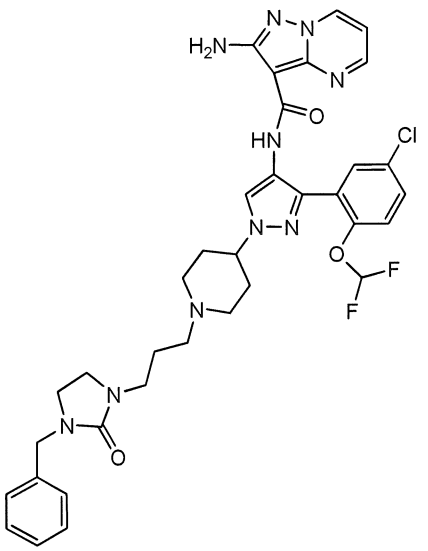
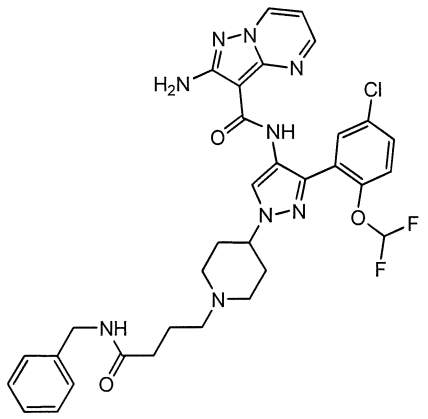
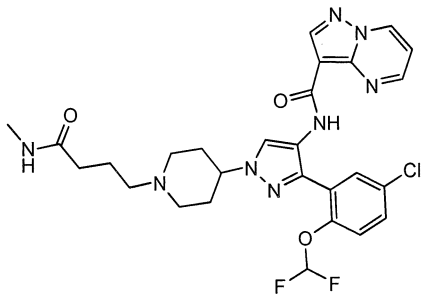
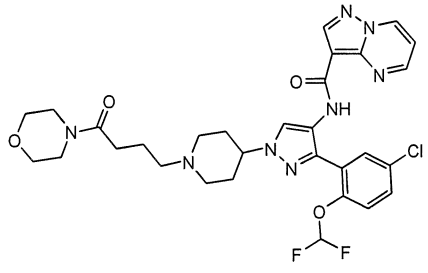
148		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(dimetylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
149		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(metylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
150		N-[1-[1-(3-acetamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
151		2-amino-N-[1-[1-[3-[benzoyl(metyl)amino]propyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

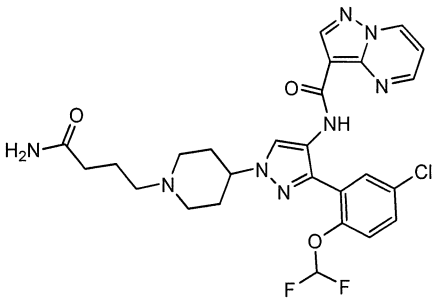
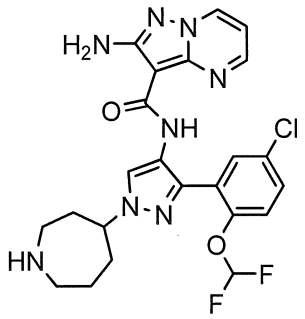
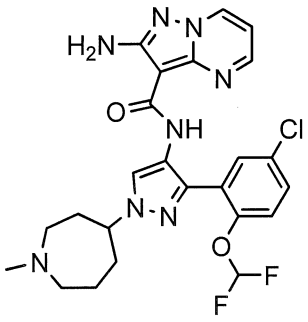
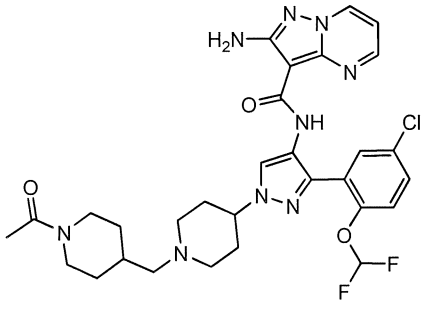
152		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-oxo-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
153		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(oxetan-3-ylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
154		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
155		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

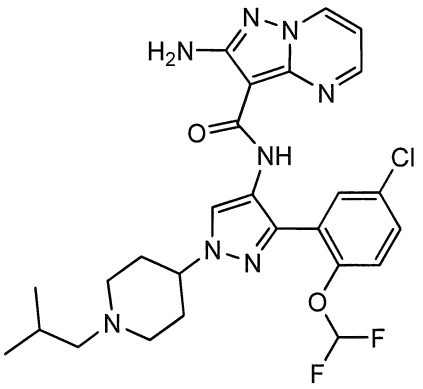
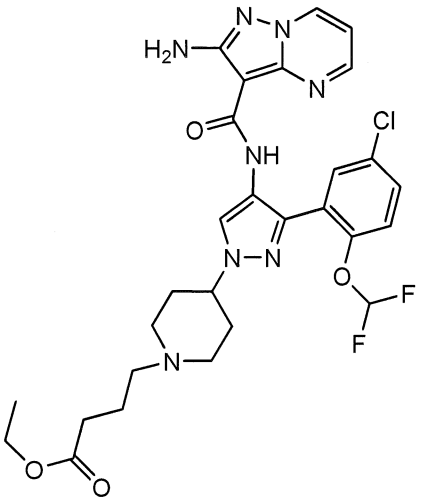
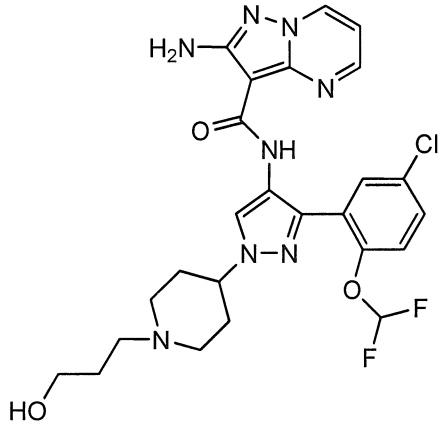
156		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(etylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
157		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[2-(metylamino)-2-oxo-etyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
158		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-morpholinopropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
159		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-thiomorpholinopropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

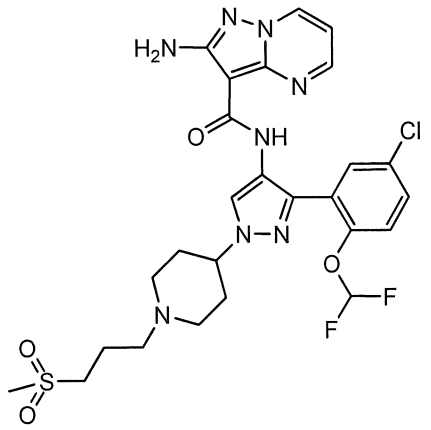
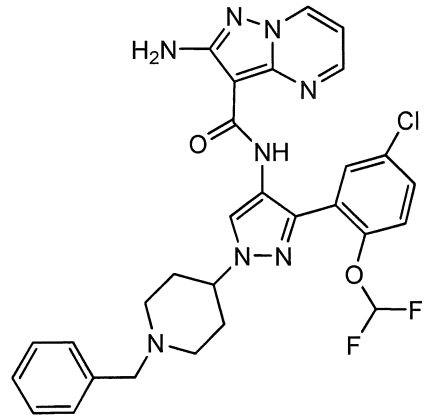
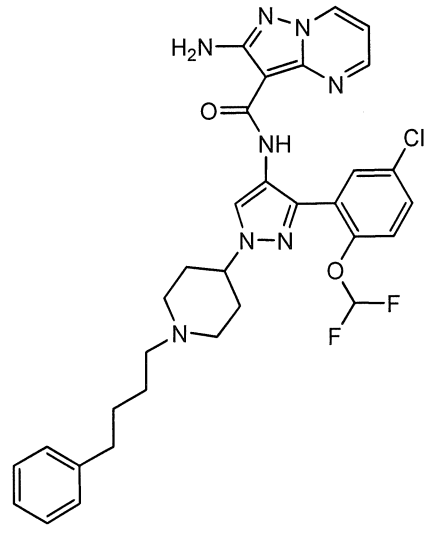
160		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(metylamino)-3-oxo-propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
161		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
162		2-amino-N-[1-[1-(4-amino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

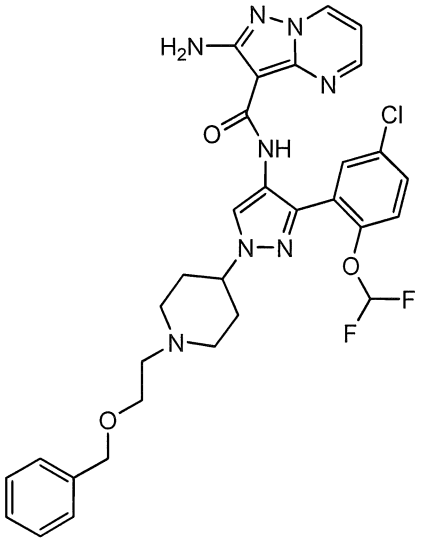
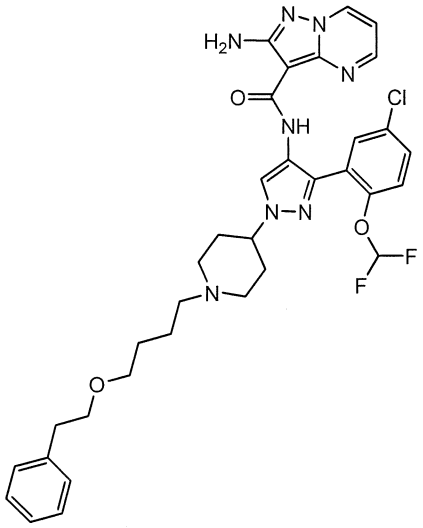
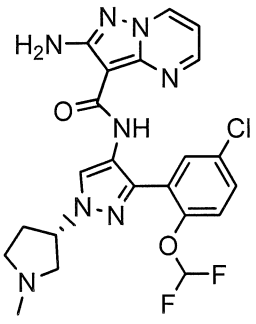
163		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
164		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
165		2-amino-N-[1-[1-(3-amino-3-oxo-propyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

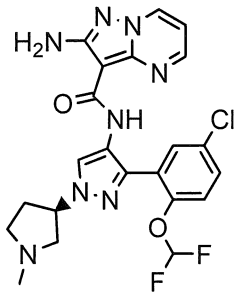
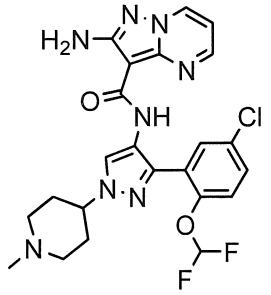
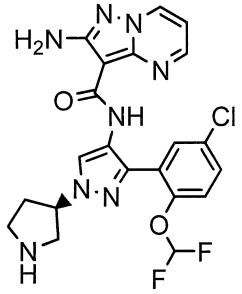
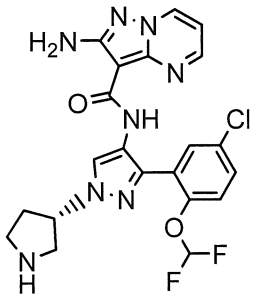
166		2-amino-N-[1-[1-[3-(3-benzyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
167		2-amino-N-[1-[1-[4-(benzylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
168		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(metylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
169		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(4-morpholino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-

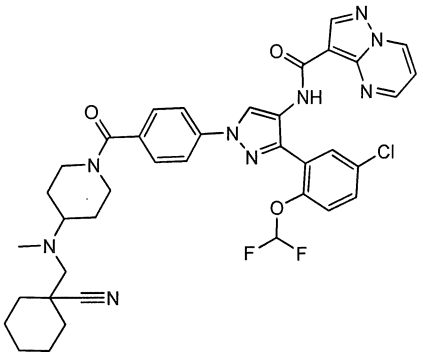
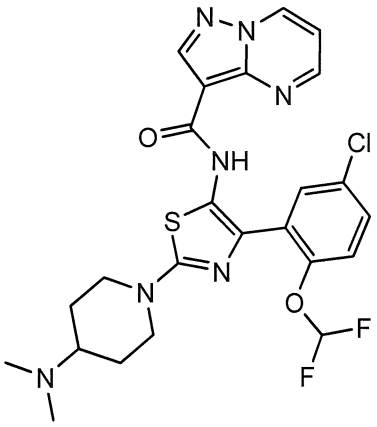
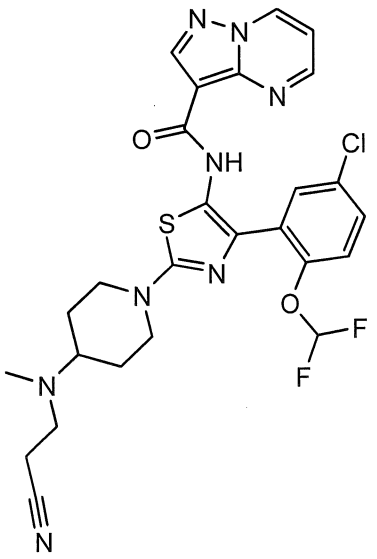
		carboxamit
170		N-[1-[1-(4-amino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
171		2-amino-N-[1-(azepan-4-yl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
172		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(1-metylazepan-4-yl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
173		N-[1-[1-[(1-axetyl-4-piperidyl)metyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

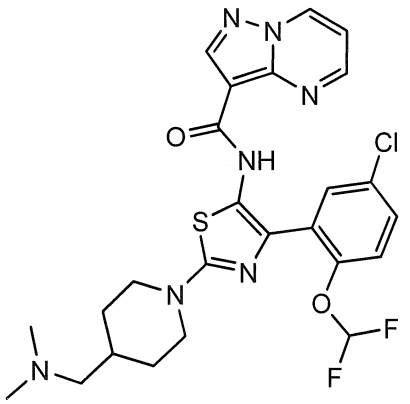
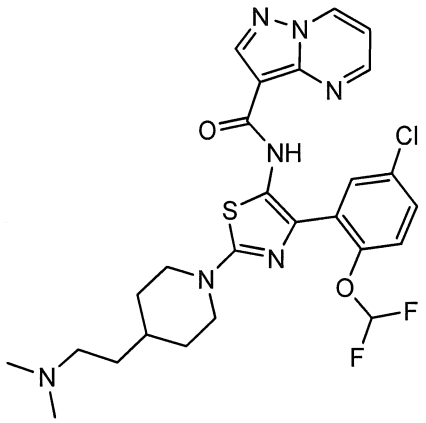
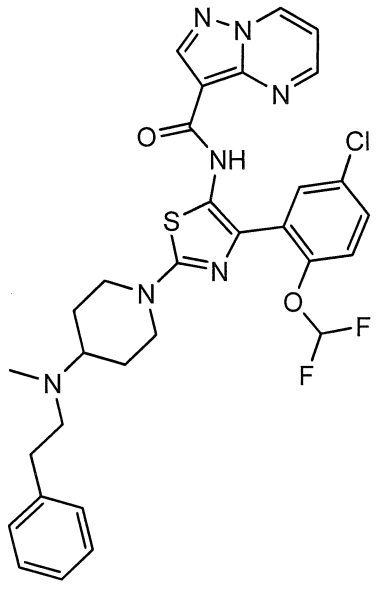
174		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(1-isobutyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
175		etyl 4-[4-[4-[(2-aminopyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]butanoat
176		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-hydroxypropyl)-4-piperidyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

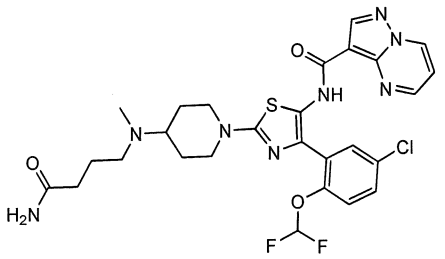
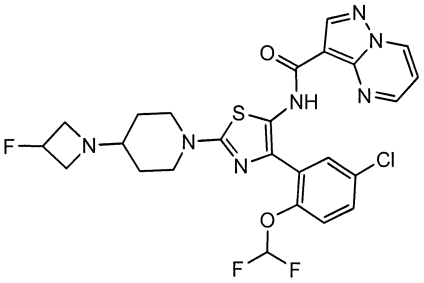
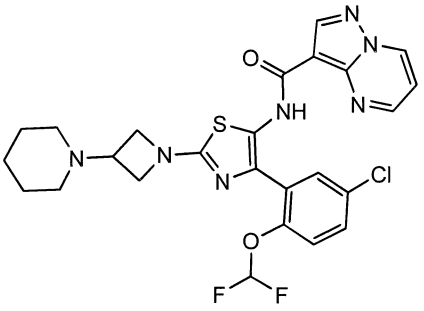
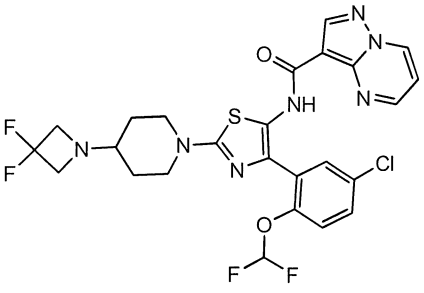
177		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-metylsulfonylpropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
178		2-amino-N-[1-(1-benzyl-4-piperidyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
179		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(4-phenylbutyl)-4-piperidyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

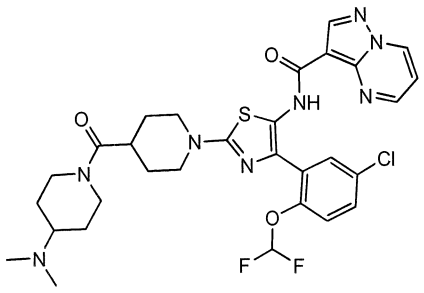
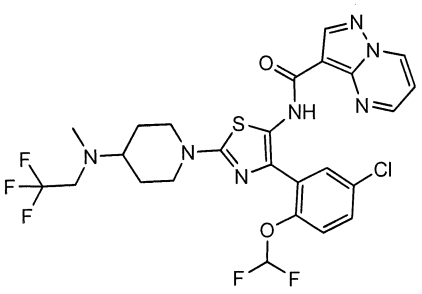
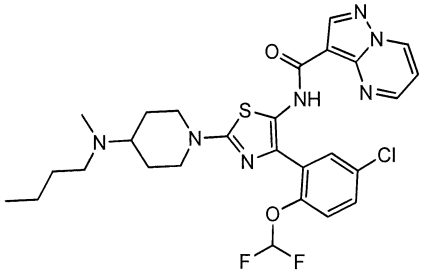
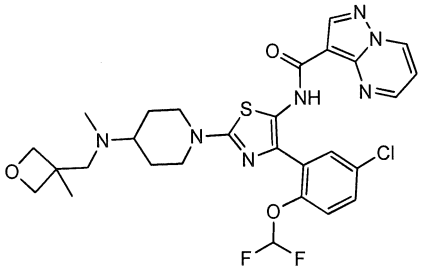
180		2-amino-N-[1-[1-(2-benzyloxyetyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
181		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(2-phenyletoxy)butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
182		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

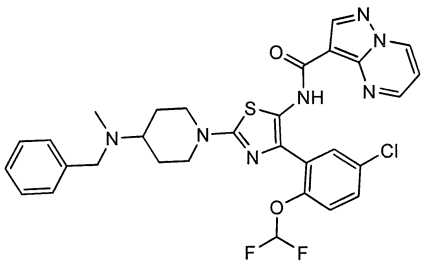
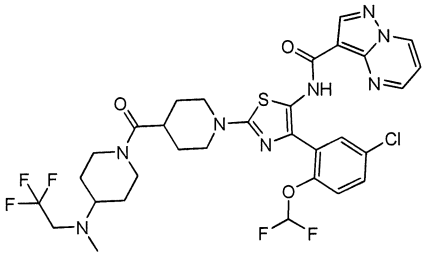
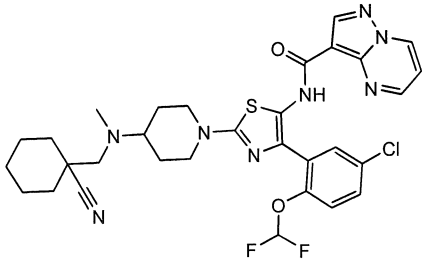
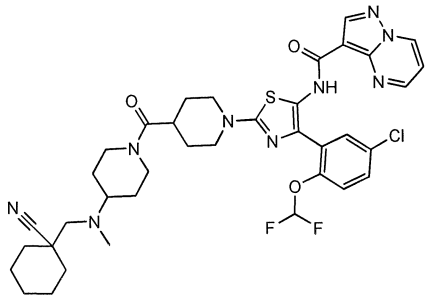
183		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
184		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(1-metyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
185		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R)-pyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
186		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S)-pyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

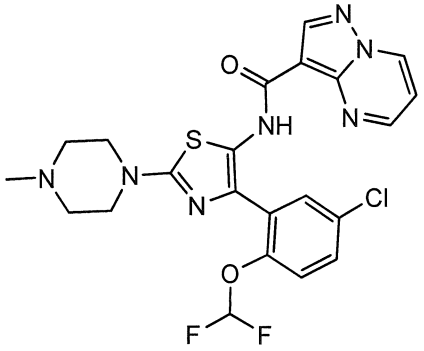
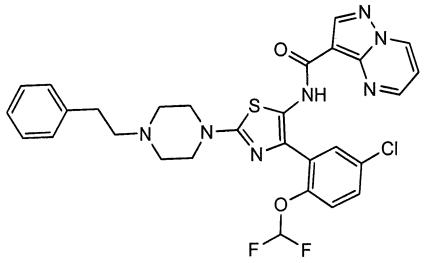
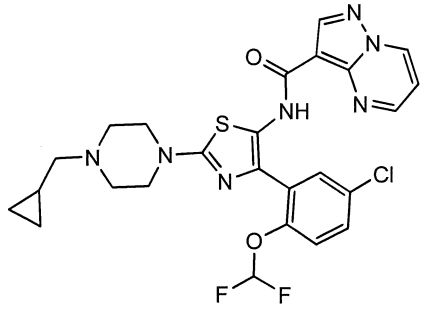
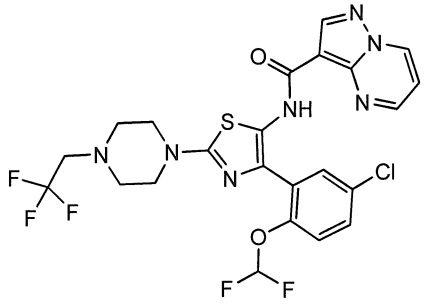
187		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]piperidin-1-carbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
188		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
189		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

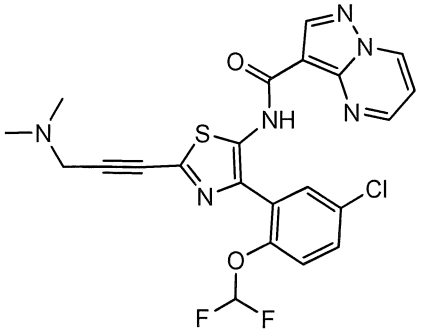
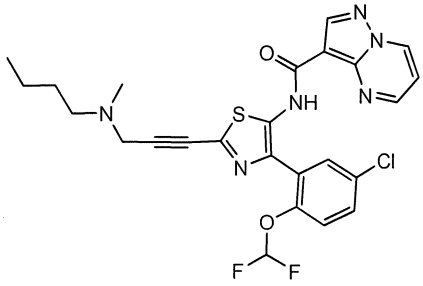
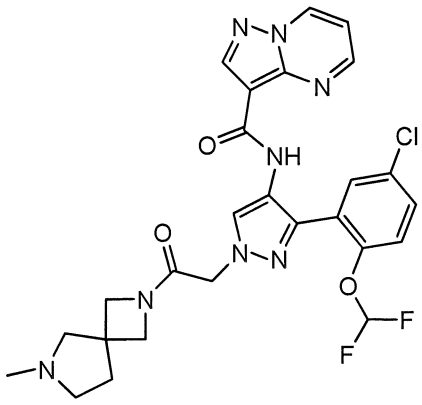
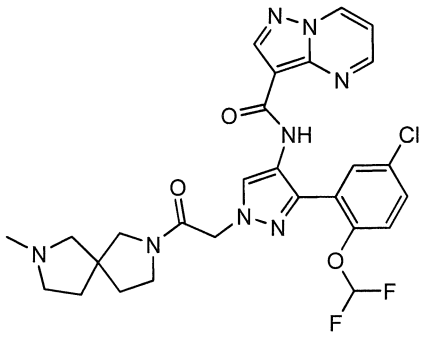
190		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
191		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
192		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl(2-phenyletyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

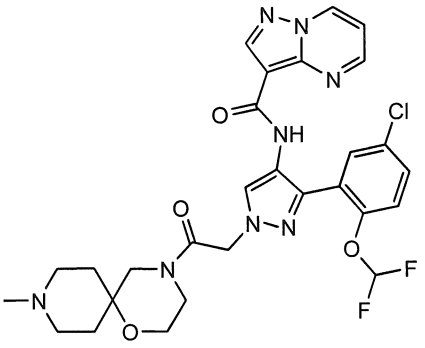
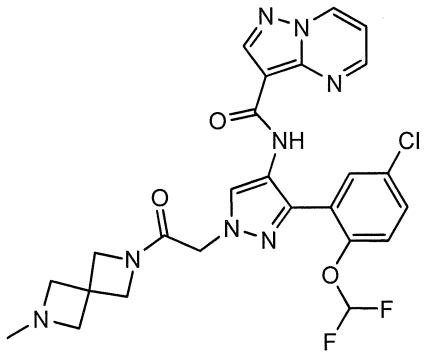
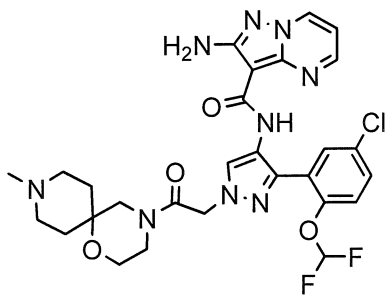
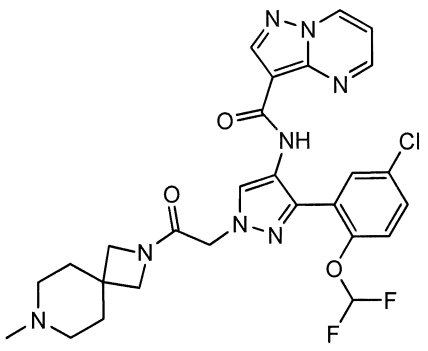
193		N-[2-[4-[(4-amino-4-oxo-butyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
194		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(3-floazetidin-1-yl)-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
195		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[3-(1-piperidyl)azetidin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
196		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

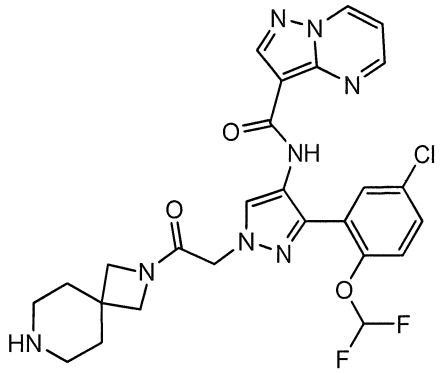
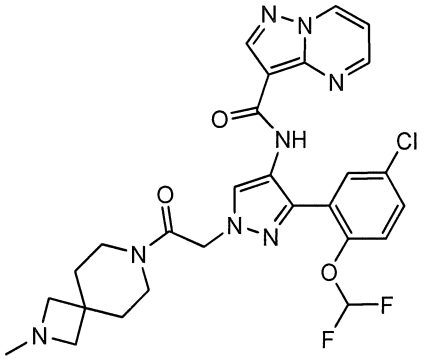
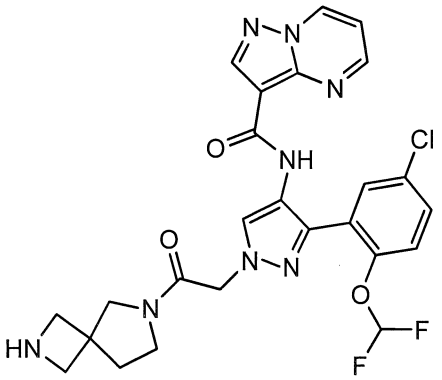
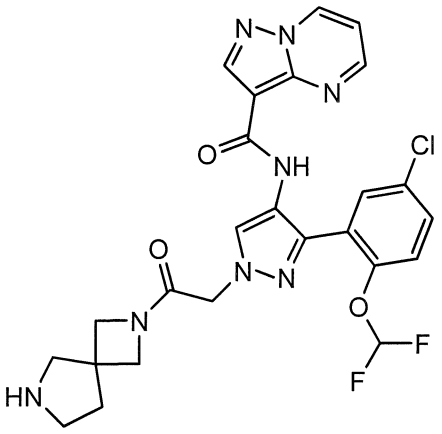
197		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-carbonyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
198		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
199		N-[2-[4-[butyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
200		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

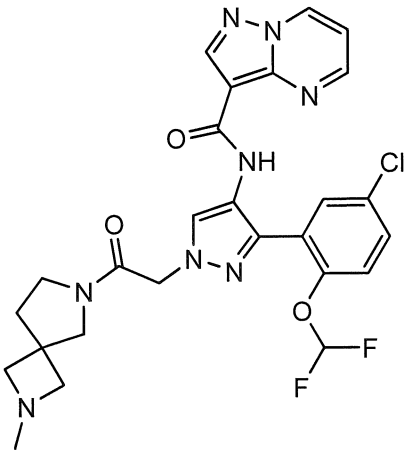
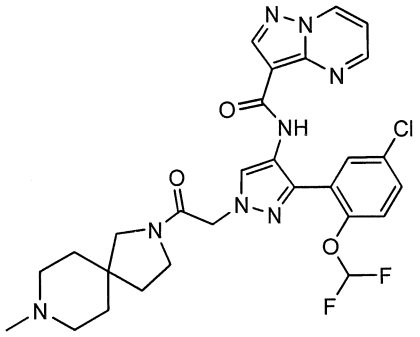
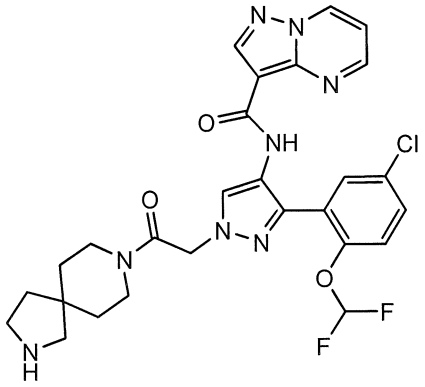
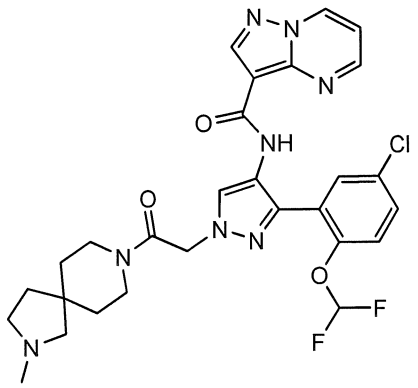
201		N-[2-[4-[benzyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
202		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]piperidin-1-carbonyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
203		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
204		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]piperidin-1-carbonyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

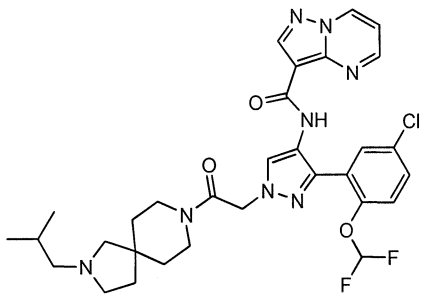
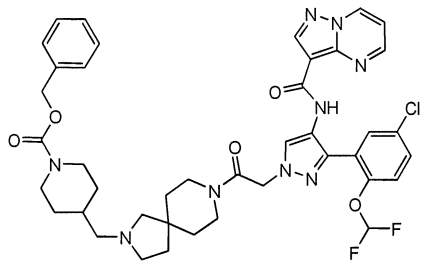
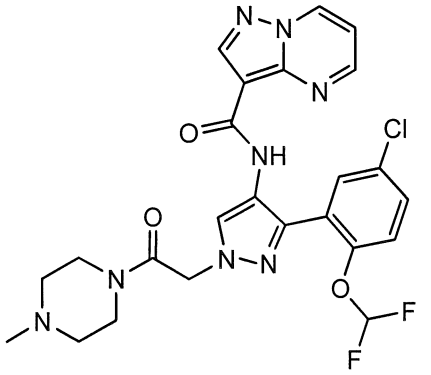
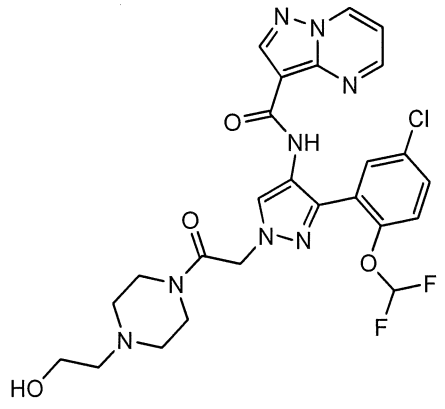
205		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
206		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(2-phenyletyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
207		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(xyclopropylmetyl) piperazin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
208		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

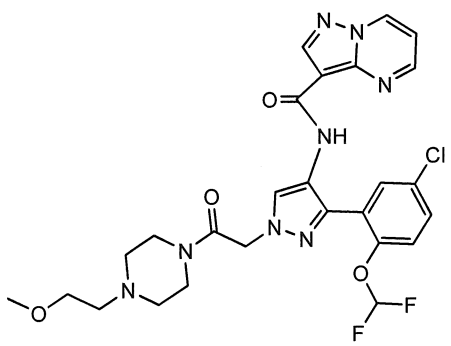
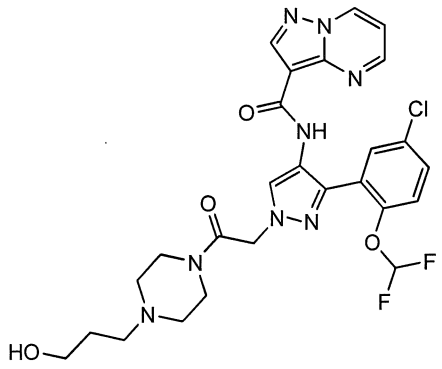
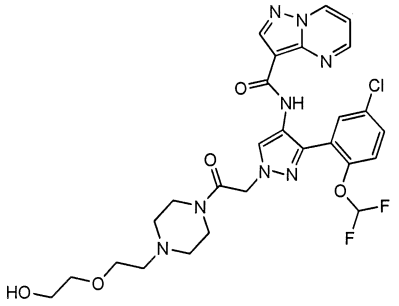
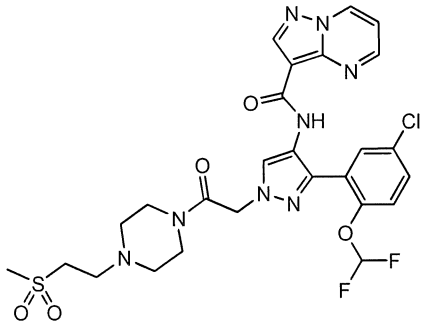
209		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
210		N-[2-[3-[butyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
211		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
212		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

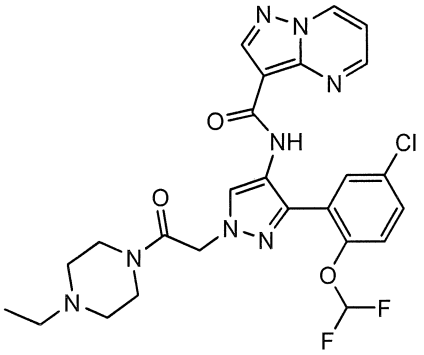
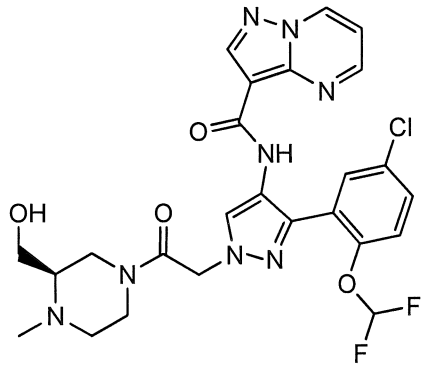
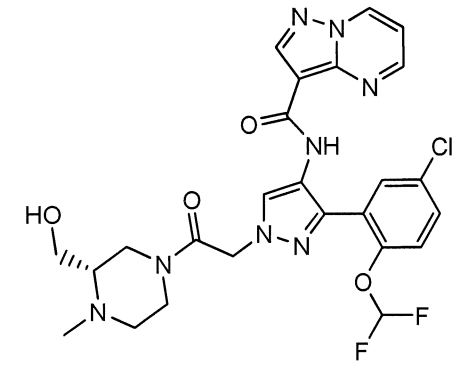
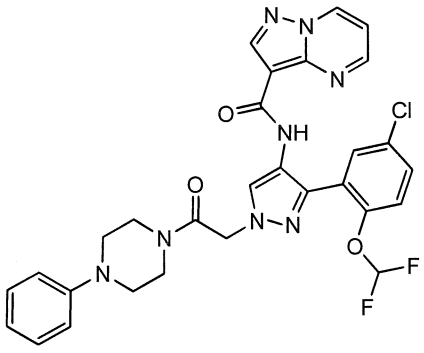
213		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(9-metyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
214		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
215		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(9-metyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
216		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

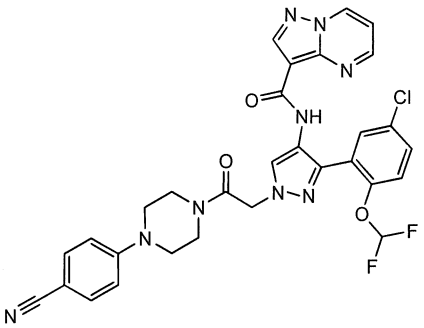
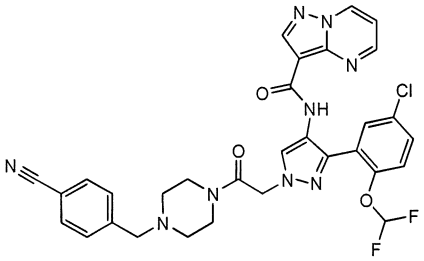
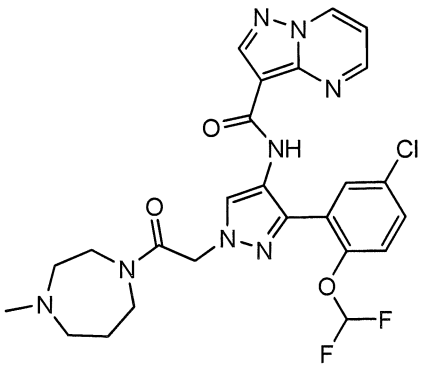
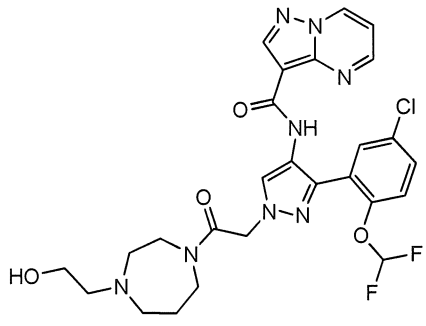
217		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
218		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
219		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
220		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

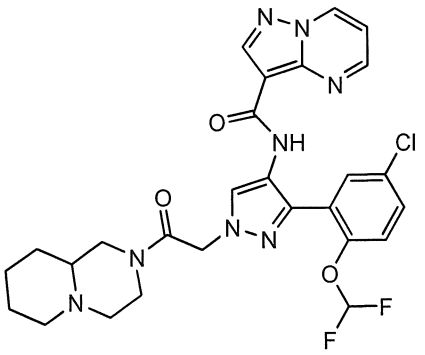
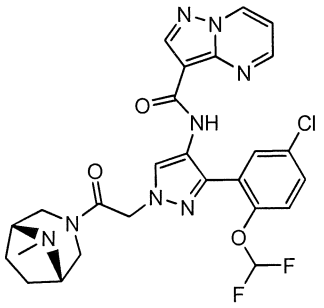
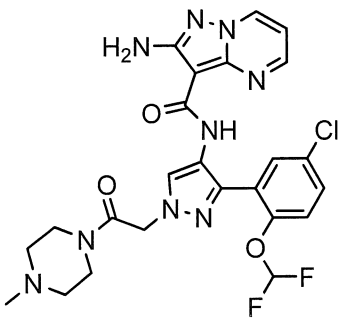
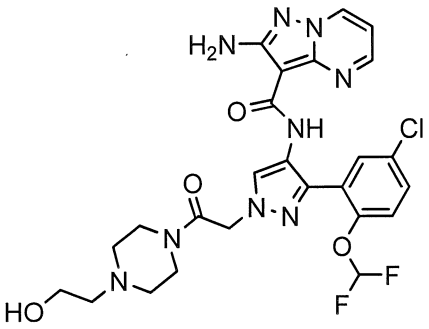
221		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
222		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(8-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
223		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
224		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

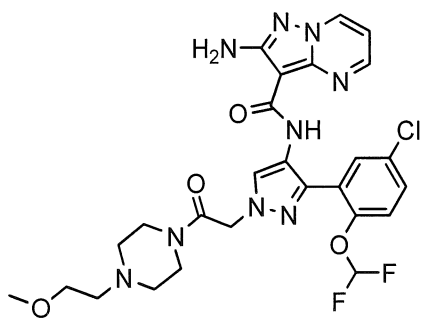
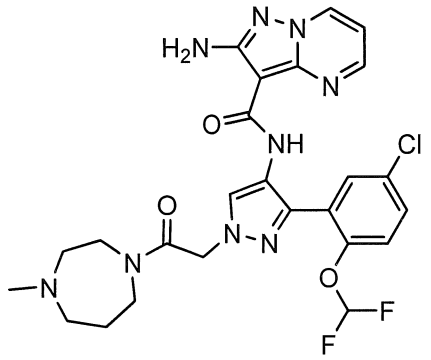
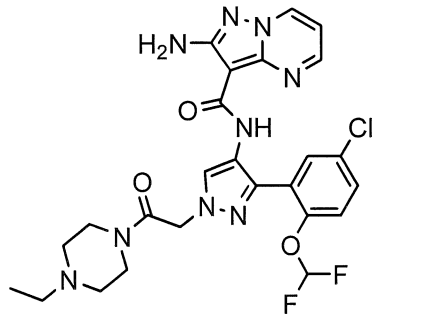
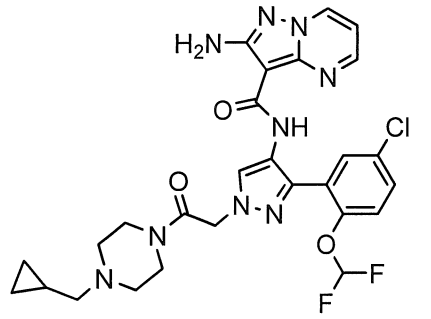
225		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-isobutyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
226		benzyl 4-[[8-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat
227		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
228		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

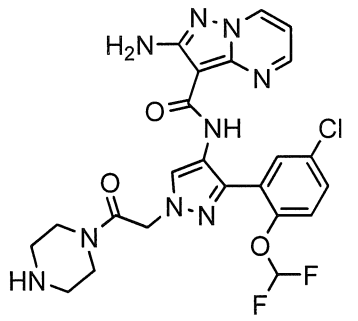
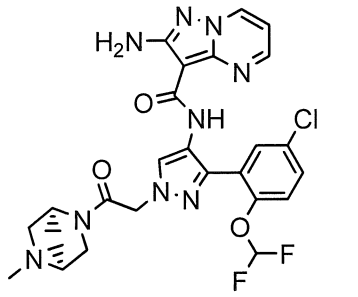
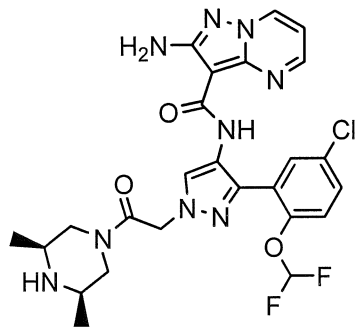
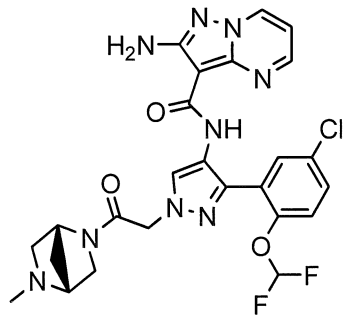
229		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
230		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
231		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
232		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metylsulfonyletyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

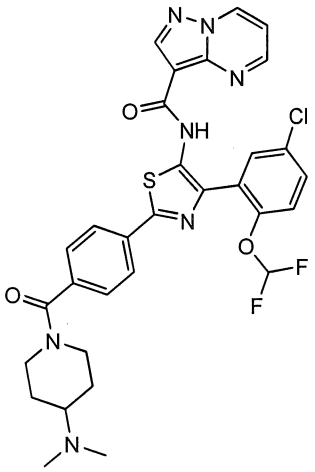
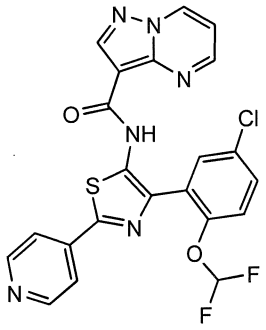
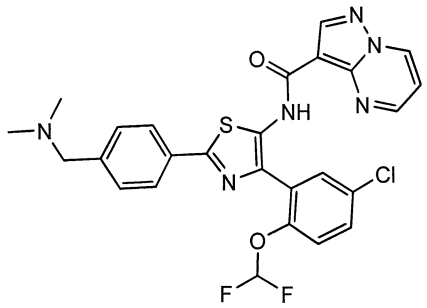
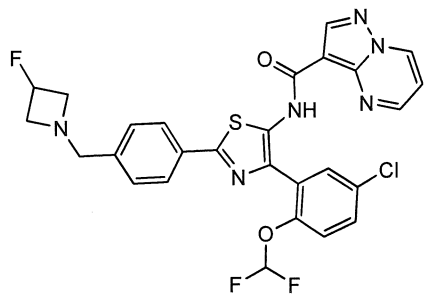
233		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
234		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R)-3-(hydroxymetyl)-4-metyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
235		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-4-metyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
236		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

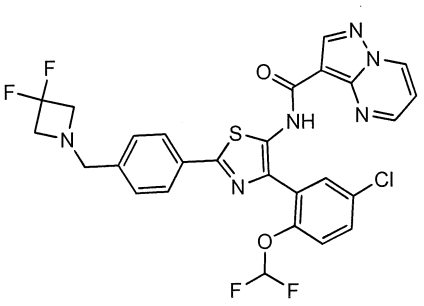
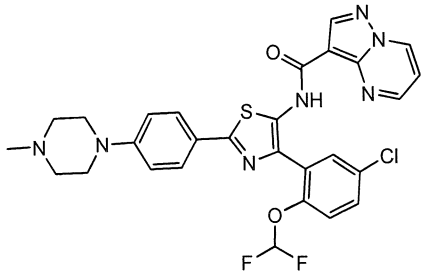
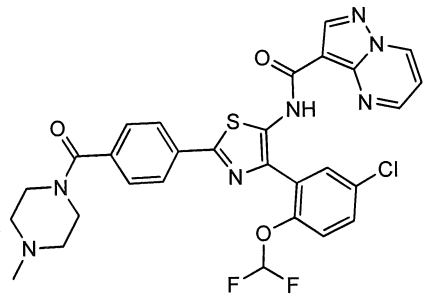
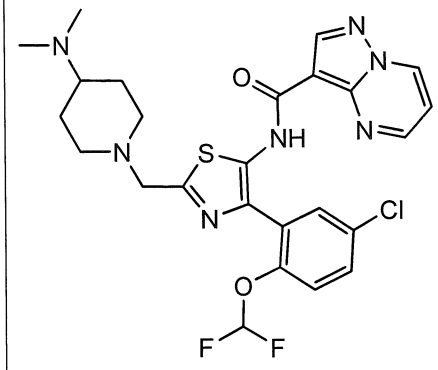
237		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-xyanophenyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
238		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4-xyanophenyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
239		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
240		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetyl)-1,4-diazepan-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

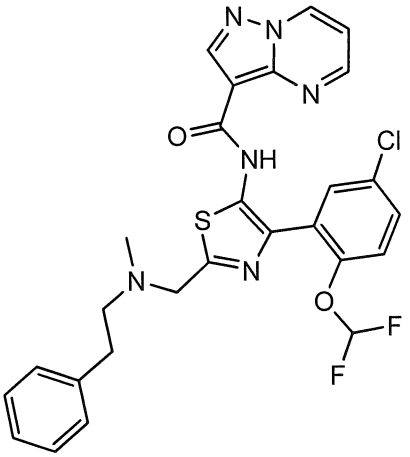
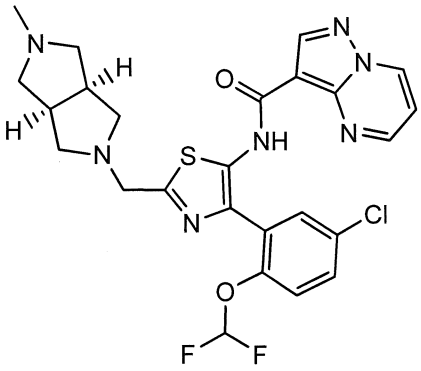
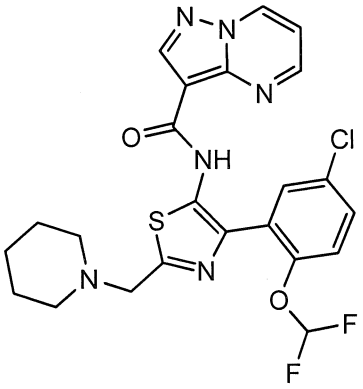
241		N-[1-[2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
242		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1S,5R)-8-metyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
243		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
244		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

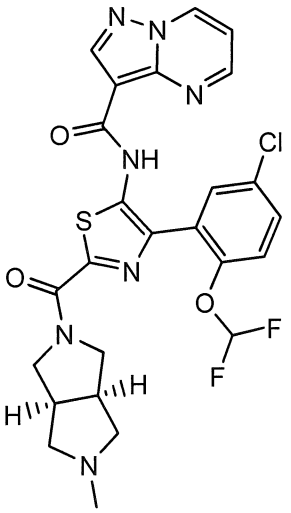
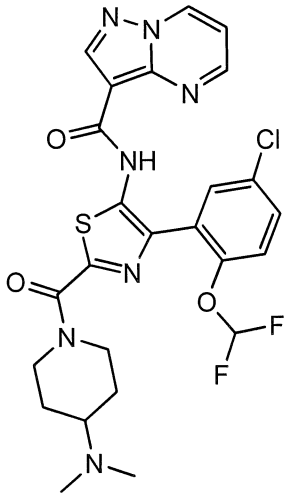
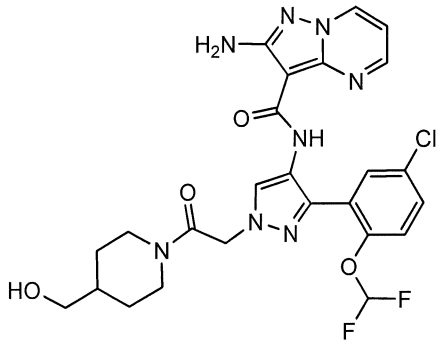
245		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
246		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
247		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
248		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

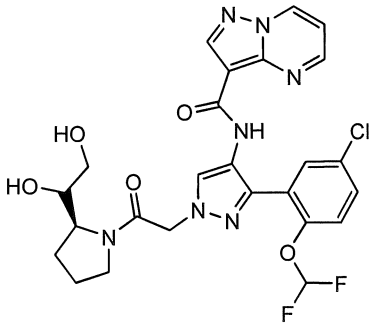
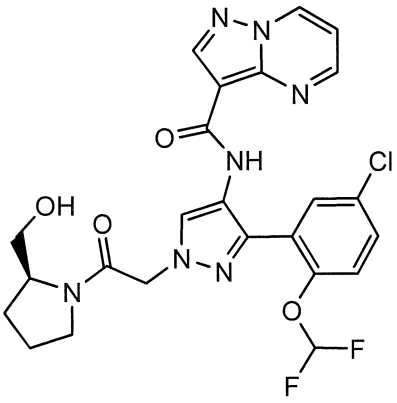
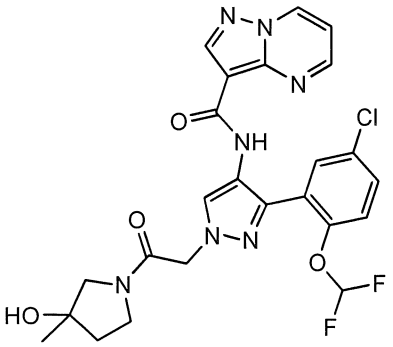
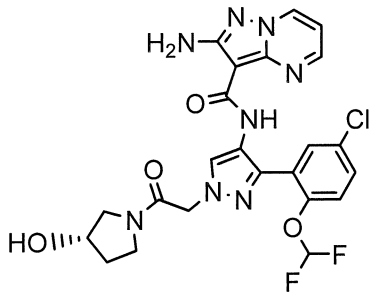
249		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-etyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
250		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
251		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
252		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1R,4R)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

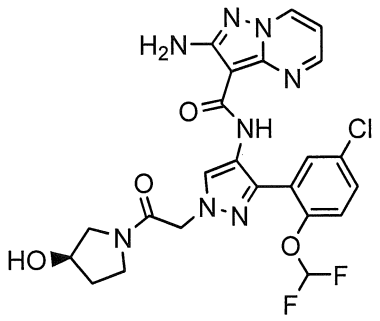
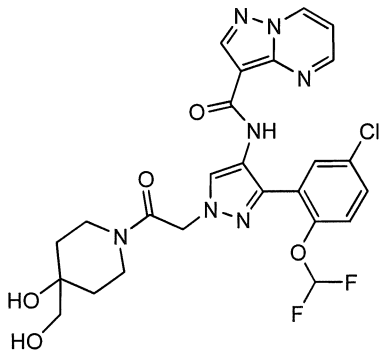
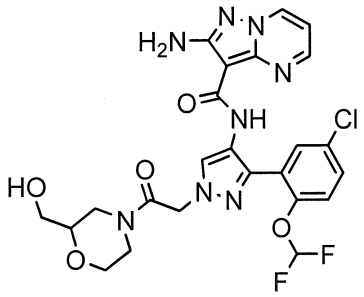
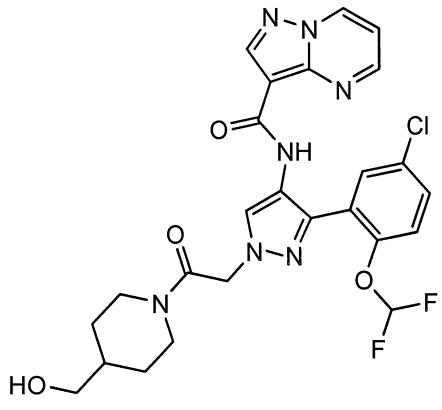
253		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-carbonyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
254		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(4-pyridyl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
255		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(dimetylamino)metyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
256		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

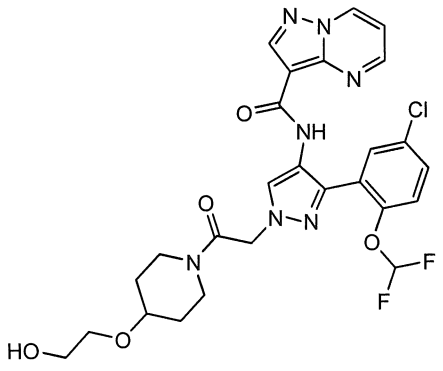
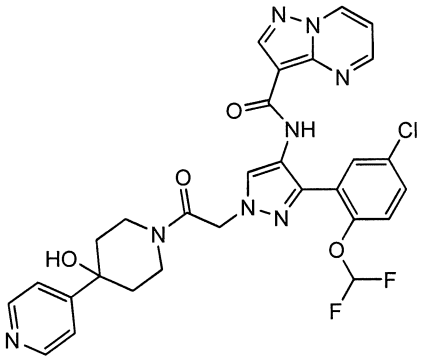
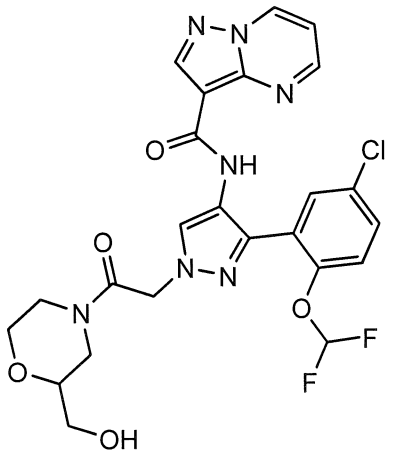
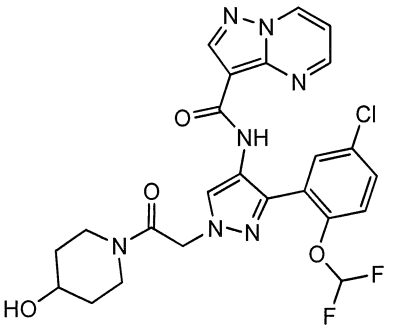
257		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
258		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
259		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(4-metylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
260		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]metyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

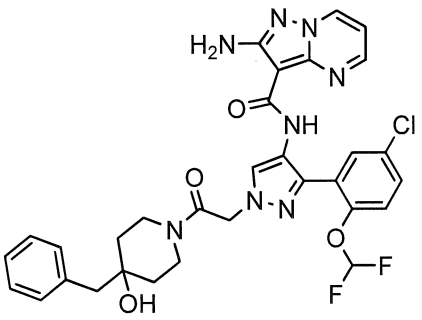
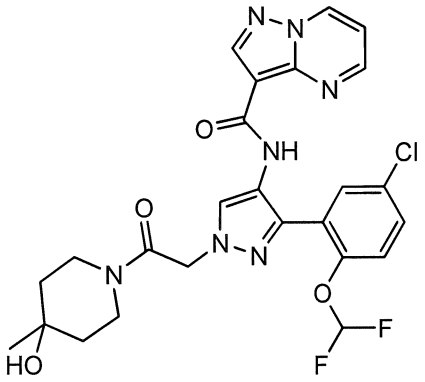
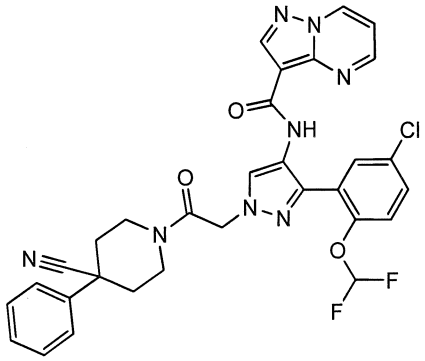
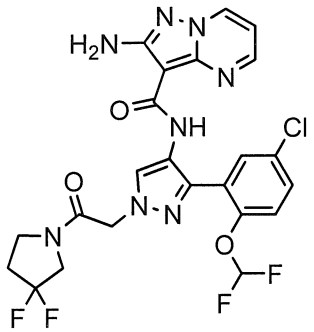
261		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[[metyl(2-phenyletyl)amino]metyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
262		N-[2-[[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]metyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
263		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-piperidylmetyl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

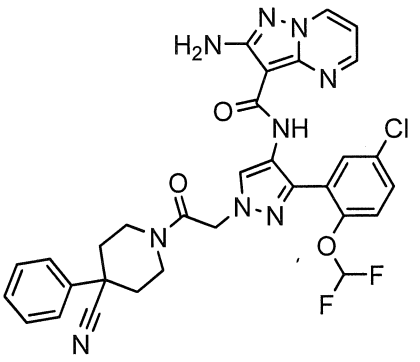
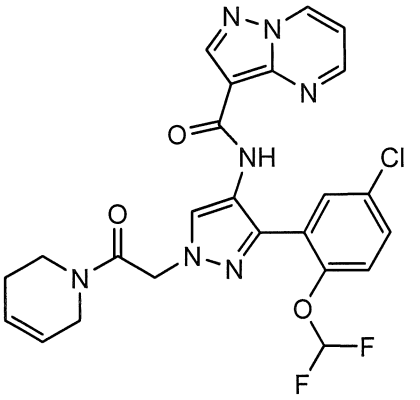
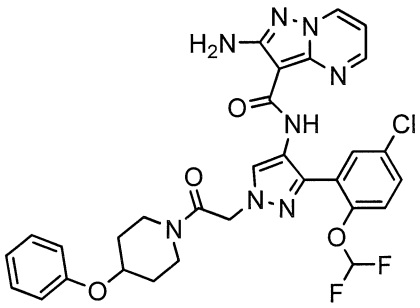
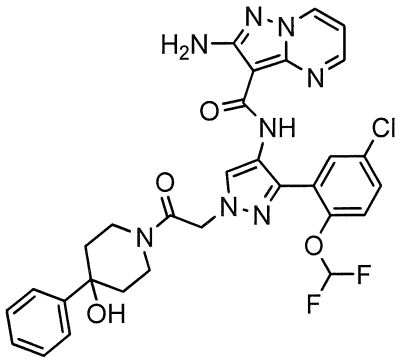
264		N-[2-[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrole-5-carbonyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
265		N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-carbonyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
266		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(hydroxymetyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

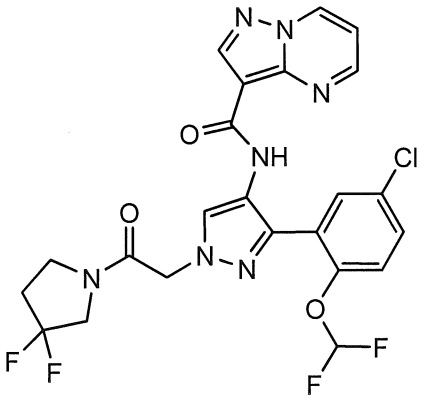
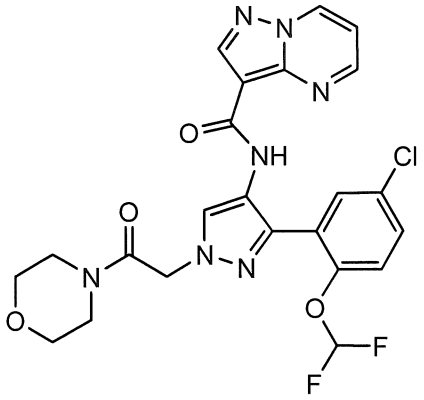
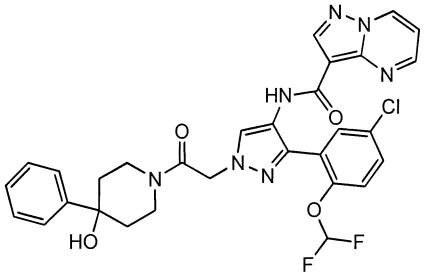
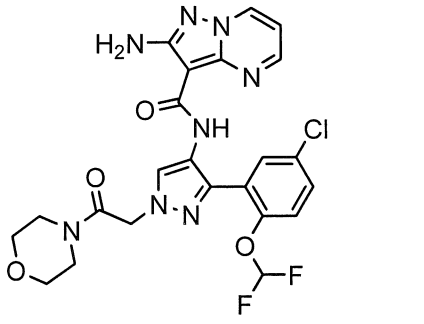
267		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2S)-2-(1,2-dihydroxyetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
268		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
269		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3-hydroxy-3-metyl-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
270		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

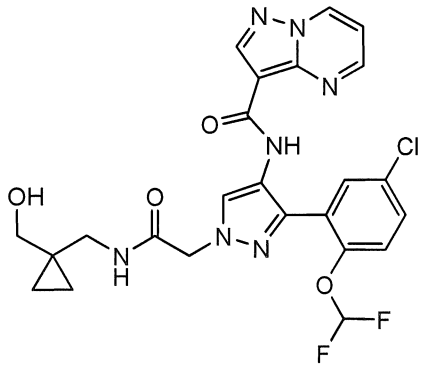
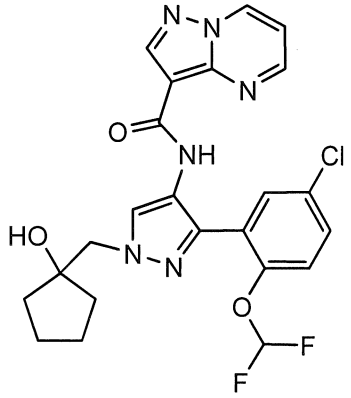
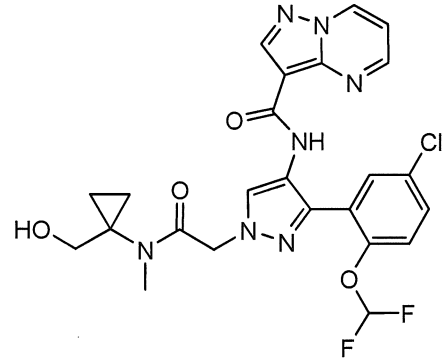
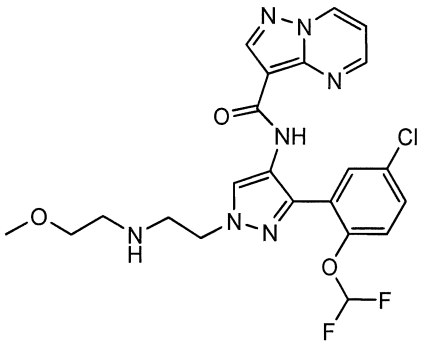
271		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
272		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-hydroxy-4-(hydroxymetyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
273		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
274		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(hydroxymetyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

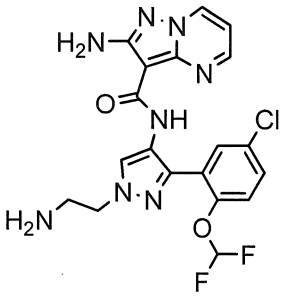
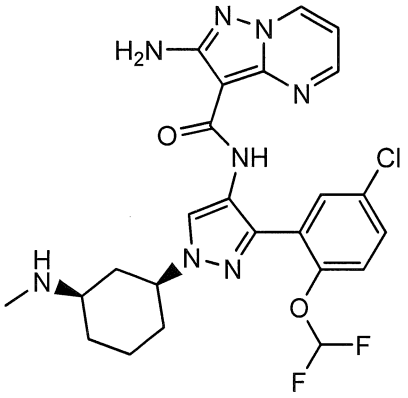
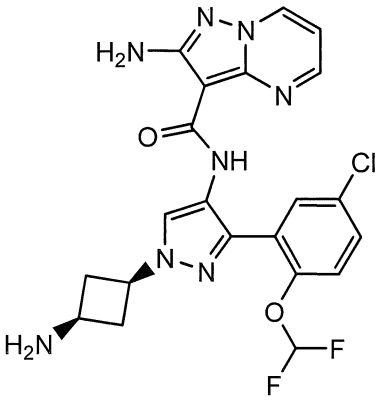
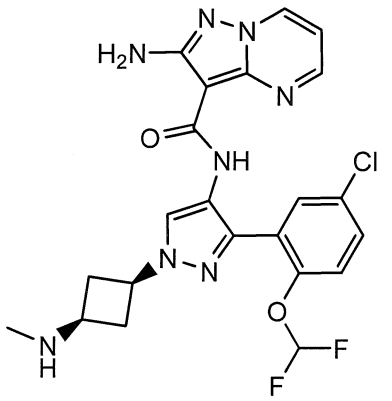
275		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetoxy)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
276		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-hydroxy-4-(4-pyridyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
277		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
278		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

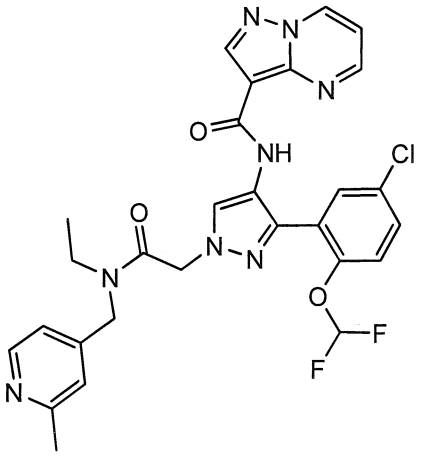
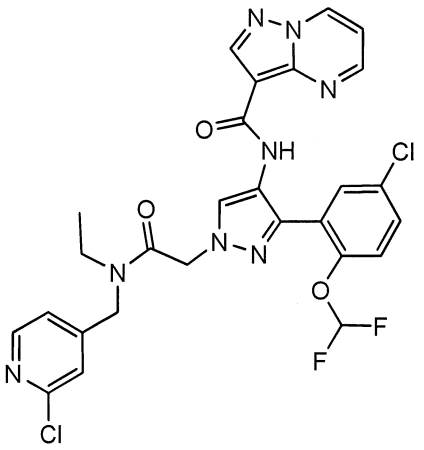
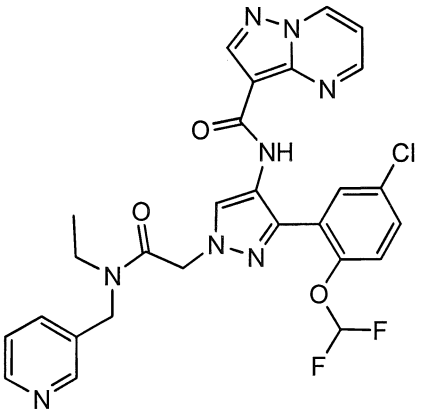
279		2-amino-N-[1-[2-(4-benzyl-4-hydroxy-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
280		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-4-metyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
281		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-xyano-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
282		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

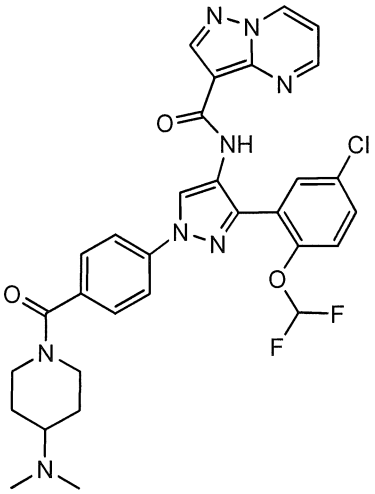
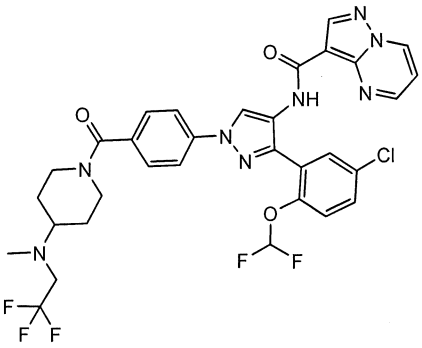
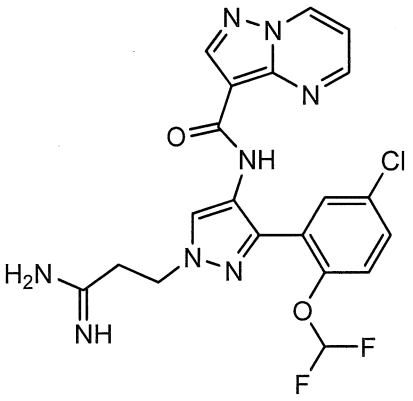
283		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-xyano-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
284		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
285		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-phenoxy-1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
286		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

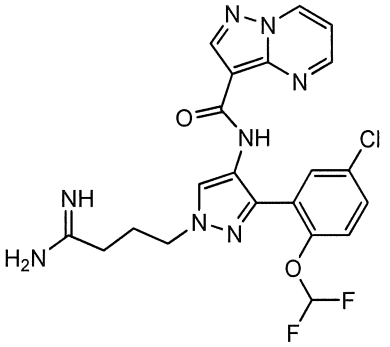
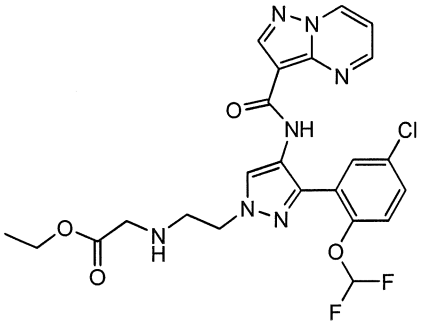
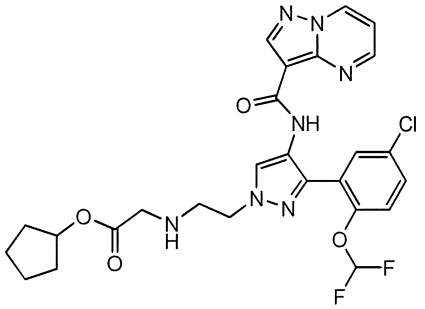
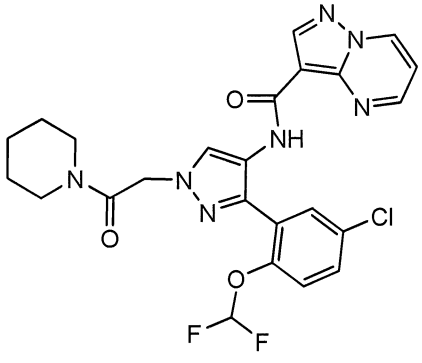
287		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
288		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-morpholino-2-oxo-etyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
289		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
290		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-morpholino-2-oxo-etyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

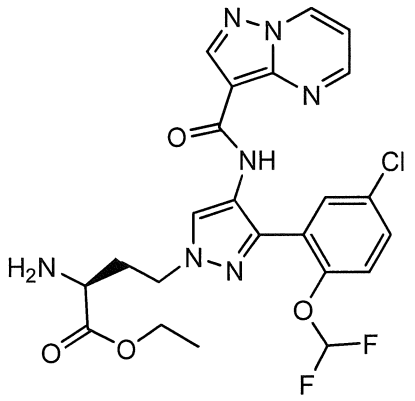
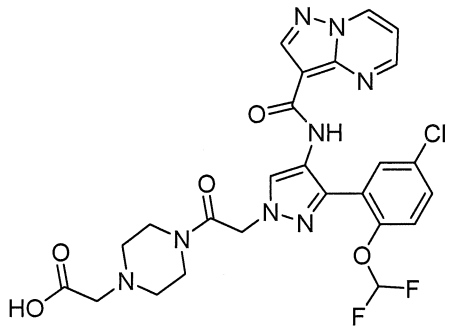
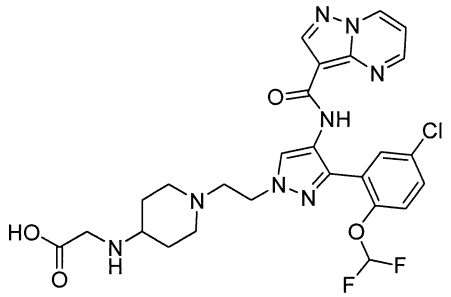
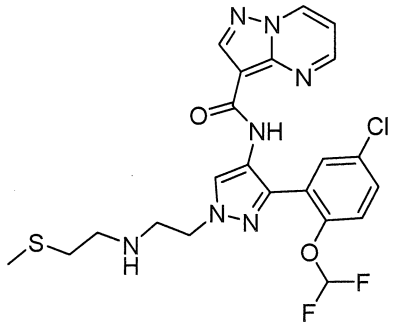
291		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metyl amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
292		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(1-hydroxyxyclopentyl)metyl]pyrazol -4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
293		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-metyl-amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
294		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metoxyetylamino)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

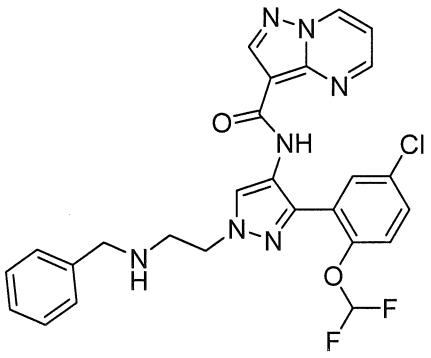
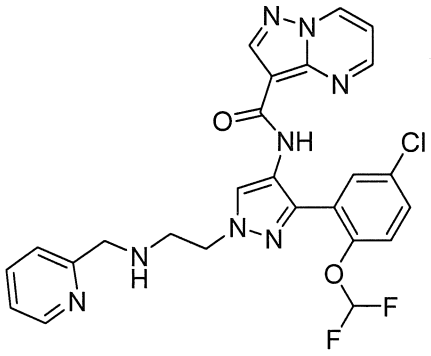
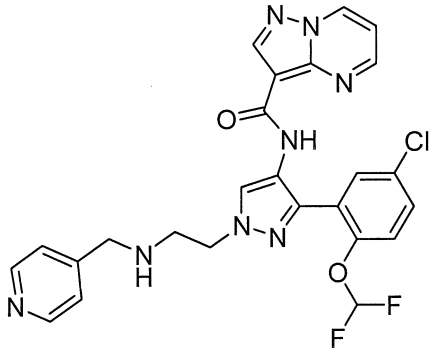
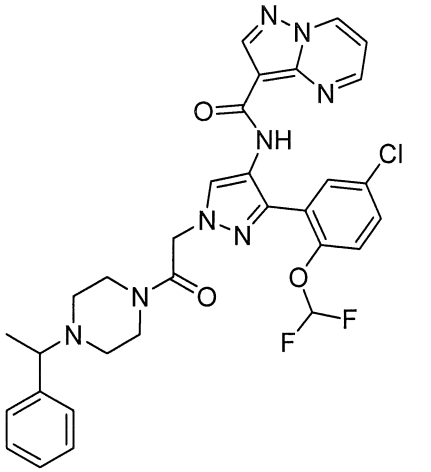
295		2-amino-N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
296		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(1S,3R)-3-(metylamino)xyclohexyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
297		2-amino-N-[1-(3-aminoxyclobutyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
298		2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[3-(metylamino)xyclobutyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

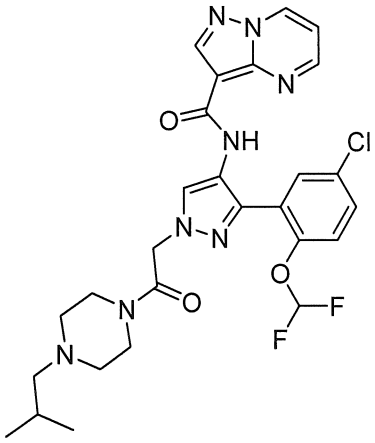
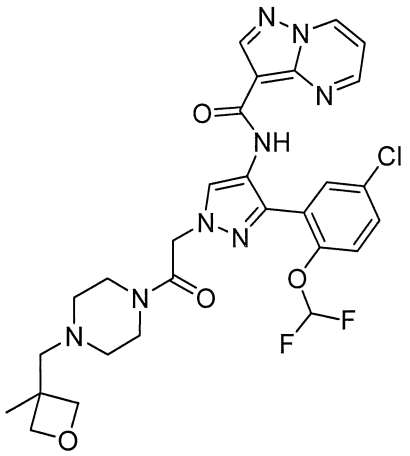
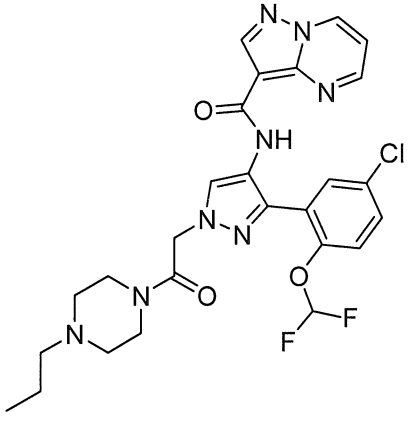
299		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[etyl-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
300		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2-clo-4-pyridyl)metyl-etyl-amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
301		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[etyl(3-pyridylmetyl)amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

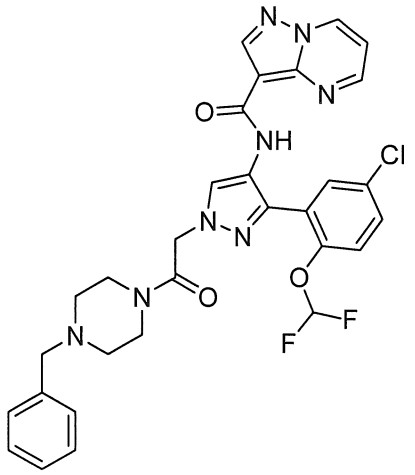
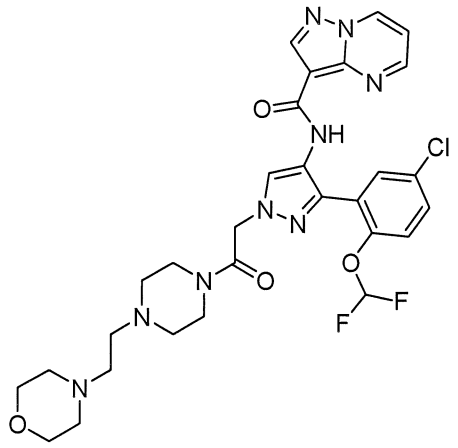
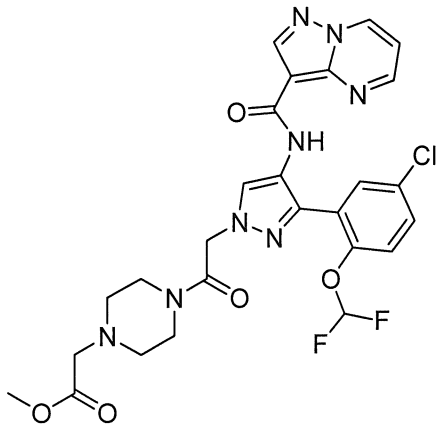
302		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-carbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
303		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]piperidin-1-carbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
304		N-[1-(3-amino-3-imino-propyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

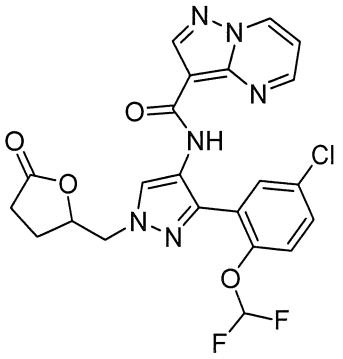
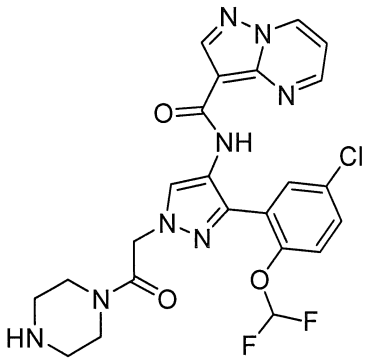
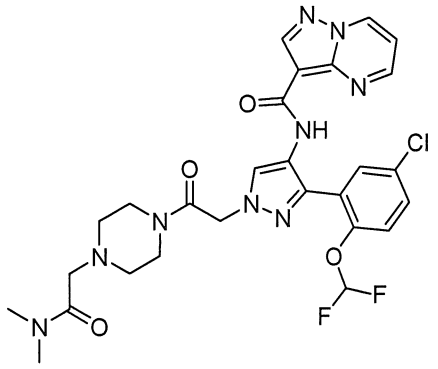
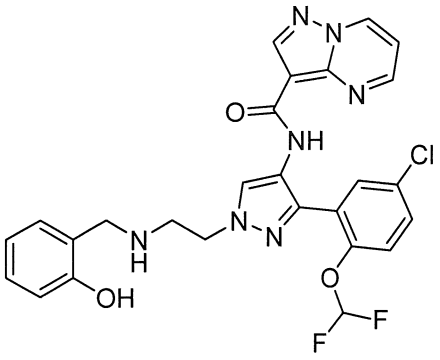
305		N-[1-(4-amino-4-imino-butyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
306		etyl 2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]etylamino]axetat
307		xyclopentyl 2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]etylamino]axetat
308		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

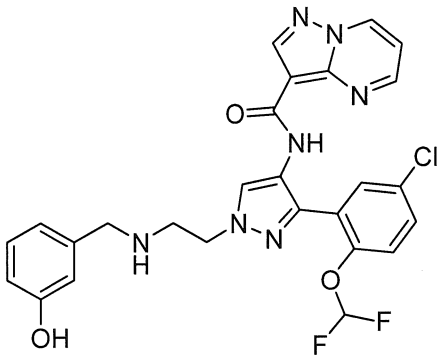
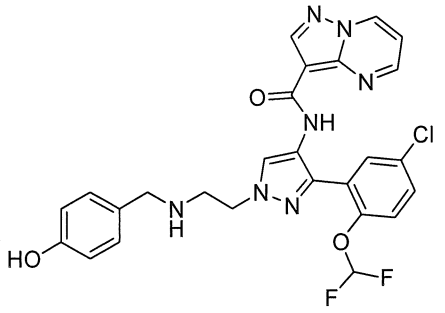
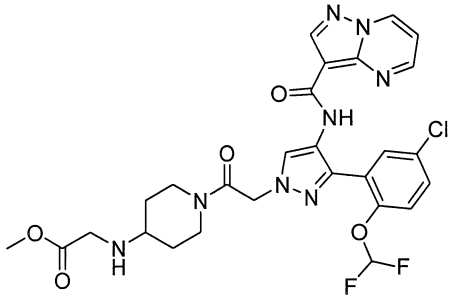
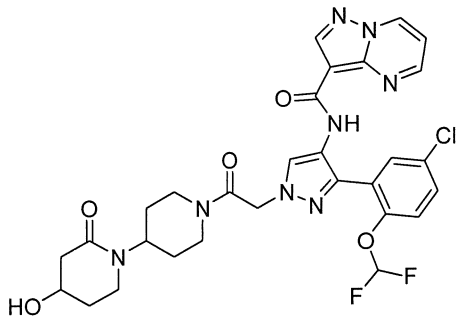
309		etyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonylamino)pyrazol-1-yl]butanoat
310		2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axit axetic
311		2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]amino]axit axetic
312		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

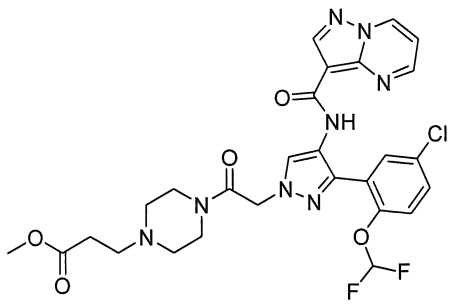
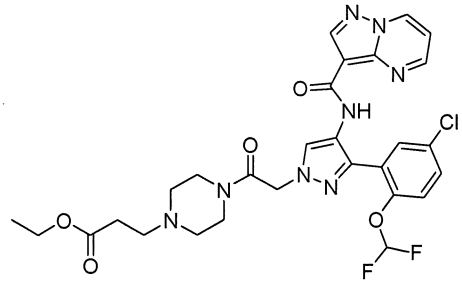
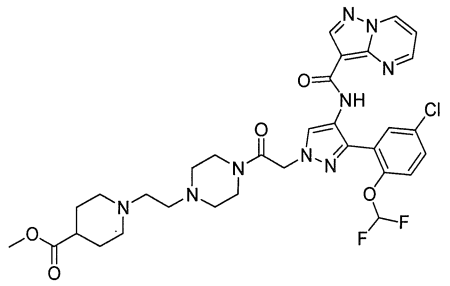
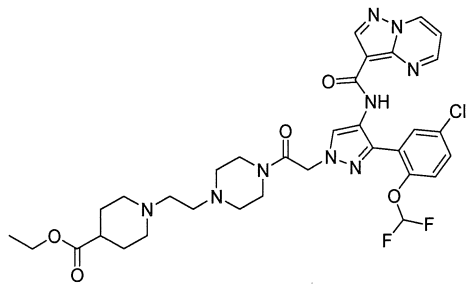
313		N-[1-[2-(benzylamino)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
314		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
315		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
316		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

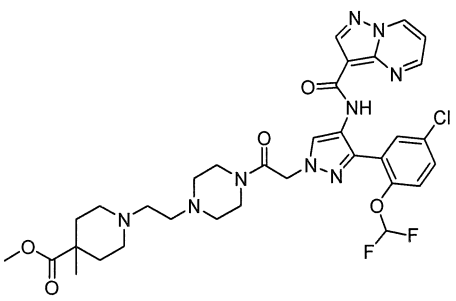
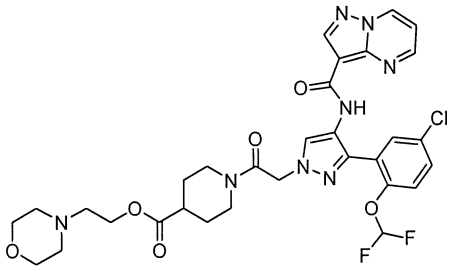
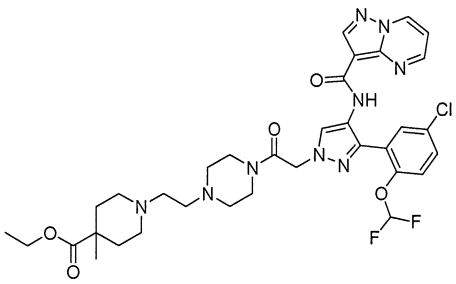
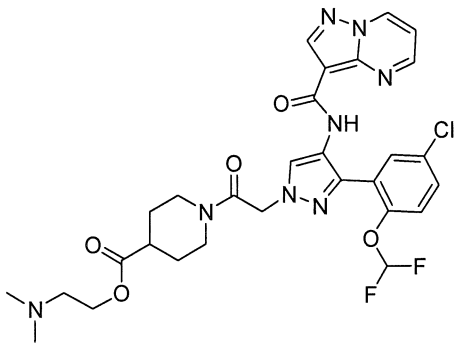
317		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
318		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
319		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4- propylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

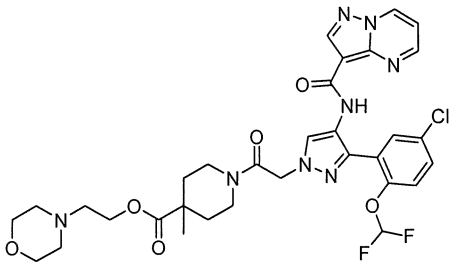
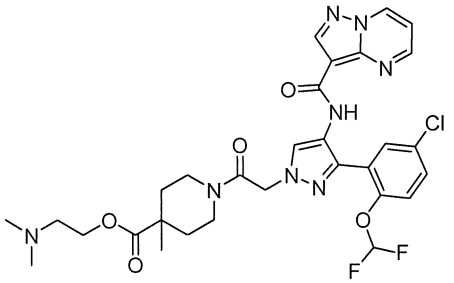
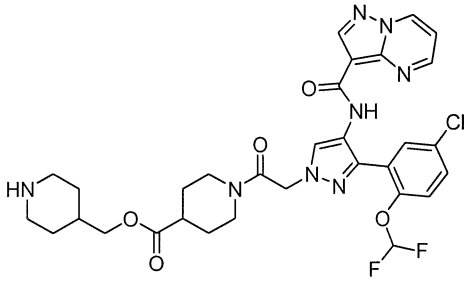
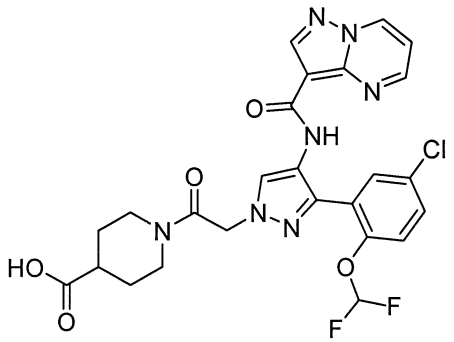
320		N-[1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
321		N-[3-[5-clo- 2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperazin-1-yl]- 2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
322		metyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat

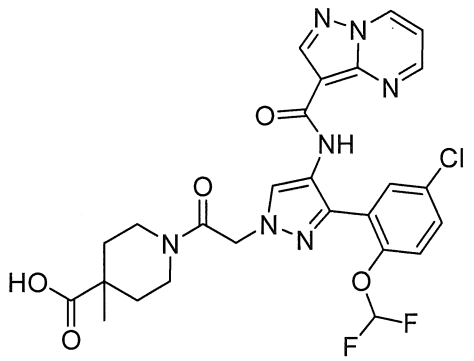
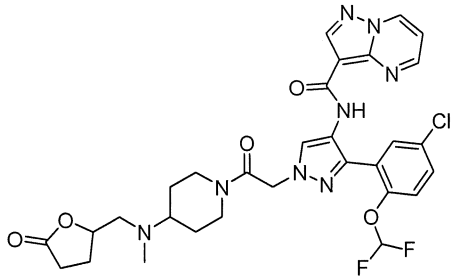
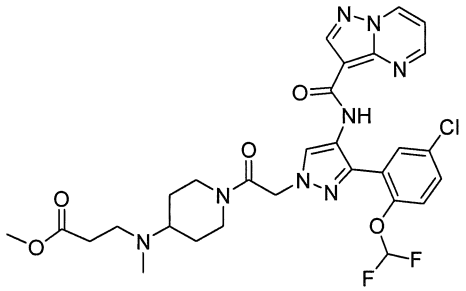
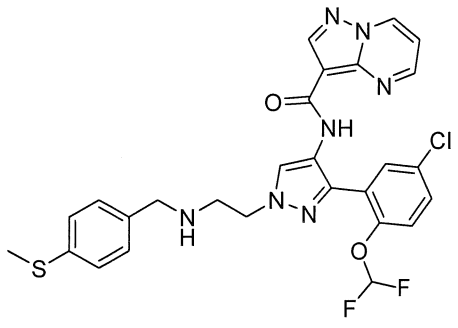
323		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
324		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
325		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(dimetylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
326		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(2-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

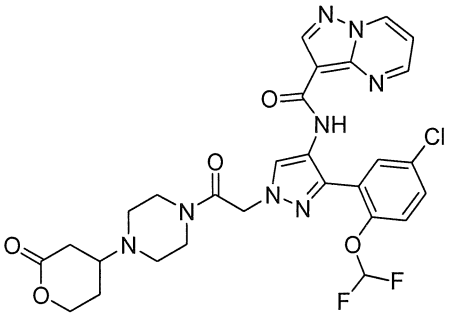
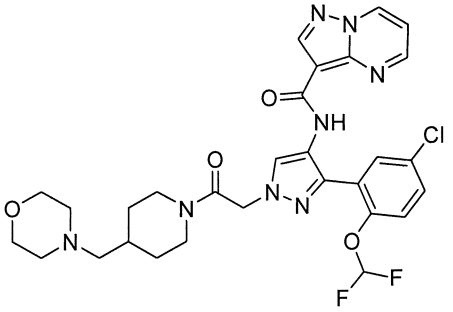
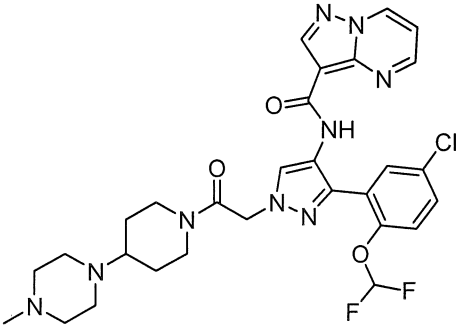
327		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-(2-[[(3-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
328		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(4-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
329		metyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat
330		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[2-[4-(5-hydroxy-2-oxopiperidin-1- yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl] -1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

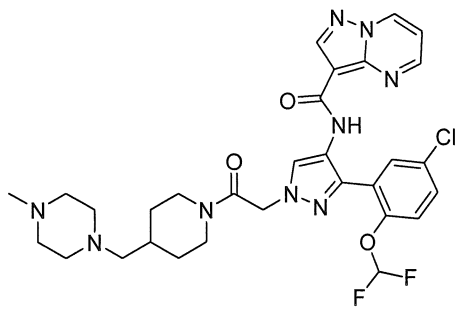
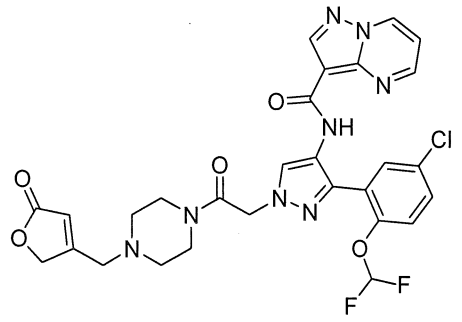
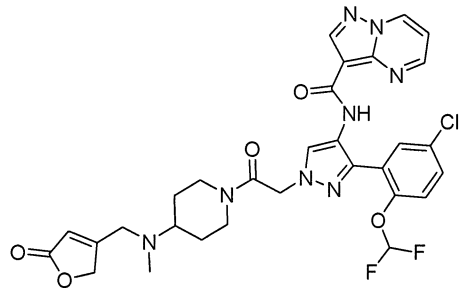
331		metyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoate
332		3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoate
333		metyl1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat
334		etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat

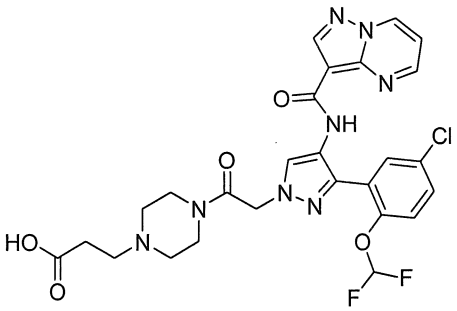
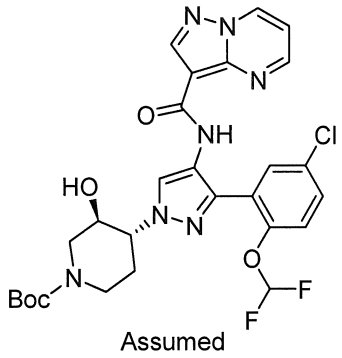
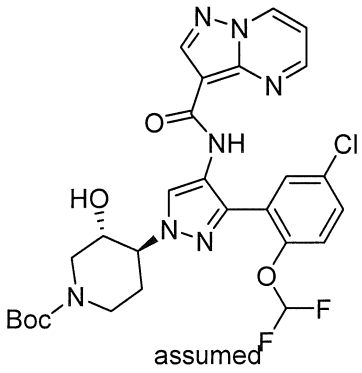
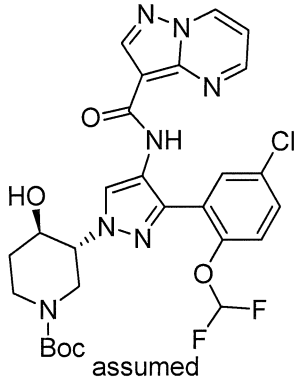
335		metyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat
336		2-(morpholin-4-yl)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat
337		etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat
338		2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat

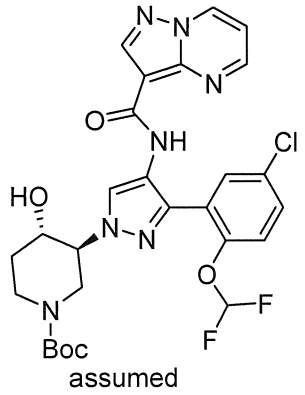
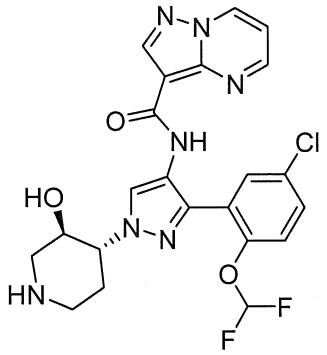
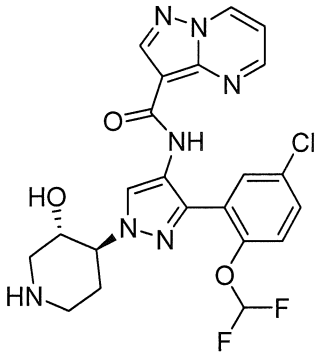
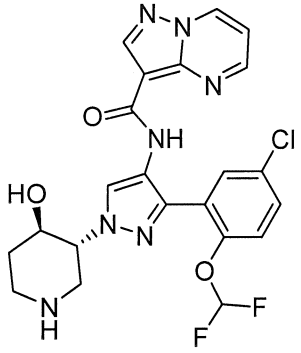
339		2-(morpholin-4-yl)etyl1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat
340		2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat
341		piperidin-4-ylmetyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat
342		1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-axit carboxylic

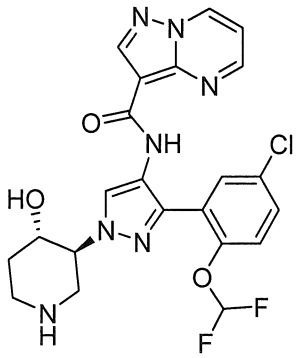
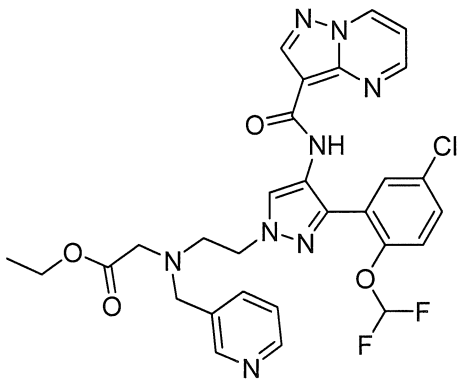
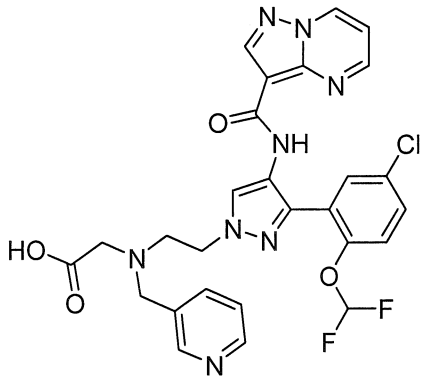
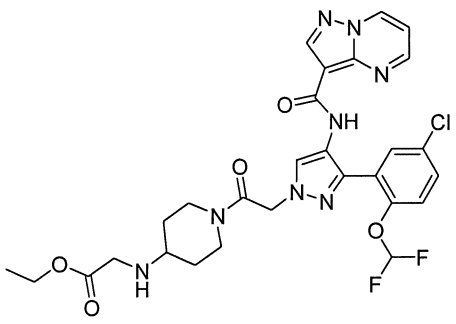
343		1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-axit carboxylic
344		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
345		metyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoate
346		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-([[4-(metylsulfanyl)phenyl]metyl]amino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

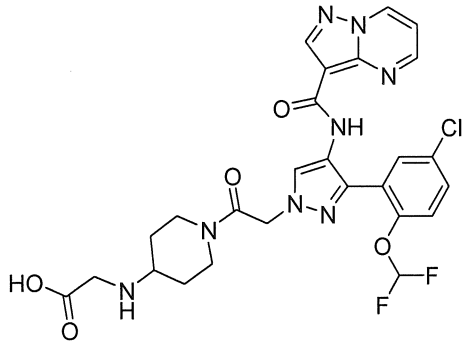
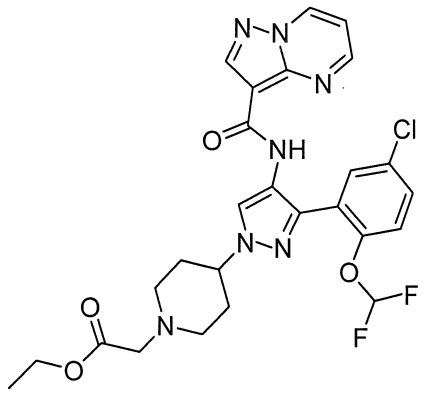
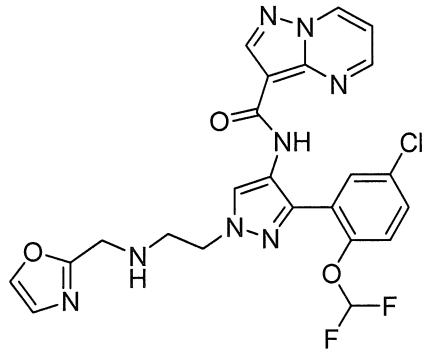
347		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
348		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
349		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

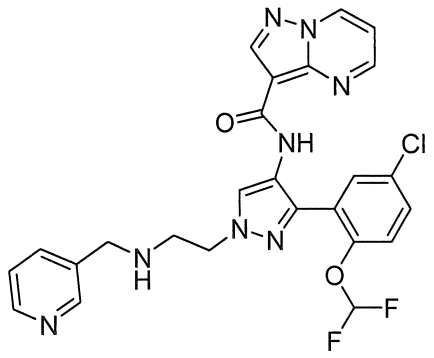
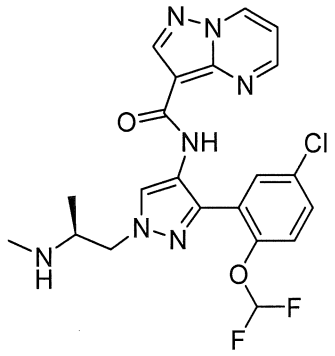
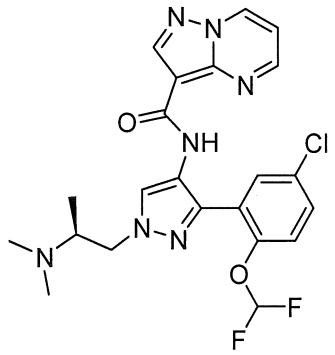
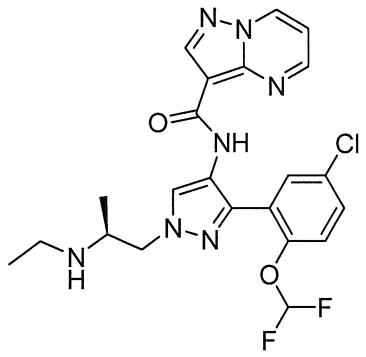
350		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
351		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxo-2,5- dihydrofuran-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
352		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

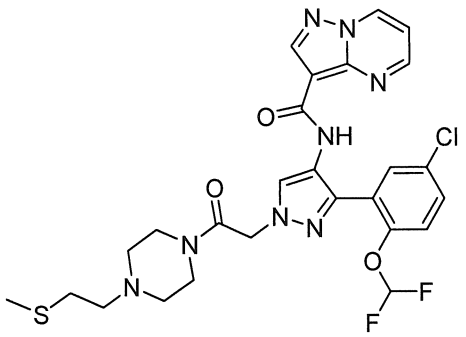
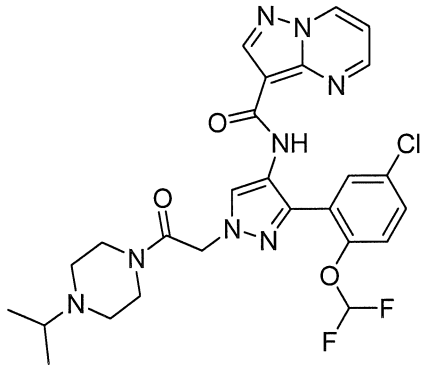
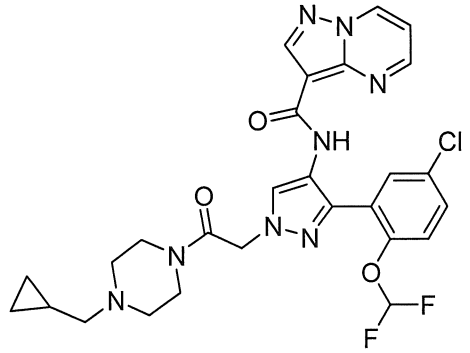
353		3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoic axit
354	 Assumed	tert-butyl (3R,4R)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat
355	 assumed	(3S,4S)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat
356	 assumed	(3R,4R)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

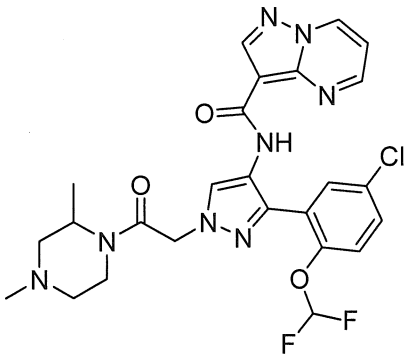
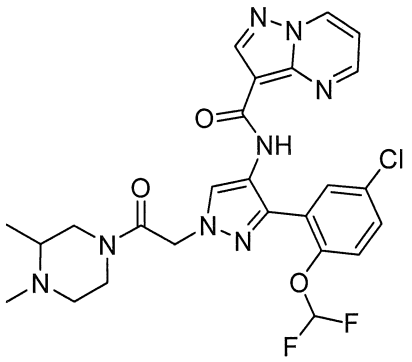
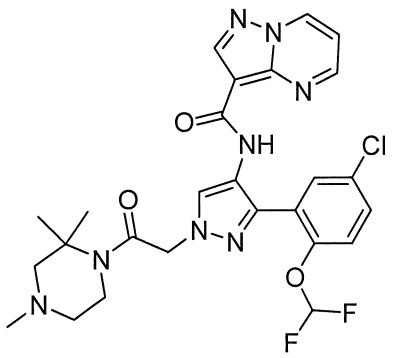
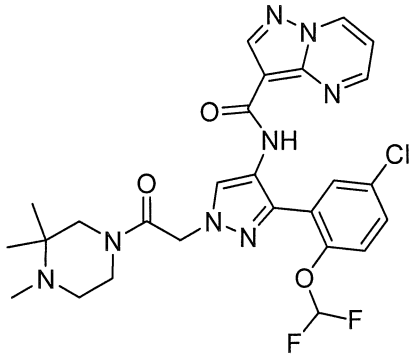
357		tert-butyl (3S,4S)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat
358		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1- [(3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
359		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[(3S, 4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
360		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

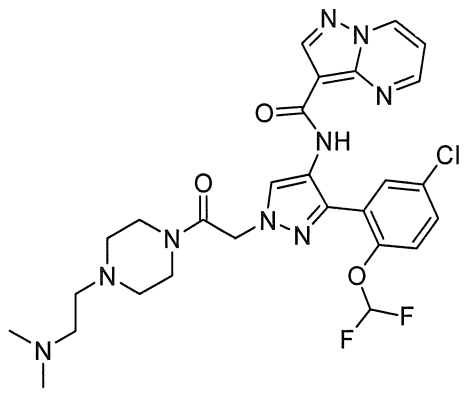
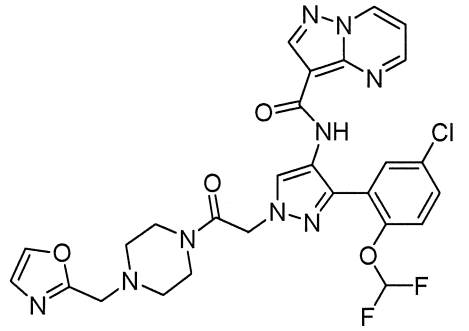
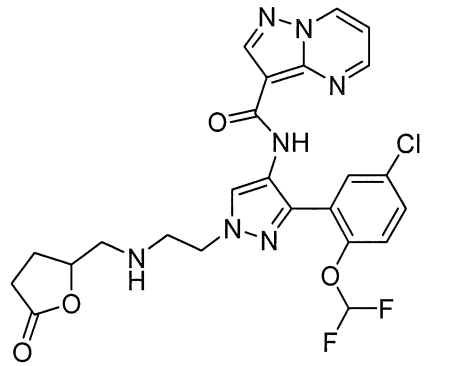
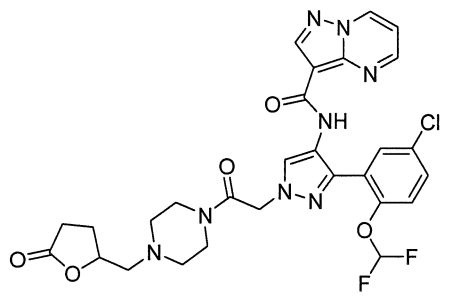
361		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S, 4S)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
362		etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetat
363		2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]acetic
364		etyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat

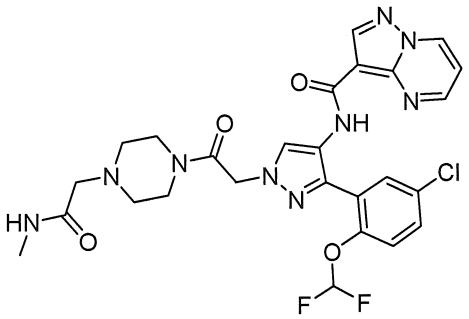
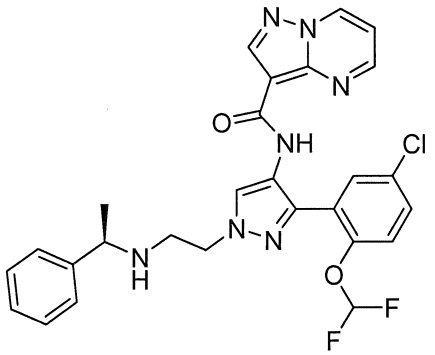
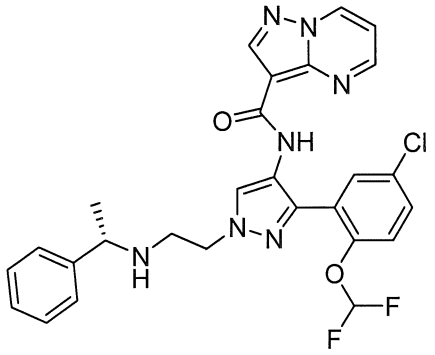
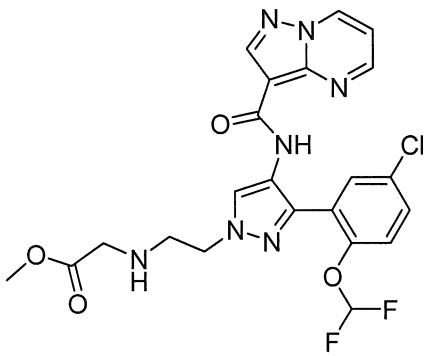
365		2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axit axetic
366		etyl 2-(4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-yl)axetat
367		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

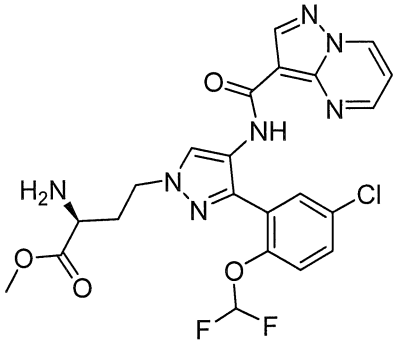
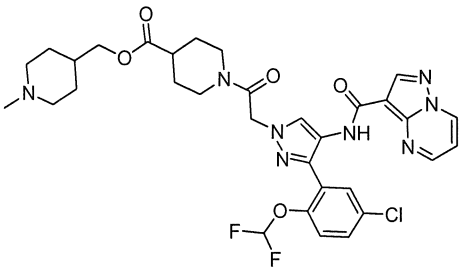
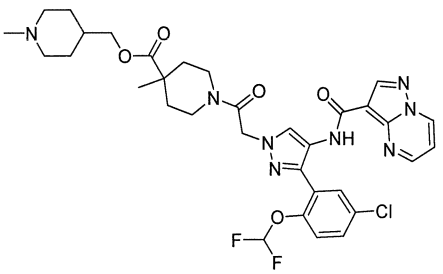
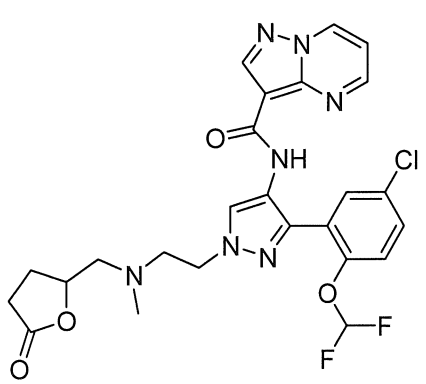
368		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
369		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(metylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
370		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(dimetylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
371		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(etylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

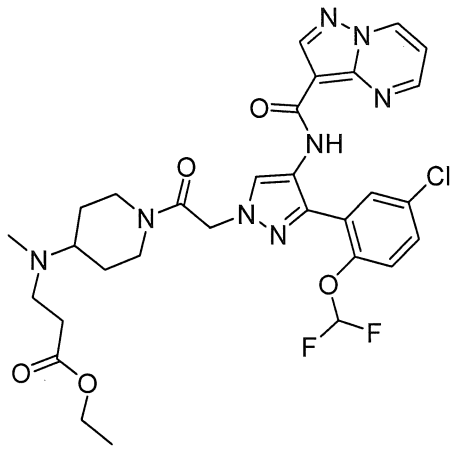
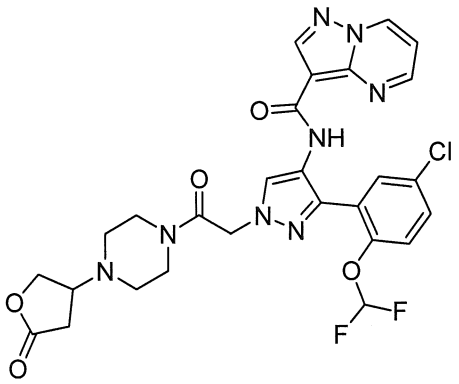
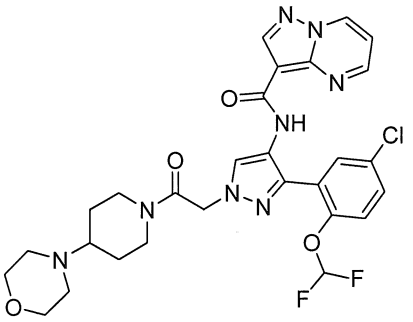
372		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
373		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
374		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

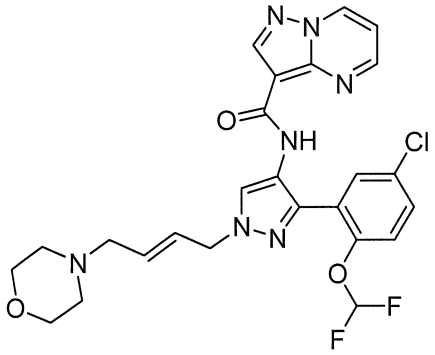
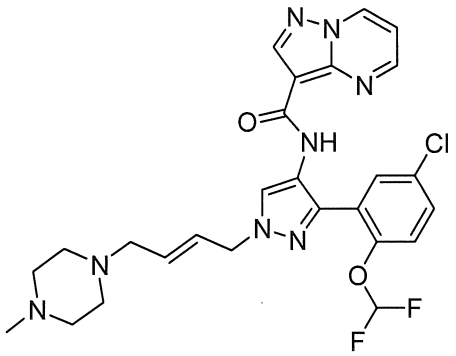
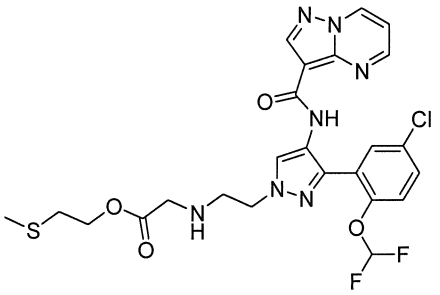
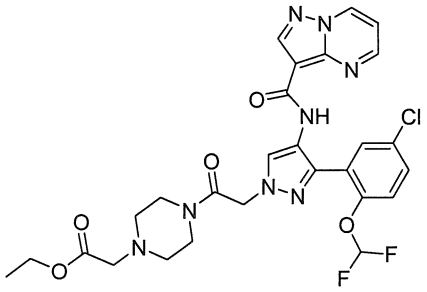
375		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
376		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
377		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(2,2,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
378		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

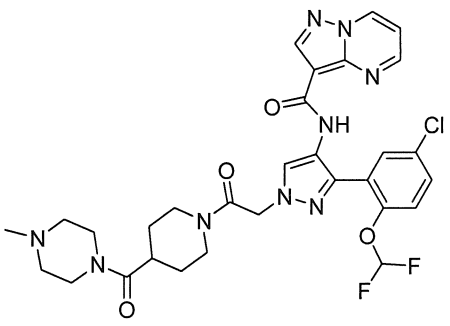
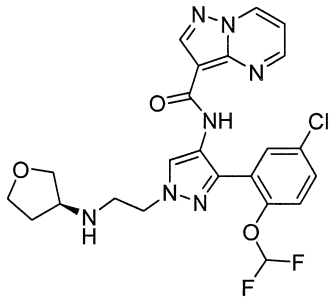
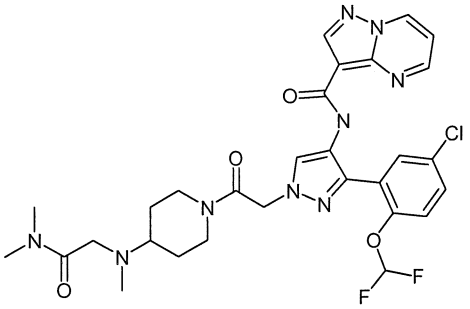
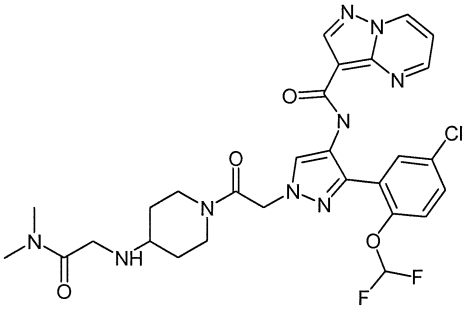
379		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
380		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
381		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
382		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

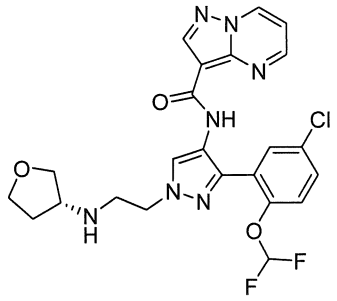
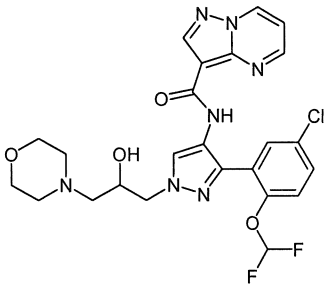
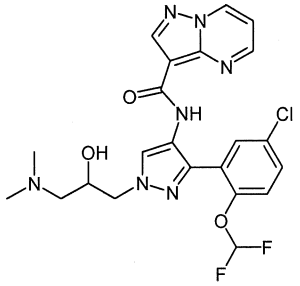
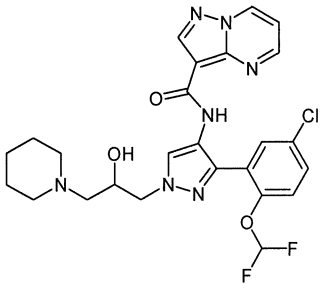
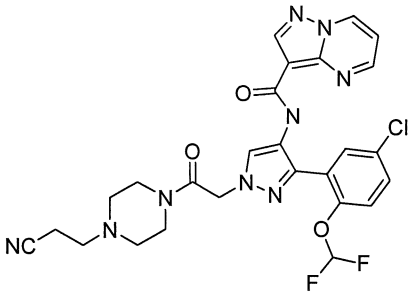
383		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
384		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
385		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1S)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
386		metyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino]axetat

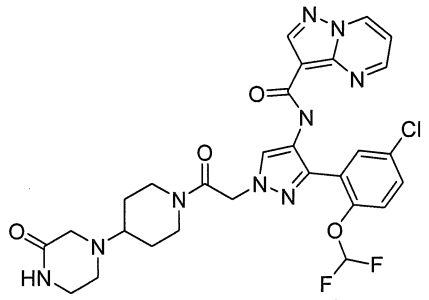
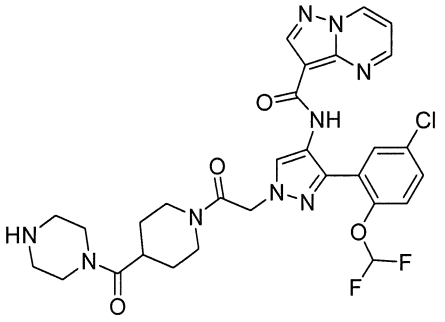
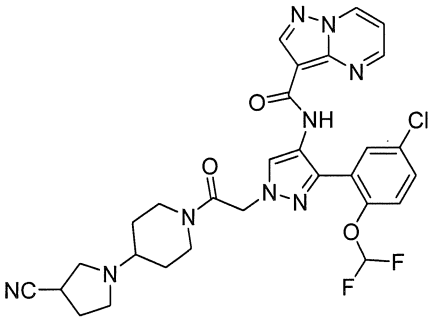
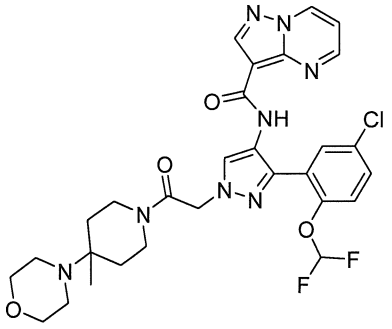
387		metyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]butanoat
388		(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat
389		(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat
390		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

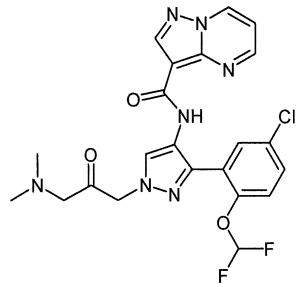
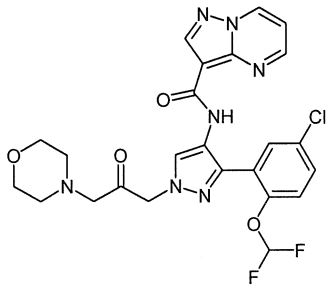
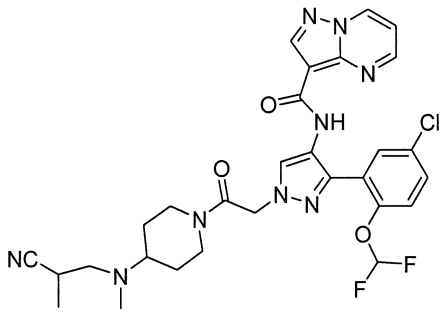
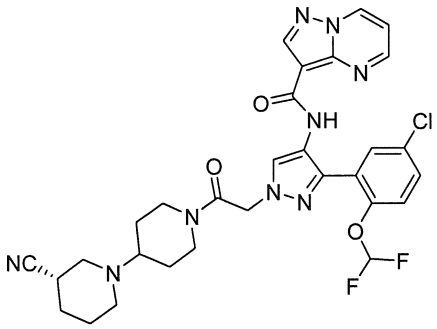
391		etyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoate
392		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
393		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

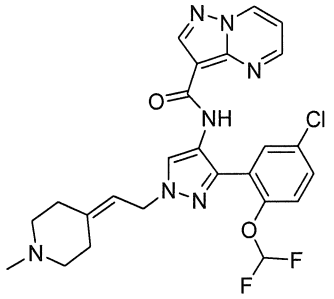
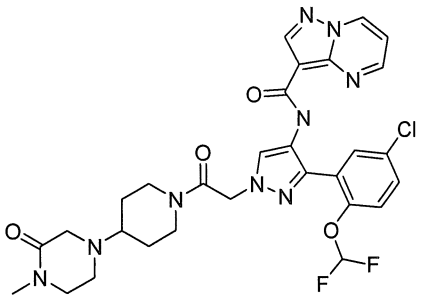
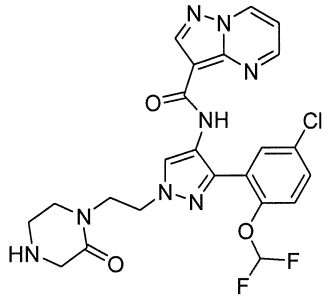
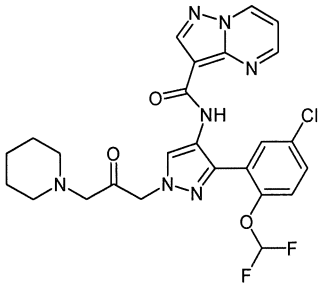
394		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(morpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
395		N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
396		2-(metylthio)etyl 2-(2-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamido)-1H-pyrazol-1-yl)etylamino)axetat
397		etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat

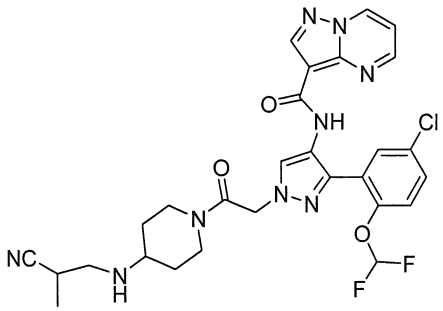
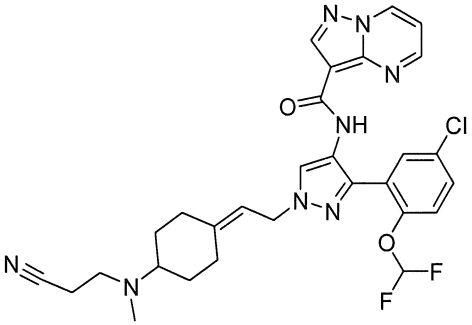
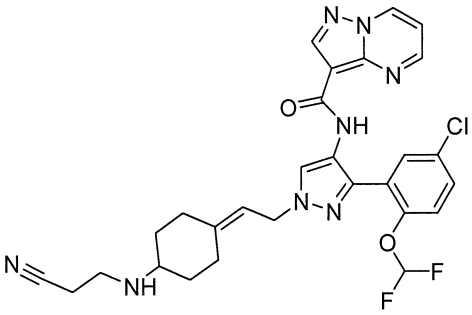
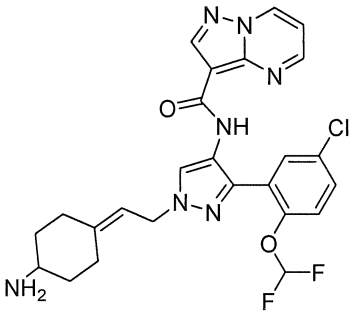
398		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(4-metylpiperazine-1-carbonyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
399		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((S)-tetrahydrofuran-3-ylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
400		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
401		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

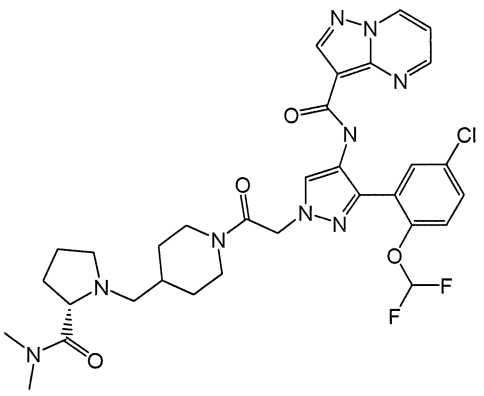
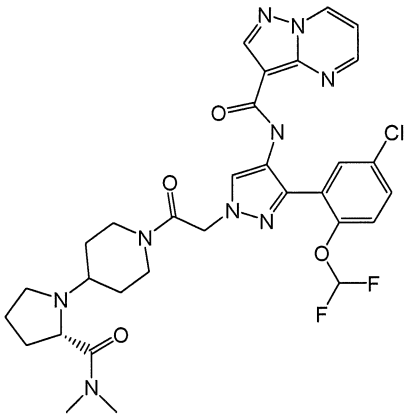
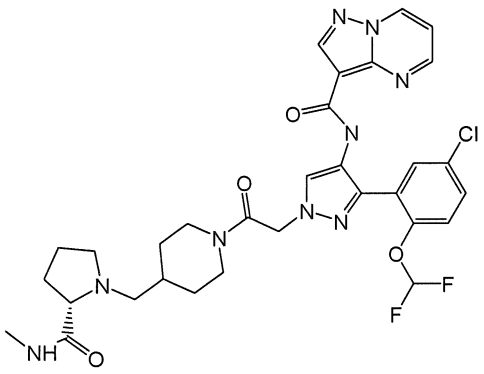
402		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((R)-tetrahydrofuran-3-ylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
403		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
404		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
405		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
406		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanoetyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

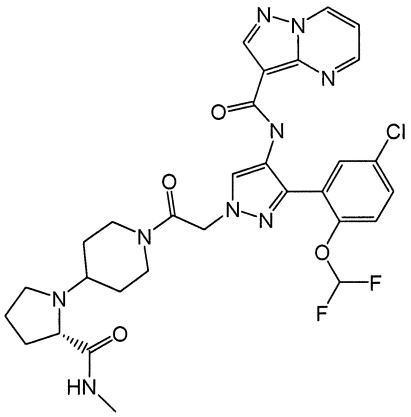
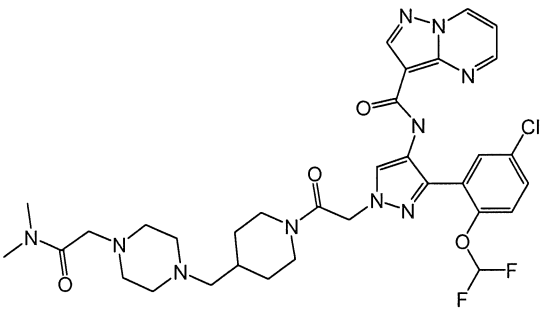
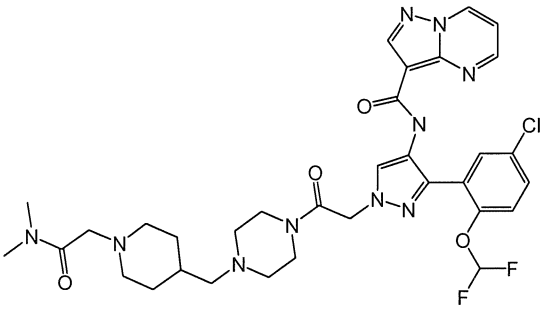
407		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(3-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
408		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(piperazine-1-carbonyl)piperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
409		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
410		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-metyl-4-morpholinopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

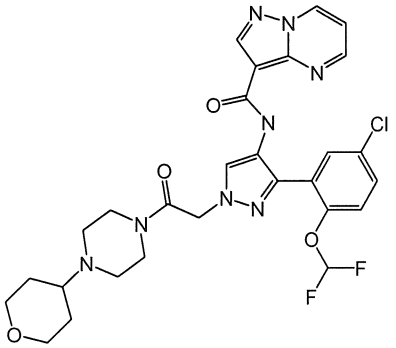
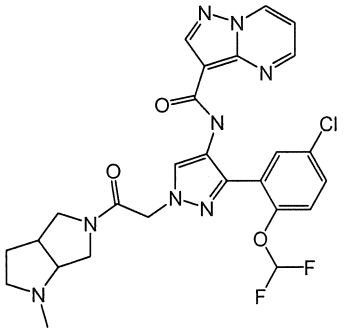
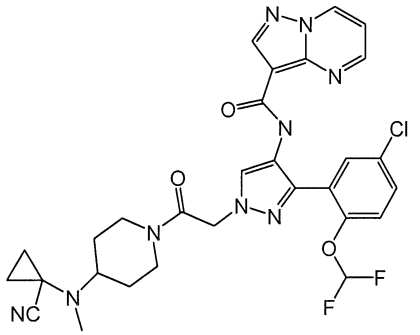
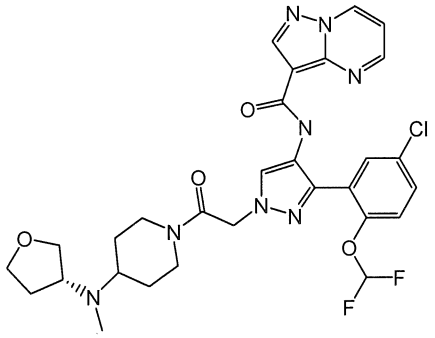
411		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-oxopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
412		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-morpholino-2-oxopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
413		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyanopropyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
414		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((S)-3-xyano-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

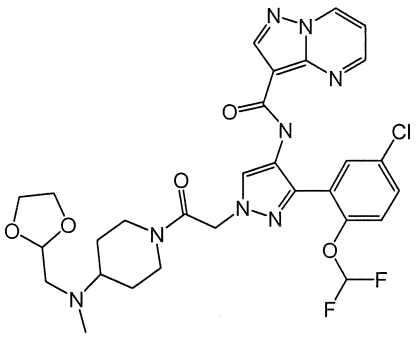
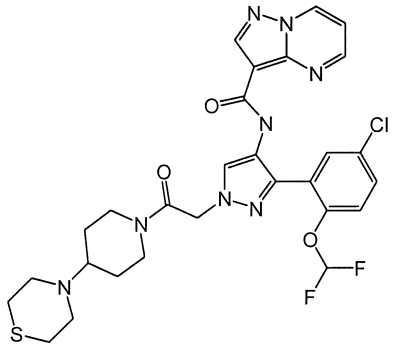
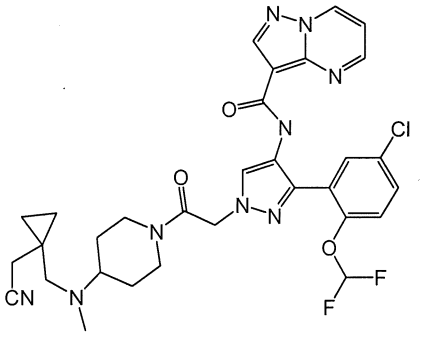
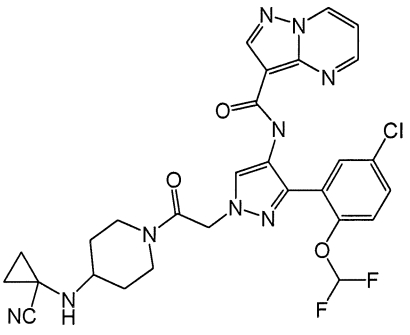
415		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metylpiperidin-4-ylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
416		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
417		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(2-oxopiperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
418		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

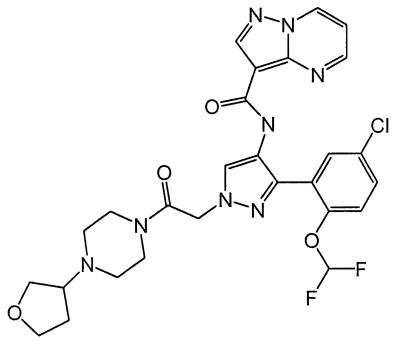
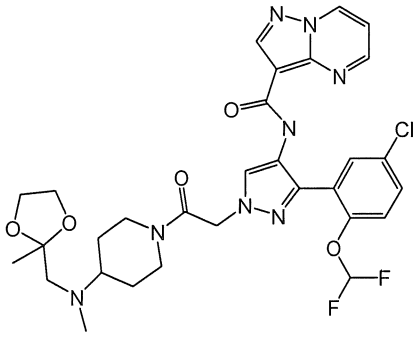
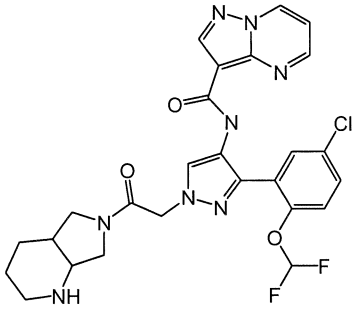
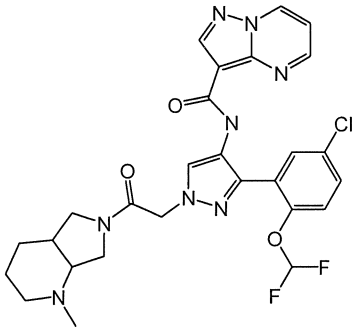
419		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
420		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyanoetyl)(metyl)amino)xyclohexylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
421		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanoetylamino)xyclohexylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
422		N-(1-(2-(4-aminoxyclohexylidene)etyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

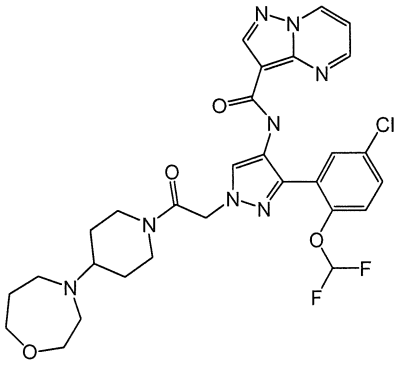
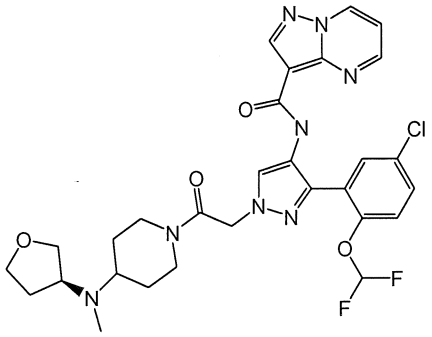
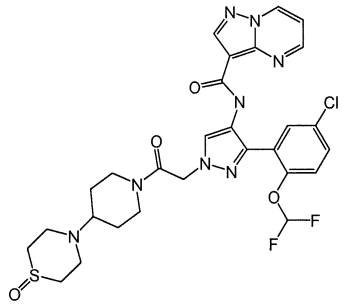
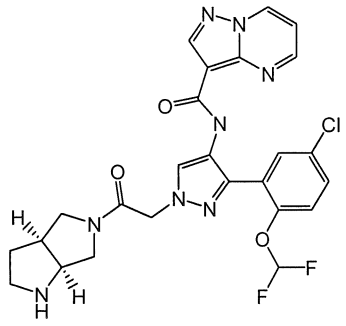
423		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((S)-2-(dimetylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
424		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((S)-2-(dimetylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
425		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((S)-2-(metylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

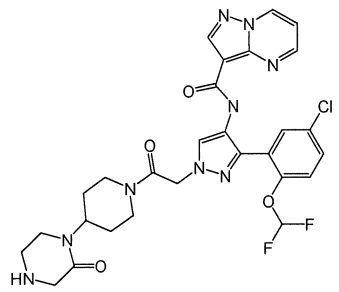
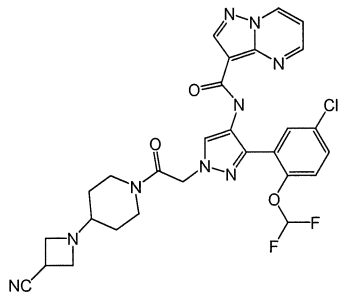
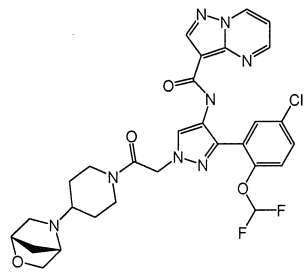
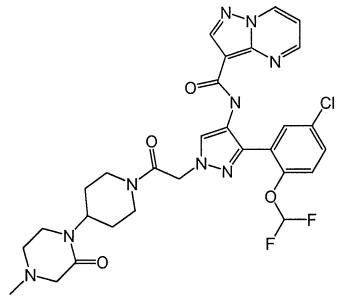
426		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((S)-2-(metylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
427		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
428		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

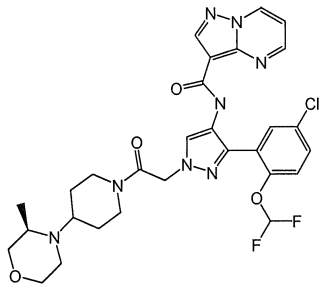
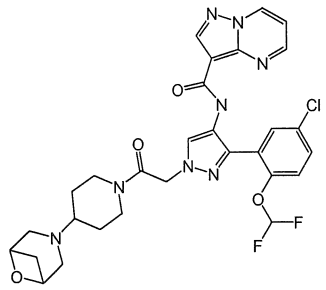
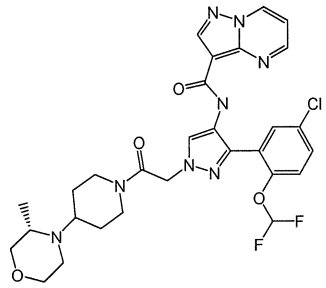
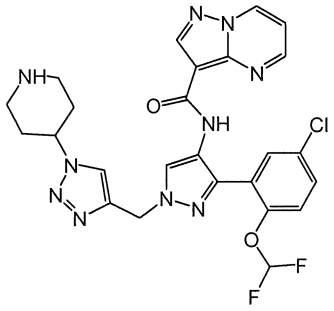
429		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
430		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metyl-hexahydropyrolo[3,4-b]pyrol-5(1H)-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
431		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((1-xyanoxyclopropyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
432		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl((R)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

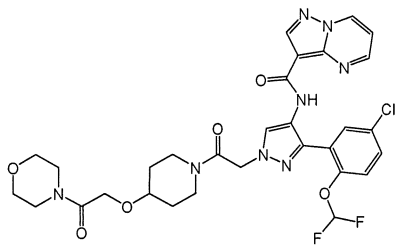
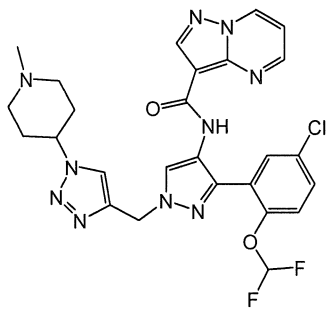
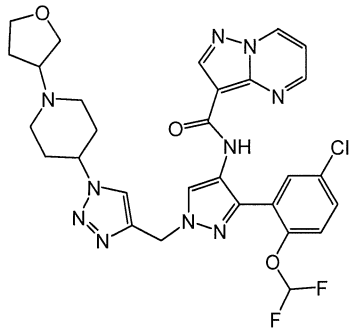
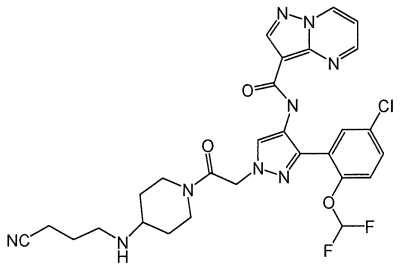
433		N-(1-(2-(4-(((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
434		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-thiomorpholinopiperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
435		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-(xyanometyl)xyclopropyl)metyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
436		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(1-xyanoxyclopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

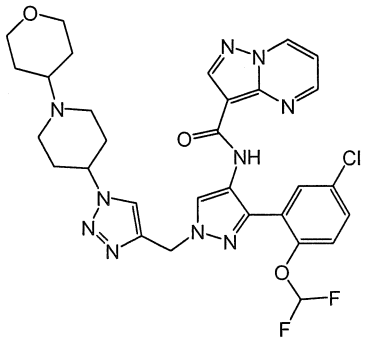
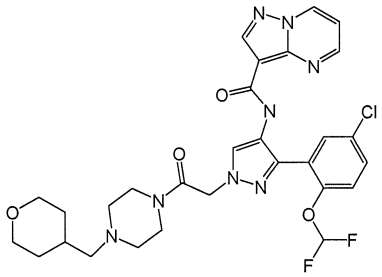
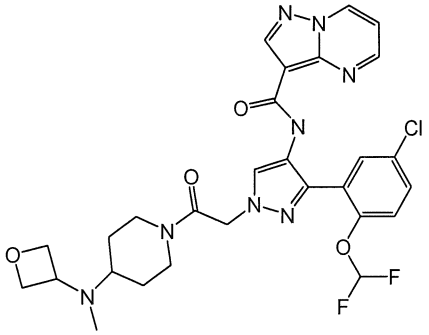
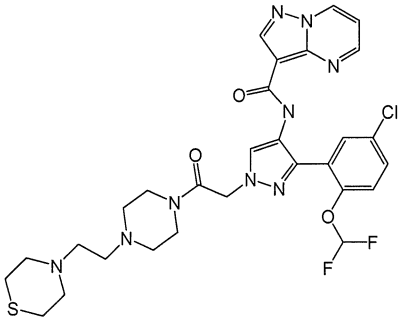
437		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
438		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl((2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
439		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(octahydropyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
440		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metyl-octahydropyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

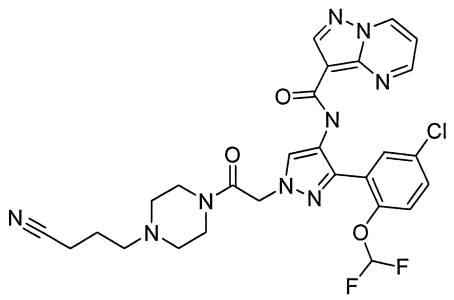
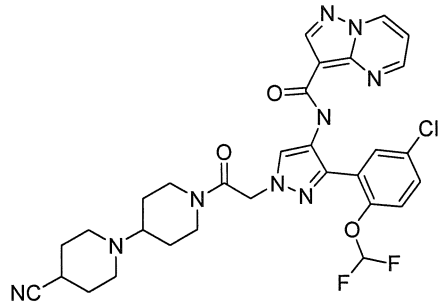
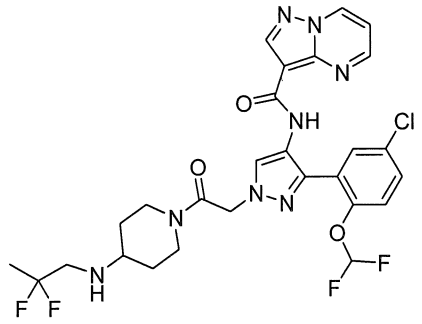
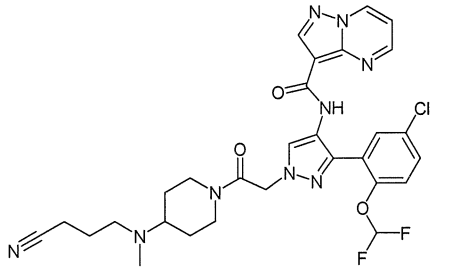
441		N-(1-(2-(4-(1,4-oxazepan-4-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
442		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl((S)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
443		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-thiomorpholinopiperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit oxide
444		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((3aS,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-b]pyrol-5(1H)-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

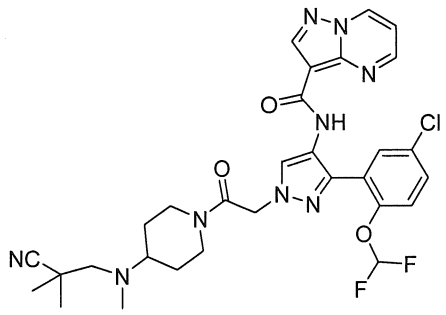
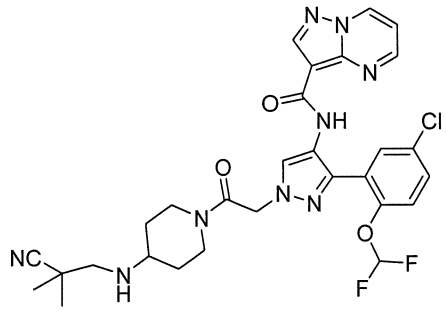
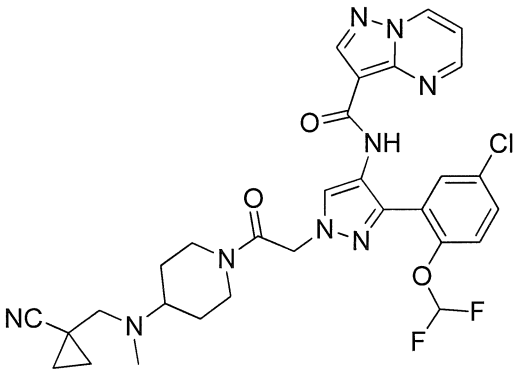
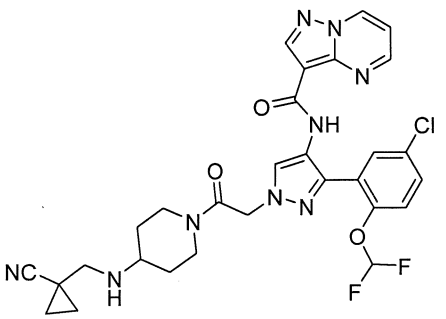
445		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(2-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
446		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanoazetidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
447		N-(1-(2-(4-((1S,4S)-5-oxa-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
448		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

449		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((R)-3-metylmorpholino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
450		N-(1-(2-(4-(6-oxa-3-aza-bixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
451		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((S)-3-metylmorpholino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
452		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

453		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-morpholino-2-oxoetoxy)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
454		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
455		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
456		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

457		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
458		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
459		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl(oxetan-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
460		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(2-thiomorpholinoetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

461		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanopropyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
462		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-xyano-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
463		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2,2-diflopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
464		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((3-xyanopropyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

465		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyano-2-metylpropyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
466		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyano-2-metylpropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
467		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit
468		N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử carbon không đối xứng. Do vậy, các hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh hoặc các hỗn hợp của nó. Việc tổng hợp các hợp chất có thể sử dụng các raxemat, các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh làm nguyên liệu ban dầu hoặc làm chất trung gian. Các hỗn hợp của các hợp chất chất đồng phân không đối quang cụ thể có thể được tách ra, hoặc được làm giàu trong một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang cụ thể, bằng các phương pháp sắc ký hoặc kết tinh. Tương tự, các hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra, hoặc được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, sử dụng các kỹ thuật giống nhau hoặc các kỹ thuật khác đã được biết trong lĩnh vực. Mỗi trong số các nguyên tử cacbon hoặc nitơ không đối xứng có thể là ở cấu hình R hoặc S và cả hai cấu hình này đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Trong các cấu trúc được thể hiện ở đây, nếu hóa học lập thể của nguyên tử không đối xứng cụ thể bất kỳ không được biệt hóa, thì tất cả các chất đồng phân lập thể được dự tính và được bao gồm dưới dạng các hợp chất theo sáng chế. Khi hóa học lập thể được định rõ bằng hình nêm đặc hoặc đường nét đứt thể hiện cấu hình cụ thể, thì chất đồng phân lập thể được định rõ và được xác định như vậy. Trừ khi có quy định khác, nếu các hình nêm đặc hoặc các đường nét đứt được sử dụng, hóa học lập thể tương đối được dự tính.

Một khía cạnh khác nữa bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, bao gồm các nhóm bảo vệ carboxy và nhóm bảo vệ amino đã biết được giải phóng, ví dụ được thủy phân, tạo ra hợp chất theo sáng chế trong các điều kiện sinh lý.

Thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ tiền chất hoặc dạng dẫn xuất của chất có hoạt tính dược lý mà ít hiệu quả cho bệnh nhân so với thuốc gốc và có khả năng được hoạt hóa bằng enzym hoặc thủy phân hoặc được chuyển hóa thành dạng gốc hoạt tính hơn. Xem, ví dụ, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society

Transactions, 14, các trang 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) và Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), các trang 247-267, Humana Press (1985). Các tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tiền dược chất chứa phosphat, các tiền dược chất chứa thiophosphat, các tiền dược chất chứa sulfat, các tiền dược chất chứa peptit, các tiền dược chất được biến đổi D-axit amin, các tiền dược chất được glycosyl hóa, các tiền dược chất chứa β-lactam, các tiền dược chất chứa phenoxyacetamit được thế tùy ý hoặc các tiền dược chất chứa phenylaxetamit được thế tùy ý, và các tiền dược chất 5-floxytosin và 5-flouridin.

Một lớp cụ thể về các tiền dược chất là các hợp chất trong đó nguyên tử nitơ trong nhóm amino, amidino, aminoalkylenamino, iminoalkylenamino hoặc guanidino được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkylcarbonyl (-CO-R), nhóm alkoxycarbonyl (-CO-OR), hoặc nhóm axyloxyalkyl-alkoxycarbonyl (-CO-O-R-O-CO-R) trong đó R là nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai, ví dụ alkyl, alkylen hoặc aryl, hoặc nhóm có công thức -C(O)-O-CP1P2-haloalkyl, trong đó P1 và P2 là giống nhau hoặc khác nhau và là hydro, alkyl, alkoxy, xyano, halogen, alkyl hoặc aryl. Theo một phương án cụ thể, nguyên tử nitơ là một trong các nguyên tử nitơ cả nhóm amidino của các hợp chất có công thức (00A), (0A) hoặc (A) hoặc công thức phụ của chúng. Các tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất của sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, phản ứng với nhóm hoạt hóa, như các nhóm axyl, để liên kết, ví dụ, nguyên tử nitơ trong hợp chất này vào carbonyl minh họa của nhóm axyl hoạt hóa. Các ví dụ về các nhóm carbonyl hoạt hóa là các nhóm chứa nhóm rời chuyển liên kết với nhóm carbonyl, và bao gồm, ví dụ, axyl halogenua, các axyl amin, các muối axyl pyridini, axyl alkoxit, axyl phenoxit như p-nitrophenoxy axyl, dinitrophenoxy axyl, flophenoxy axyl, và diflophenoxy axyl. Các phản ứng thông thường được thực hiện trong các dung môi trơ ở nhiệt độ giảm nằm trong khoảng từ –78 đến khoảng 50°C. Các phản ứng cũng có thể được tiến hành với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ kali carbonat hoặc natri bicarbonat, hoặc bazơ hữu cơ như amin, bao gồm pyridin, trimetylamin, trietylamin, trietanolamin, hoặc bazơ tương tự.

Các loại khác về các tiền dược chất cũng được bao gồm. Ví dụ, nhóm carboxyl tự do của hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất chứa carboxyl tự do thích hợp của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được dẫn xuất làm amit hoặc este alkyl. Để làm ví dụ khác nữa, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các nhóm hydroxy tự do có thể được dẫn xuất dưới dạng các tiền dược chất bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy thành một nhóm như, nhưng không giới hạn ở, este phosphat, hemisuxinat, dimetylaminoaxetat, hoặc nhóm phosphoryloxymetyloxycarbonyl, như được mô tả trong Fleisher, D. et al., (1996) Vận chuyển thuốc qua đường miệng được cải thiện: giới hạn khả năng hòa tan khắc phục được bằng cách sử dụng Prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115. Các tiền dược chất carbamat của hydroxy và các nhóm amino cũng được bao gồm, như là các tiền dược chất carbonat, các este sulfonat và các este sulfat của các nhóm hydroxy. Sự dẫn xuất của các nhóm hydroxy là (axyloxy)metyl và (axyloxy)etyl ete, trong đó nhóm axyl này có thể là este alkyl được thế tùy ý bằng các nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ete, amin và các chức axit của axit carboxylic, hoặc nếu nhóm axyl là este của axit amin là như được mô tả ở trên, cũng được bao gồm. Các tiền dược chất thuộc nhóm này được mô tả trong J. Med. Chem., (1996), 39:10. Các ví dụ cụ thể hơn bao gồm việc thay thế nguyên tywr hydro của nhóm rượu bằng một nhóm như (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymetyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminometyl, suxinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, alpha-amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylaxyl và alpha-aminoaxyl, hoặc alpha-aminoaxyl-alpha-aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm alpha-aminoaxyl độc lập được chọn từ L-axit amin có trong tự nhiên, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1$-$C_6)alkyl)_2$ hoặc glycosyl (gốc tạo ra từ việc loại bỏ nhỏm hydroxyl của dạng hemiaxetal của hydrat carbon).

"Nhóm rời chuyển" dùng để chỉ một phần của chất phản ứng thứ nhất trong phản ứng hóa học được rời khỏi chất phản ứng thử nhất trong phản ứng hóa học. Các ví dụ của các nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nguyên tử halogen, các nhóm alkoxy và sulfonyloxy. Các nhóm sulfonyloxy ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm alkylsulfonyloxy (ví dụ metyl sulfonyloxy (nhóm mesylat) và

triflometylsulfonyloxy (nhóm triflat)) và các nhóm arylsulfonyloxy (ví dụ p-toluensulfonyloxy (nhóm tosylat) và p-nitrosulfonyloxy (nhóm nosylat)).

TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, các quy trình đã được biết rõ trong lĩnh vực hóa học có thể được sử dụng, ngoài, hoặc xét về, phần mô tả dược nêu ở đây. Các nguyên liệu ban đầu nhìn chung có sẵn từ các nguồn trên thị trường như Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, được điềuc chế bằng các phương pháp được mô tả chung trong Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, bao gồm các chất bổ sung (cũng có sẵn thông qua cơ sở trực tuyến Beilstein)), hoặc Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katrizky and Rees, Pergamon Press, 1984.

Các hợp chất có thể được điều chế riêng hoặc dưới dạng thư viện hợp chất chứa ít nhất 2, ví dụ 5 đến 1.000 hợp chất, hoặc 10 đến 100 hợp chất. Các thư viện của các hợp chất có thể được điều chế bằng phương pháp "chia tách và hỗn hợp" tổ hợp hoặc bằng các phương pháp tổng hợp song song sử dụng chất pha dung dịch hoặc pha rắn, theo các quy trình đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết. Như vậy, theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất thư viện hợp chất chứa ít nhất 2 hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468.

Cho mục đích minh họa, các sơ đồ phản ứng 1-26 được mô tả dưới đây đưa ra các cách tổng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế cũng như các chất trung gian chính. Để mô tả chi tiết hơn nữa của các bước phản ứng riêng, xem phần các ví dụ dưới đây. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ biết được các phương pháp tổng hợp khác có thể được sử dụng. Mặc dù một số nguyên liệu ban đầu và các thuốc thử cụ

thể được mô tả trong các sơ đồ và được thảo luận dưới đây, các nguyên liệu ban đầu và các thuốc thử khác có thể được thay thế để tạo ra một loạt dẫn xuất hoặc các điều kiện phản ứng. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể được biến đổi tiếp xét về bộc lộ này bằng cách sử dụng chất thông thường đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Trong quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, việc bảo vệ chức từ xa (ví dụ, amin bậc một hoặc bậc hai) của các chất trung gian có thể là cần thiết. Nhu cầu đối với việc bảo vệ này sẽ thay đổi phụ thuộc vào bản cất của chức ở xa và các điều kiện của các phương pháp điều chế. Các nhóm bảo vệ amin thích hợp bao gồm axetyl, trifloaxetyl, benzyl, phenylsulfonyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) và 9-fluorenylmetylenoxycarbonyl (Fmoc). Nhu cầu đối với việc bảo vệ này được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Để mô tả chung các nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Những sự chuyển hóa khác thường được sử dụng trong quá trình tổng hợp của các hợp chất theo sáng chế, và có thể được thực hiện bằng cách sử dụng một loạt các thuốc thử và các điều kiện bao gồm các thuốc thử và các điều kiện sau:

(1) Cho axit carboxylic phản ứng với amin để tạo thành amit. Sự biến đổi này có thể đạt được bằng cách sử dụng các thuốc thử khác nhau đã được biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực nhưng xét về tổng thể có thể được tìm thấy trong tài liệu: *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852.

(2) Cho amin bậc một hoặc bậc hai phản ứng với aryl halogenua hoặc gải halogenua, ví dụ, triflat, thường được biết đến là "Kết hợp chéo Buchwald-Hartwig," có thể đạt được bằng cách sử dụng một loạt các chất xúc tác, các phối tử và các bazơ. Xem các phương pháp này được nêu trong tài liệu: *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 2010, 575–581.

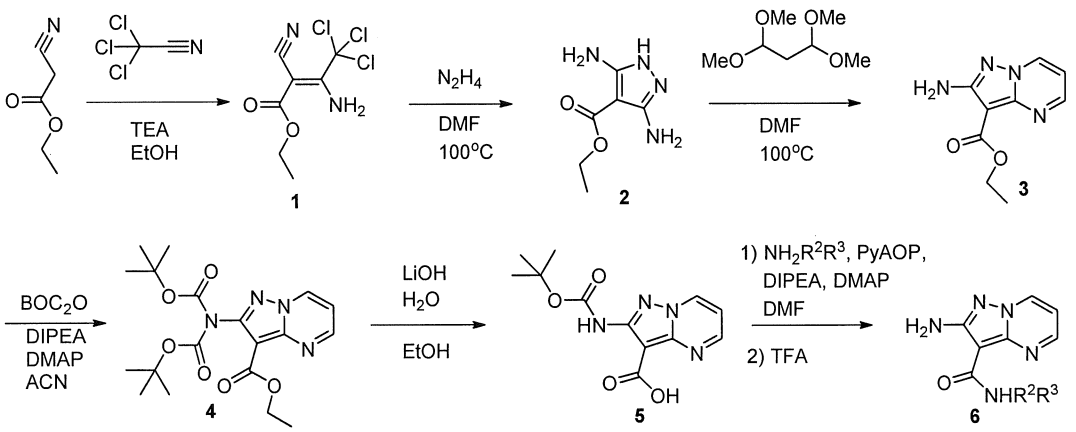
(3) Phản ứng kết hợp chéo paladi giữa aryl halogenua và axit vinyl boronic hoặc este boronat. Sự biến đổi này là một loại của "phản ứng kết hợp chéo Suzuki-

Miyaura," một lớp của phản ứng mà đã được xem xét kỹ lưỡng trong tài liệu: *Chemical Reviews*, 1995, 95(7), 2457-2483.

(4) Thủy phân este tạo ra axit carboxylic đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và các điều kiện bao gồm: đối với các este metyl và etyl, việc sử dụng bazơ chứa nước mạnh như hydroxit lithi, natri hoặc kali hoặc axit vô cơ mạnh chứa nước như HCl; đối với este tert-butyl, việc thủy phân sẽ được thực hiện bằng cách sử dụng axit, ví dụ, HCl trong dioxan hoặc axit trifloaxetic (TFA) trong diclometan (DCM).

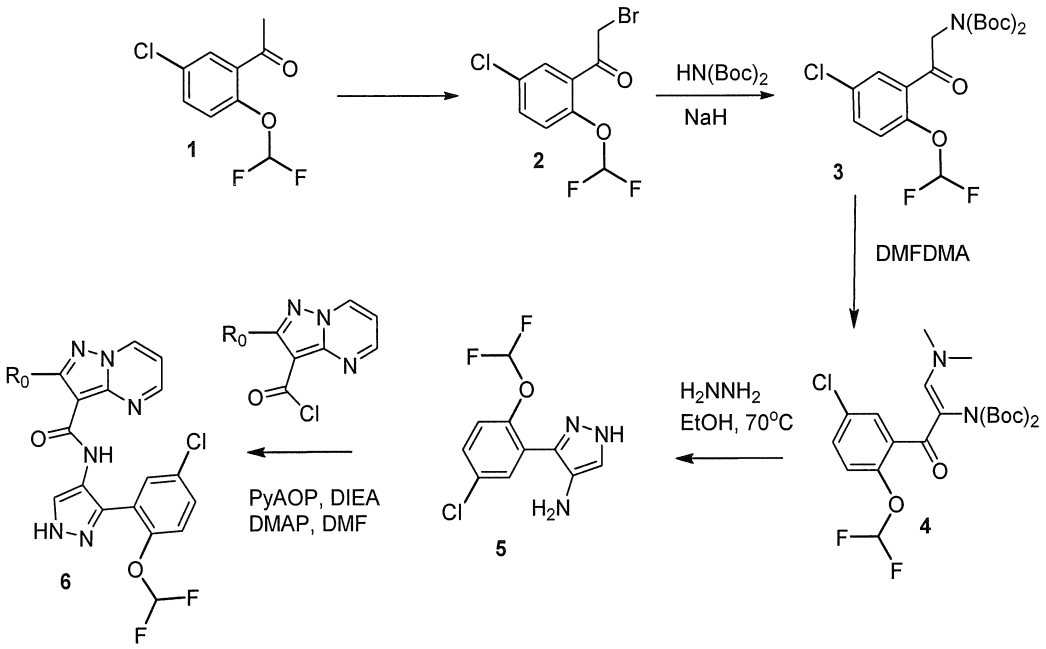
Những biến đổi ví dụ khác được thảo luận dưới đây trong các sơ đồ dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



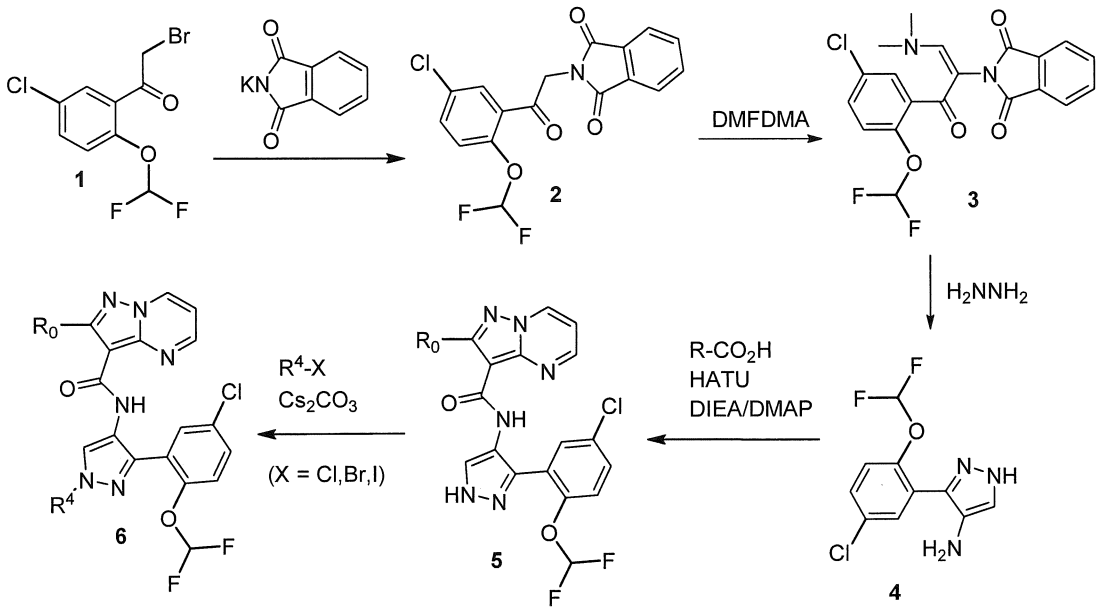
Các hợp chất có công thức 6 có thể được tổng hợp như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1. Tricloaxetonitril có thể được phản ứng với este etyl của axit xyanoaxetic để tạo ra hợp chất 34. Hợp chất 1 có thể được ngưng tụ với hydrazin để tạo ra hợp chất có công thức 2, hợp chất này sau đó có thể được ngưng tụ với 1,1,3,3-tetrametoxypropan để tạo ra hợp chất 3. Amin có công thức 3 có thể được bảo vệ bằng Boc hai lần để tạo ra hợp chất có công thức 4, hợp chất này sau đó có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để tạo ra axit carboxylic có công thức 5. Axit carboxylic có công thức 5 sau đó có thể được kết hợp với các amin khác nhau có mặt của PyAOP, DIEA, và DMAP để tạo ra các hợp chất có công thức 6.

Sơ đồ phản ứng 2

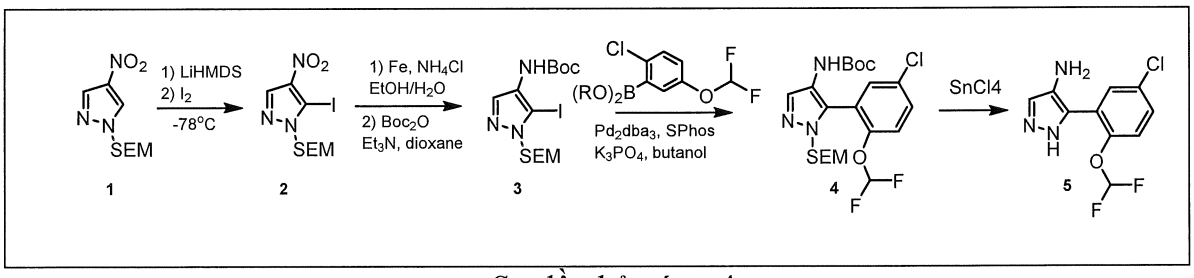


Phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức 5 được minh họa trong Sơ đồ phản ứng 2. Các α-bromoketon có thể được tạo ra từ hợp chất có công thức 1 với thuốc thử như bromin. Sự alkyl hóa của di-tert-butyl iminodicarbonat với natri hydrua và các α-bromoketon 2 khác nhau tạo ra hợp chất có công thức 3. Hợp chất có công thức 3 có thể được gia nhiệt với DMFDMA để tạo ra hợp chất có công thức4. Đóng vòng hợp chất có công thức 4 với hydrazin trong etanol tạo ra pyrazol có công thức 5. Kết hợp hợp chất có công thức 5 với axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic có mặt của PyAOP, DIEA, và DMAP tạo ra các hợp chất có công thức 6.

Sơ đồ phản ứng 3



Một phương pháp khác để tổng hợp các hợp chất có công thức 6 được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 3. Alkyl hóa kali phthalimit với các α-bromoketon có công thức 1 tạo ra hợp chất có công thức 2. Ngưng tụ với DMFDMA tạo ra các hợp chất có công thức 3. Hợp chất có công thức 3 có thể được đóng vòng với hydrazin để tạo ra hợp chất có công thức 4, hợp chất này sau đó có thể được kết hợp với axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic trong các điều kiện hình thành amit bằng cách sử dụng HATU để tạo ra các hợp chất có công thức 5. Alkyl hóa của hợp chất có công thức 5 bằng các alkyl halogenua có mặt của xesi carbonat tạo ra các hợp chất có công thức 6.

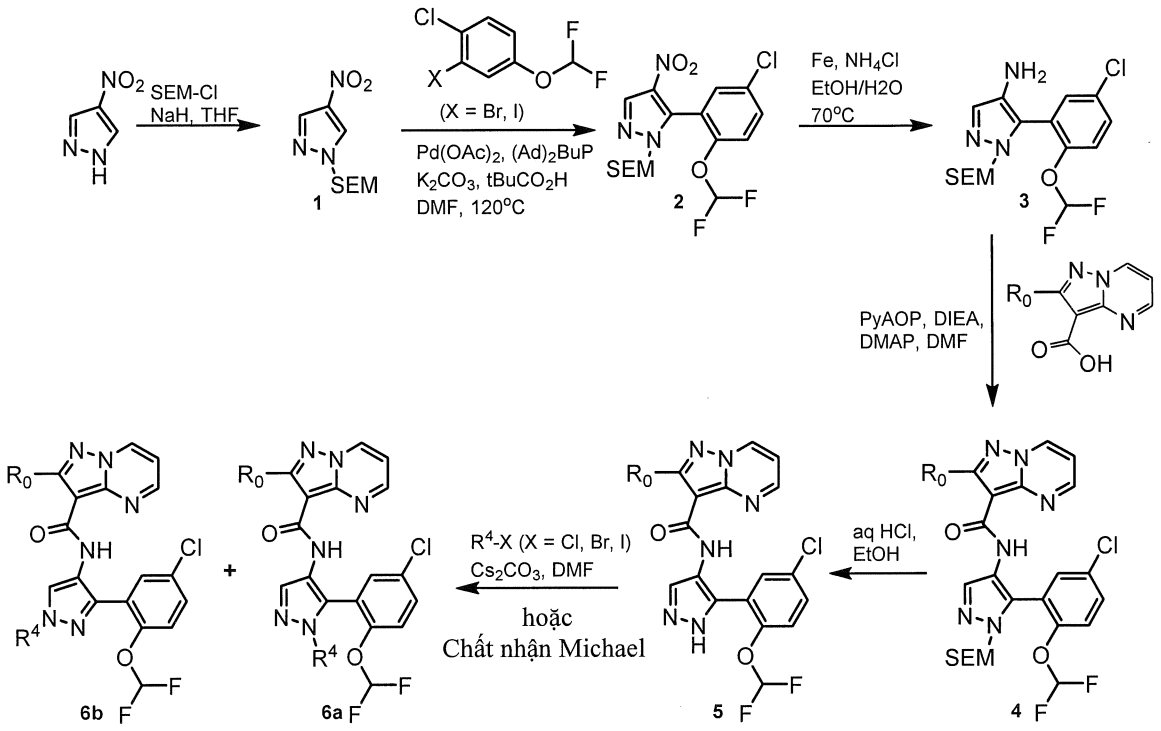


Sơ đồ phản ứng 4

Sơ đồ phản ứng 4 minh họa quá trình tổng hợp thay thế đối với các hợp chất có công thức 5. Hợp chất Nitro-SEM pyrazol có công thức 1, được điều chế như trong Sơ

đồ phản ứng 5, có thể được khử proton chọn lọc vùng với lithi hexametyldisilazit ở nhiệt độ thấp và dừng bằng iot để tạo ra hợp chất có công thức 2. Nhóm nitro của hợp chất có công thức 2 có thể được khử có mặt của sắt và amoni clorua, tiếp theo là bảo vệ Boc để tạo ra hợp chất có công thức 3. Hợp chất có công thức 3 có thể được kết hợp trong các điều kiện Suzuki với các axit aryl boronic hoặc các aryl boronat để tạo ra các hợp chất có công thức 4. Sau khi phân cắt nhóm Boc bằng thiếc tetraclorua, thu được các hợp chất có công thức 5.

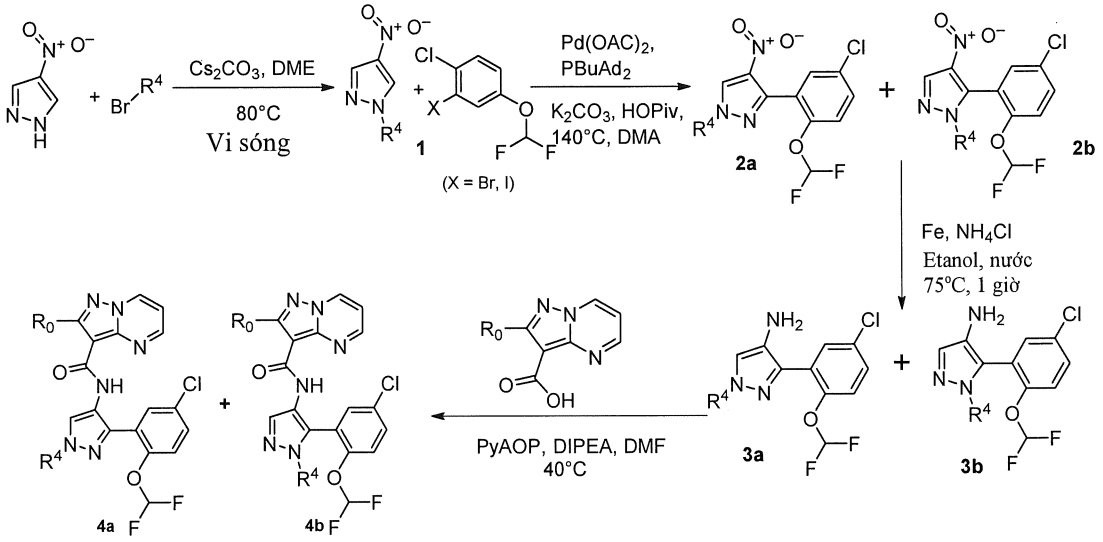
Sơ đồ phản ứng 5



Một phương pháp khác để tổng hợp các hợp chất có công thức 6a và 6b được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 5. 4-nitro-1H-pyrazol có trên thị trường có thể được bảo vệ bằng nhóm [β-(trimetylsilyl)etoxy]metyl (SEM) bằng cách xử lý bằng natri hydrua và (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan. Hợp chất có công thức 1 tạo ra có thể được aryl hóa bằng các aryl bromua hoặc các iodua trong các điều kiện có xúc tác paladi để tạo ra hợp chất 4-nitro-5-aryl-pyrazol có công thức 2. Nhóm nitro của các hợp chất có công thức 2 có thể được khử có mặt của sắt và amoni clorua để tạo ra các amino pyrazol có công thức 3. Liên kết amit kết hợp với axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic có bán trên thị trường có mặt của PyAOP, DIEA, và DMAP tạo ra các hợp

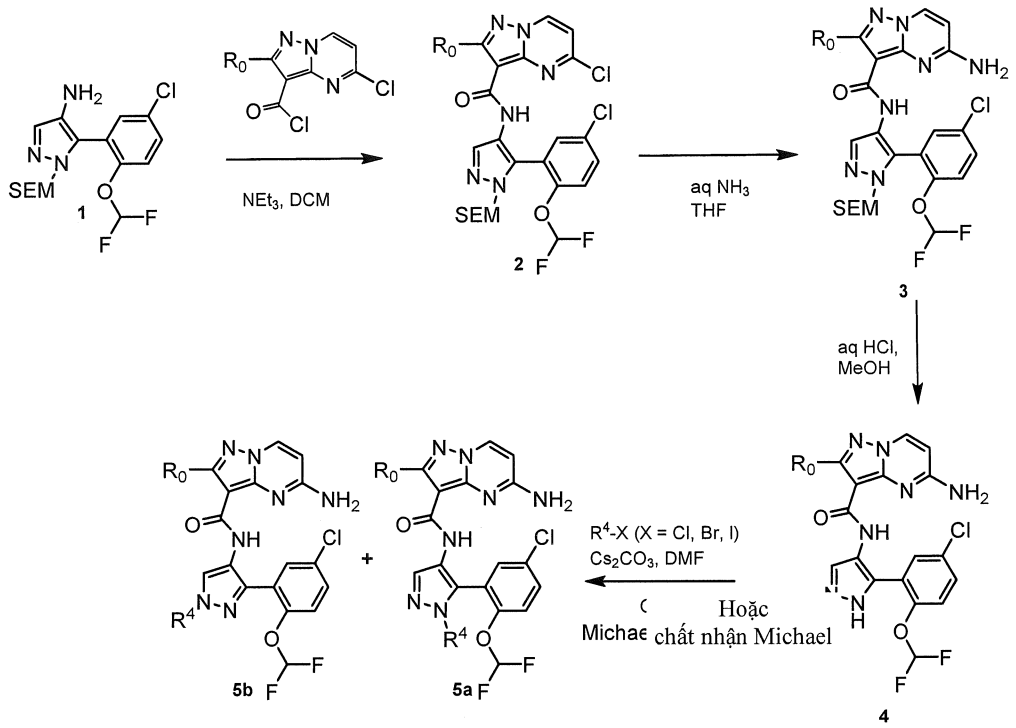
chất có công thức 4. Loại bỏ nhóm bảo vệ SEM bằng HCl chứa nước trong etanol tạo ra các hợp chất có công thức 5, các hợp chất này có thể được alkyl hóa bằng alkyl halogenua có mặt của bazơ thích hợp như xesi carbonat hoặc với các chất nhận Michael để tạo ra các hợp chất có công thức 6a và 6b.

Sơ đồ phản ứng 6



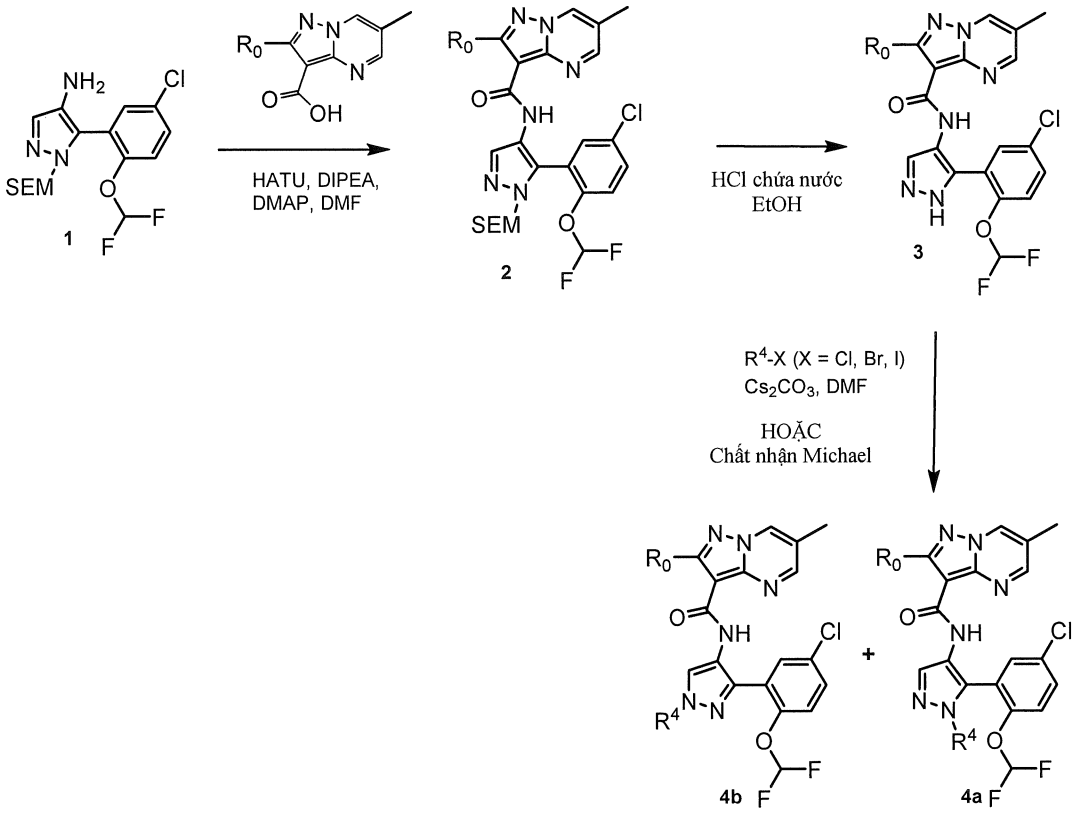
Một phương pháp khác để tổng hợp các hợp chất có công thức 4a và 4b được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 6. 4-nitro-1H-pyrazol có trên thị trường có thể được phản ứng với các alkyl bromua có mặt của xesi carbonat ở 55°C trong 12 giờ để tạo ra hợp chất 1. Hợp chất 1 có thể được phản ứng với các aryl bromua trong N,N-Dimetylaxetamit có mặt của paladi (II) axetat, Di(1-adamntyl)-n-butylphosphin, kali carbonat và trimetylaxit axetic để tạo ra các hợp chất có công thức 2a và 2b. Tỷ lệ giữa các hợp chất 2a:2b thay đổi phụ thuộc vào phần tử thế R1, nhưng nhìn chung phản ứng thiên về sự hình thành sản phẩm 2b. Các hợp chất có công thức 32a và 32b có thể được khử thành các hợp chất có công thức 3a và 3b có mặt của sắt và amoni clorua trong etanol và nước. Kết hợp các hợp chất có công thức 3a và 3b với axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic có mặt của PyAOP, DIEA, và DMAP có thể tạo ra các hợp chất có công thức 4a và 4b.

Sơ đồ phản ứng 7



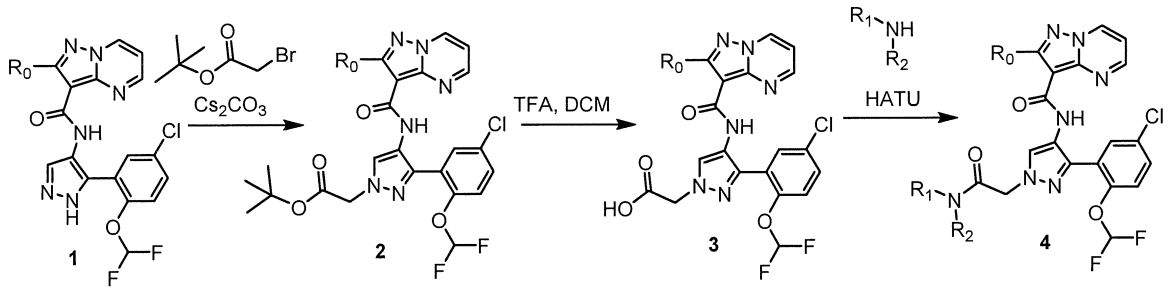
Liên kết amit kết hợp hợp chất có công thức 1 với 5-clo-pyrazolo[1,5-*a*] pyrimidin-3-carbonyl clorua (được điều chế theo quy trình trong Journal of Medicinal Chemistry, 55(22), 10090-10107; 2012) có mặt của trietylamin tạo ra các hợp chất có công thức 2. Xử lý hợp chất có công thức 2 với amoniac chứa nước tạo ra các hợp chất có công thức 3. Loại bỏ nhóm bảo vệ SEM bằng HCl chứa nước trong metanol tạo ra các hợp chất có công thức 4, các hợp chất này có thể được alkyl hóa bằng alkyl halogenua có mặt của bazơ thích hợp như xesi carbonat hoặc với các chất nhận Michael để tạo ra các hợp chất có công thức 5a và 5b.

Sơ đồ phản ứng 8



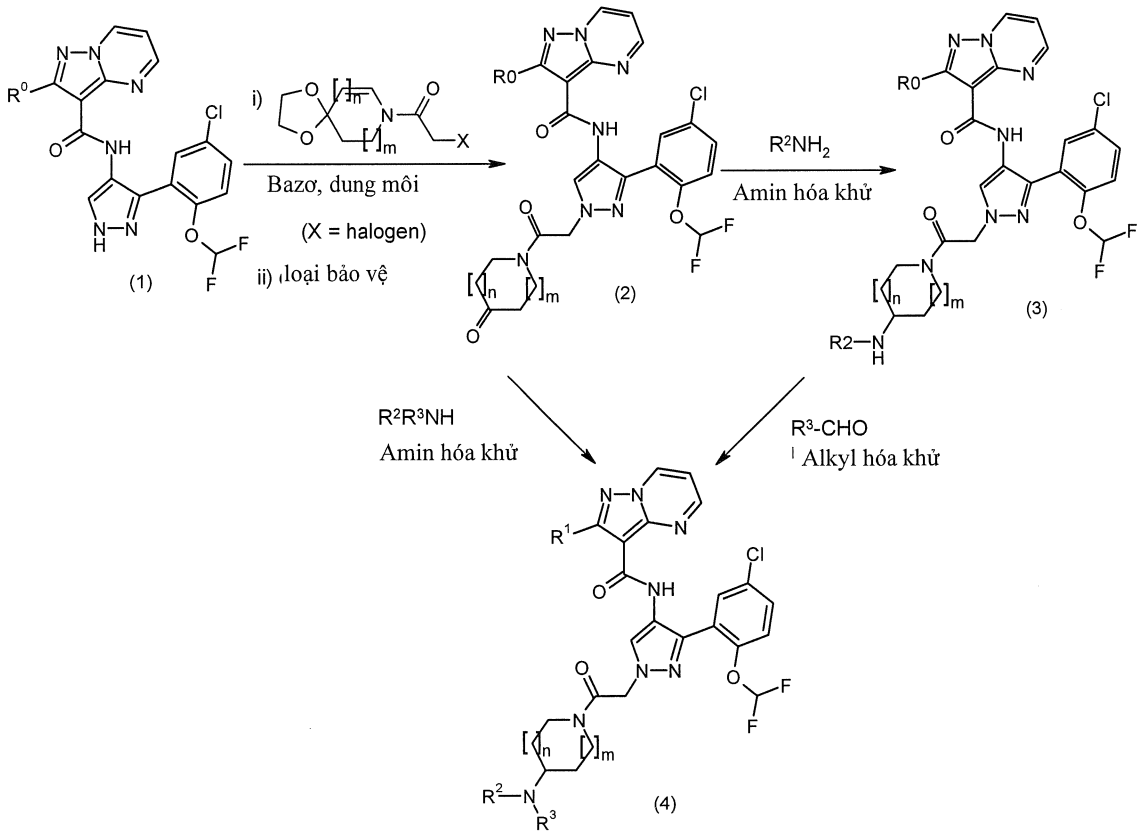
Phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức 4a và 4b được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 8. Liên kết amit kết hợp hợp chất 1 với 6-metyl-axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic có trên thị trường có mặt của HATU và DIPEA tạo ra hợp chất có công thức 2. Loại bỏ nhóm bảo vệ SEM bằng HCl chứa nước trong etanol tạo ra các hợp chất có công thức 3, các hợp chất này có thể được alkyl hóa bằng alkyl halogenua có mặt của bazơ thích hợp như xesi carbonat hoặc với các chất nhận Michael để tạo ra các hợp chất có công thức 4a và 4b.

Sơ đồ phản ứng 9



Các hợp chất có công thức 4 có thể được tổng hợp như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 9. Hợp chất pyrazol có công thức 1 (được điều chế như được mô tả ở đây) có thể được alkyl hóa với t-butyl-bromoaxetat có mặt của xesi carbonat để tạo ra chất trung gian 2. Chất trung gian 2 có thể được xử lý với axit trifloaxetic để tạo ra các axit có công thức 3, chất này sau đó có thể được phản ứng với các amin bậc một hoặc bậc hai có mặt của thuốc thử kết hợp như N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HATU) để tạo ra các hợp chất có công thức 4.

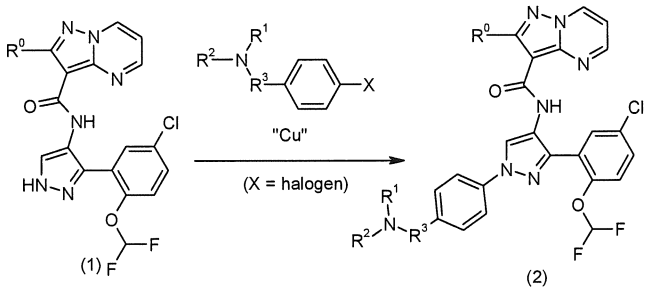
Sơ đồ phản ứng 10



Theo Sơ đồ 10, hợp chất 1 có thể được phản ứng với α-haloamit có mặt của bazơ như xesi carbonat và sau đó được loại bảo vệ trong các điều kiện axit chứa nước để tạo ra các hợp chất có công thức 2. Các hợp chất có công thức 2 có thể được phản ứng với amin bậc một hoặc bậc hai trong các điều kiện khử để tạo ra lần lượt các hợp chất có công thức 4 và 3, bằng cách sử dụng tác nhân khử ví dụ natri triaxetoxyborohydrua. Chất trung gian 3 có thể còn được tạo ra bằng phản ứng với các

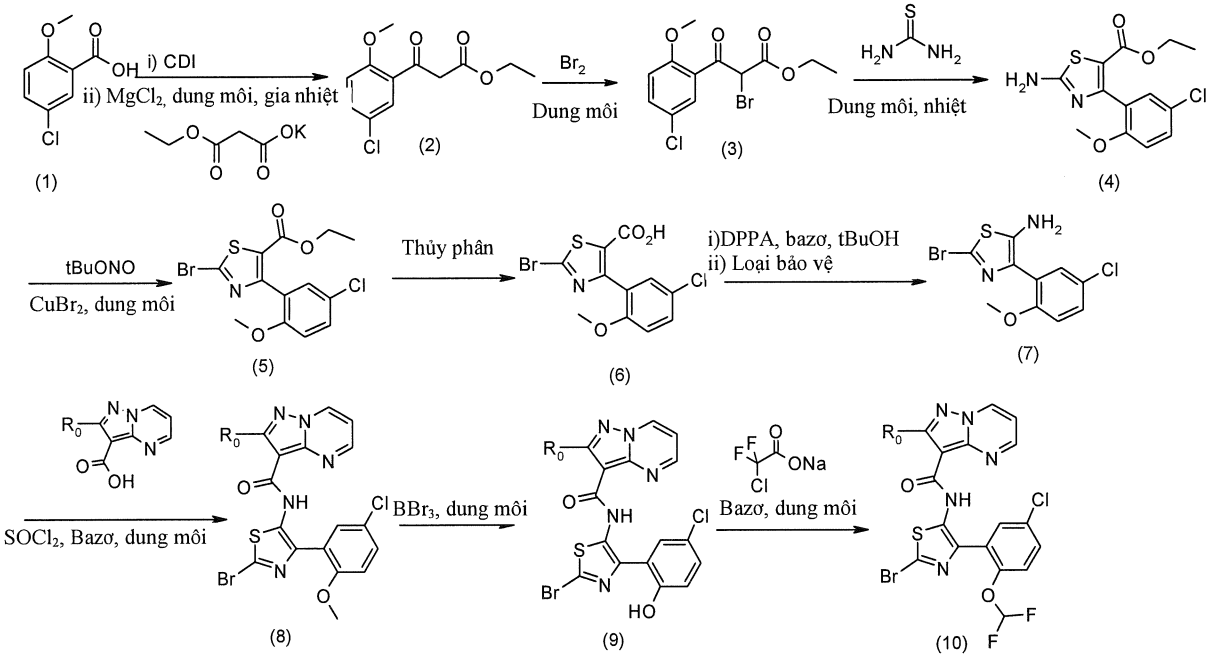
aldehyt có mặt của tác nhân khử thích hợp như natri triaxetoxyborohydrua để tạo ra các hợp chất có công thức 4.

Sơ đồ phản ứng 11



Các hợp chất pyrazol có công thức 1 có thể được tạo ra thông qua phản ứng kết hợp có xúc tác đồng với ví dụ phenyl iodua chứa mạch bên amin bậc hai hoặc bậc ba để tạo ra hợp chất có công thức 2.

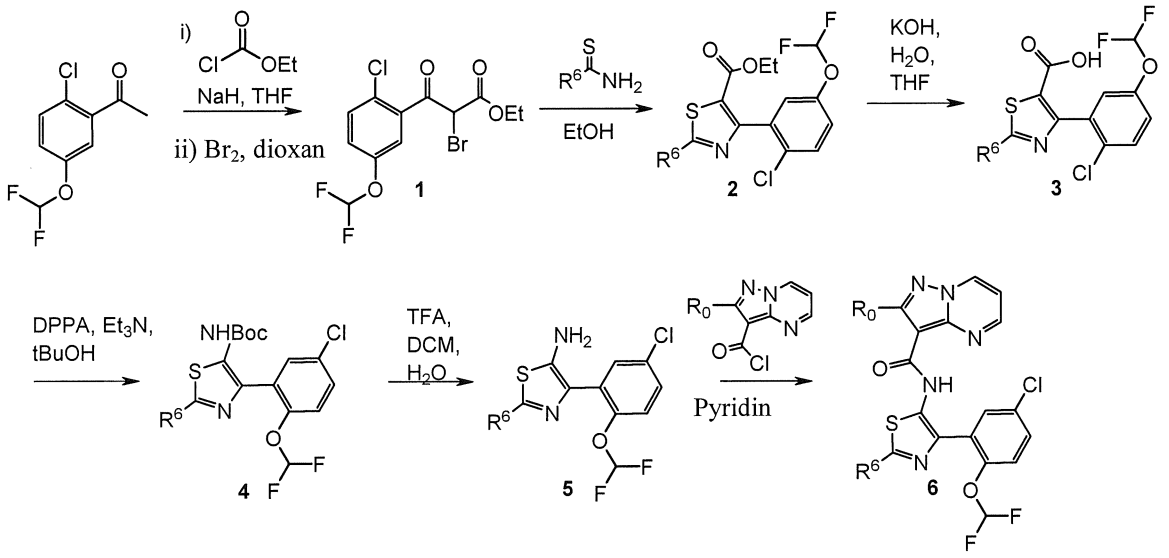
Sơ đồ phản ứng 12



Xử lý hợp chất có công thức 3 bằng thioure trong dung môi thích hợp như etanol cùng với gia nhiệt tạo ra hợp chất thiazol có công thức 4. Aminothiazol có công thức 4 có thể được chuyển hóa thành hợp chất bromua có công thức 5 bằng cách xử lý bằng tBuONO, $CuBr_2$ trong dung môi thích hợp, ví dụ axetonitril. Sau đó thủy phân hợp chất có công thức 5 bằng cách sử dụng bazơ chứa nước như kali hydroxit trong

dung môi có thể tương hợp như etanol sẽ tạo ra axit có công thức (6). Hợp chất có công thức 7 có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức6 bằng diphenylphosphoryl azit (DPPA) trong tert-butanol tiếp theo là loại bảo vệ trong các điều kiện axit. Hoạt hóa axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic bằng thionyl clorua trong dung môi như THF có mặt của bazơ như DIPEA và sau đó phản ứng với hợp chất có công thức 7 để tạo ra hợp chất có công thức 8. Loại metyl hóa của aryl metylete có công thức 8 ví dụ bằng BBr_3 trong DCM tiếp theo là alkyl hóa với natri clodifloaxetat và bazơ thích hợp và hỗn hợp dung môi như xesi carbonat trong DMF sẽ tạo ra hợp chất 10.

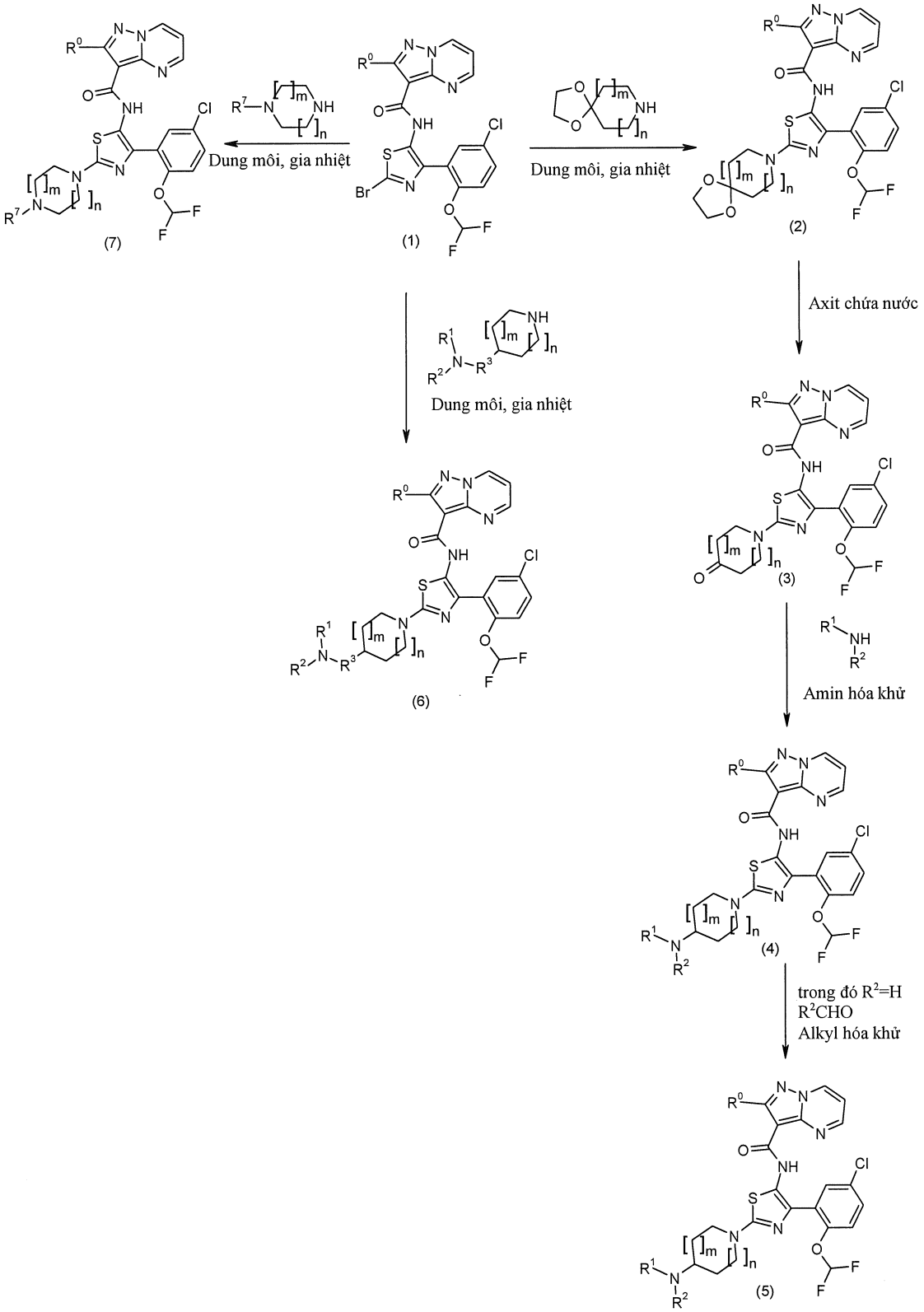
Sơ đồ phản ứng 13



Theo cách khác, các hợp chất có công thức 6 có thể được tổng hợp như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 13. Ví dụ, hợp chất 1 có thể được điều chế bằng cách xử lý các axetophenon được thế có trên thị trường bằng dietyl carbonat và sau đó brom hóa bằng cách sử dụng ví dụ bromin trong dioxan. Xử lý các hợp chất có công thức 1 bằng thioamit hoặc thioure được thế thích hợp tạo ra các hợp chất thiazol có công thức 2. Các hợp chất có công thức 2 có thể được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ chứa nước như kali hydroxit trong dung môi có thể tương hợp như THF để tạo ra các hợp chất axit có công thức 35. Các hợp chất có công thức 4 có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức 3 bằng diphenylphosphoryl azit (DPPA) trong tert-butanol. Loại bảo vệ của các hợp chất có công thức 4 trong các điều kiện axit tạo ra các hợp chất

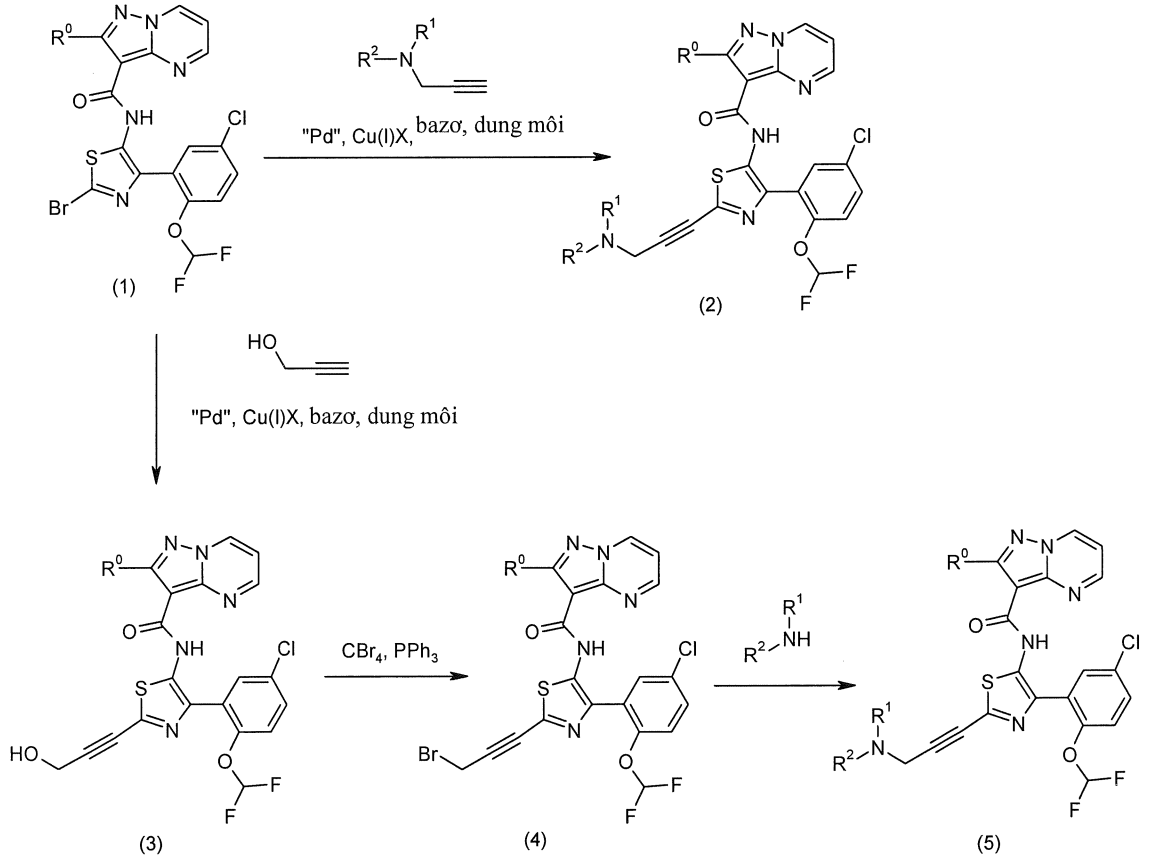
amino có công thức 5. Các hợp chất có công thức 6 có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất có công thức 5 với pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl clorua trong pyridin.

Sơ đồ phản ứng 14



Các hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng với các chất ái nhân thích hợp như các diamin vòng được thế một lần thích hợp, axetal chứa các amin vòng và các amin vòng chứa nhóm amino thứ hai được thế có thể đạt được cùng với gia nhiệt trong dung môi như DMA để tạo ra các hợp chất có công thức 7, 2 và 6 tương ứng. Các hợp chất có công thức 2 có thể được loại bảo vệ trong các điều kiện axit chứa nước để tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 3. Các hợp chất có công thức 3 có thể được amin hóa khử bằng các amin được thế một lần hoặc hai lần, liên quan đến các sản phẩm amino được thế một lần chúng có thể còn được tạo ra thông qua alkyl hóa khử bằng aldehyt thích hợp có mặt của tác nhân khử như natri xyanoborohydrua tạo ra các hợp chất có công thức 5.

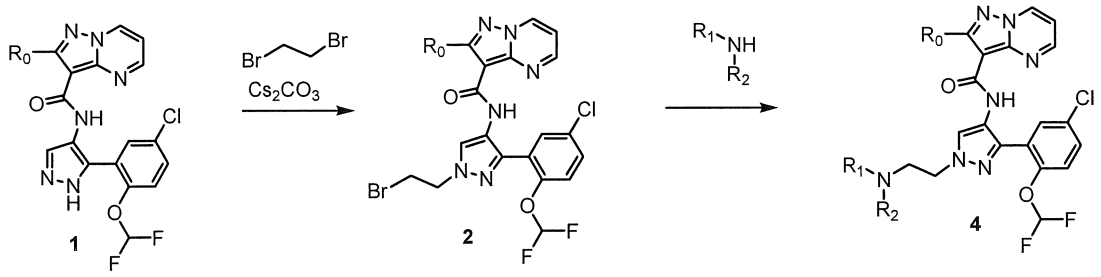
Sơ đồ phản ứng 15



Hợp chất 1 có thể qua phản ứng Sonogashria với propargyl amin được thế N hoặc rượu propargylic để tạo ra các hợp chất có công thức 2 và 3 tương ứng có mặt của nguồn paladi, đồng (i) halogenua và bazơ trong dung môi thích hợp cùng với gia nhiệt.

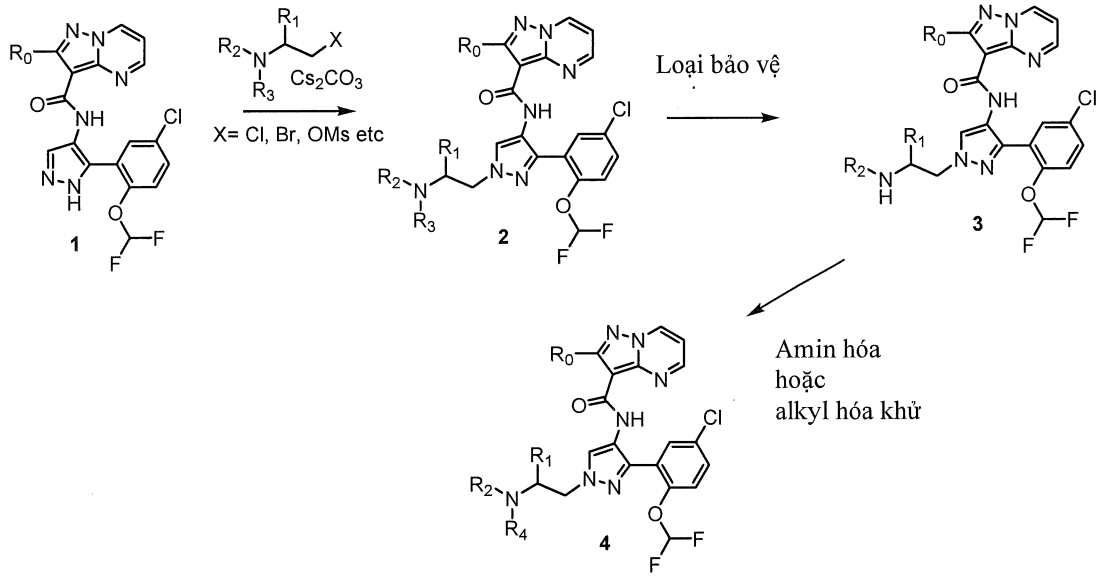
Ví dụ, nguồn này có thể là hỗn hợp của $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Cu(I)I, Et_3N trong THF. Rượu có công thức 3 có thể được chuyển hóa thành hợp chất bromua có công thức 4 bằng CBr_4, PPh_3 trong dung môi thích hợp như DCM. Bromua sau đó có thể được thay thế bằng các amin bậc một và bậc hai tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 5.

Sơ đồ phản ứng 16



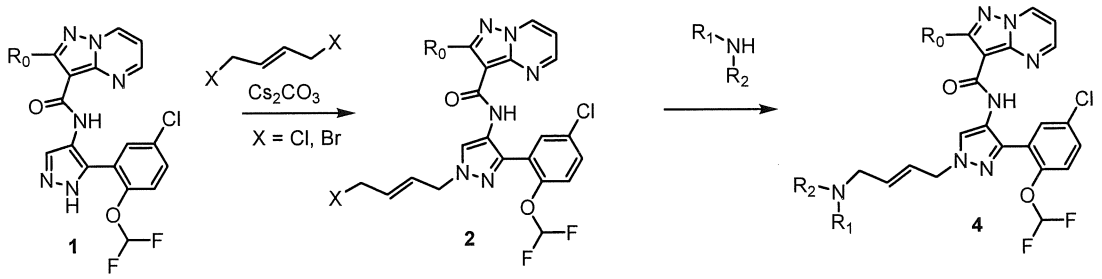
Như được thể hiện trong Sơ đồ 16, các hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng với 1,2-dibromo etan để tạo ra các alkyl bromua có công thức 2. Cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với các chất ái nhân amin có thể tạo ra các công thức cấu trúc có công thức 4.

Sơ đồ phản ứng 17



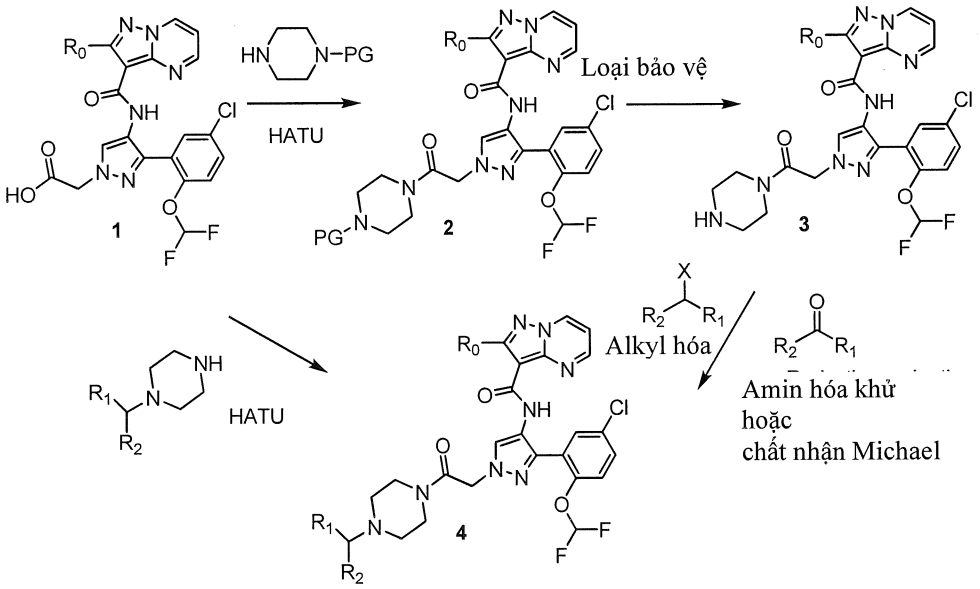
Như được thể hiện trong Sơ đồ 17, các hợp chất có công thức 1 có thể được alkyl hóa bằng các ái nhân chứa amin để tạo ra các hợp chất có công thức 2. Xử lý các nhóm chức trên giá treo amin có thể tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 3 và 4.

Sơ đồ phản ứng 18



Như được thể hiện trong Sơ đồ 18, các hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng với các dihalogenua alylic để tạo ra các hợp chất có công thức 2. Phản ứng tiếp theo của giá treo alylic halogenua với các chất ái nhân amin có thể tạo ra các công thức cấu trúc có công thức 4.

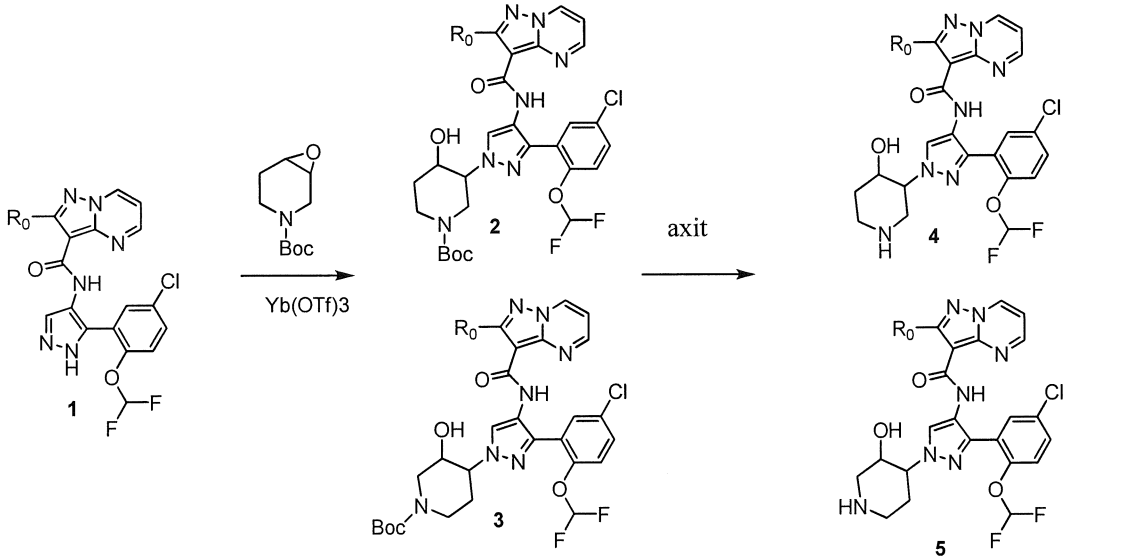
Sơ đồ phản ứng 19



Như được thể hiện trong Sơ đồ 19, các hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng với các piperazin được thế và tác nhân loại nước thích hợp (như HATU) để tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 4. Theo cách khác, các hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với các piperazin được bảo vệ một lần thích hợp để tạo ra các hợp

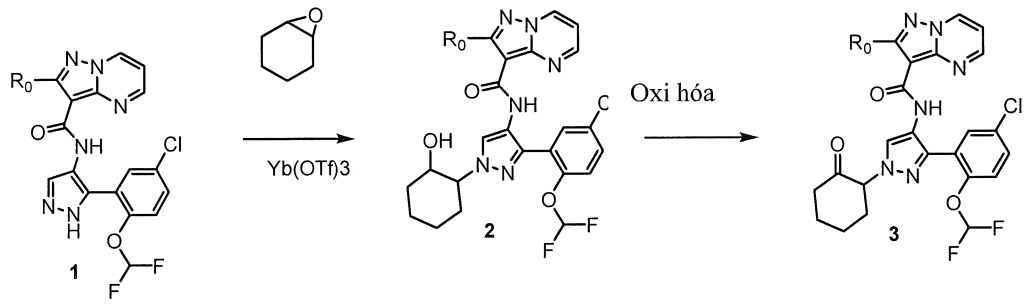
chất có công thức 2. Các hợp chất có công thức 2 sau đó có thể được loại bảo vệ và được phản ứng tiếp với các chất ái nhân thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 4.

Sơ đồ phản ứng 20



Như được thể hiện trong Sơ đồ 20, các hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng với epoxit có mặt của axit Lewis như $Yb(OTf)_3$ để tạo ra các hợp chất có công thức cấu trúc như 2 và 3. Loại bảo vệ sau đó tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 4 và 5.

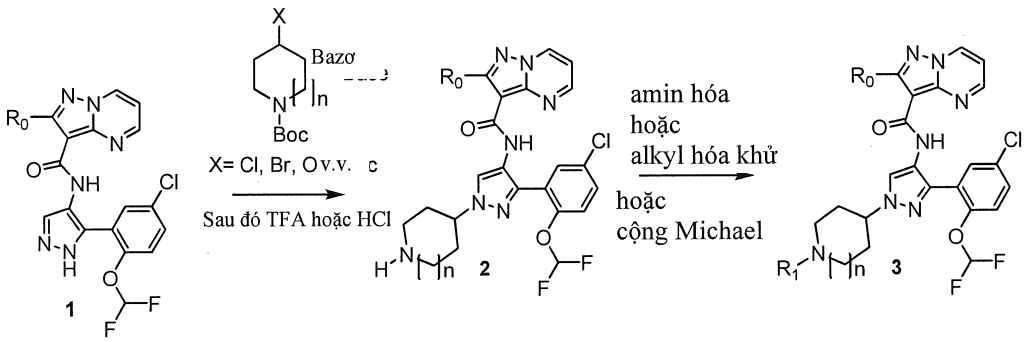
Sơ đồ phản ứng 21



Như được thể hiện trong Sơ đồ 21, các hợp chất có công thức 1 có thể được phản ứng với epoxit có mặt của axit Lewis như $Yb(OTf)_3$ để tạo ra các hợp chất có

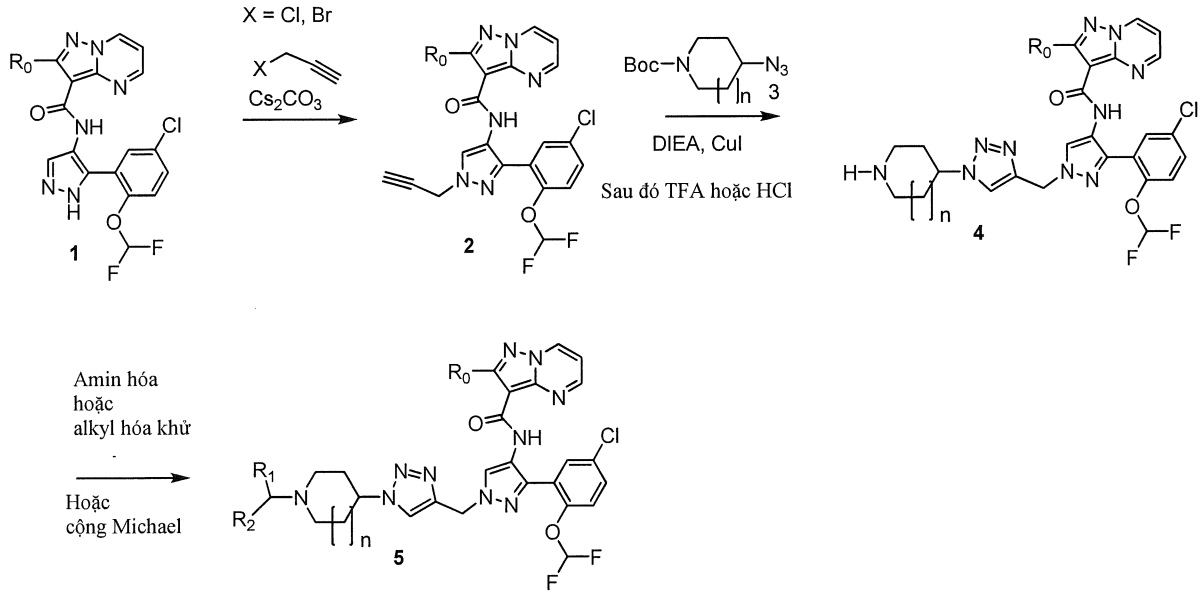
công thức cấu trúc như 2. Rượu tạo ra sau đó có thể được oxi hóa để tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 3.

Sơ đồ phản ứng 22



Như được thể hiện trong Sơ đồ 22, cho các hợp chất có công thức 1 phản ứng với các chất ái điện tử thích hợp có mặt của bazơ, tiếp theo là loại bảo vệ có thể tạo ra các hợp chất có công thức cấu trúc như 2. Xử lý tiếp amin phản ứng sau đó có thể tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 3.

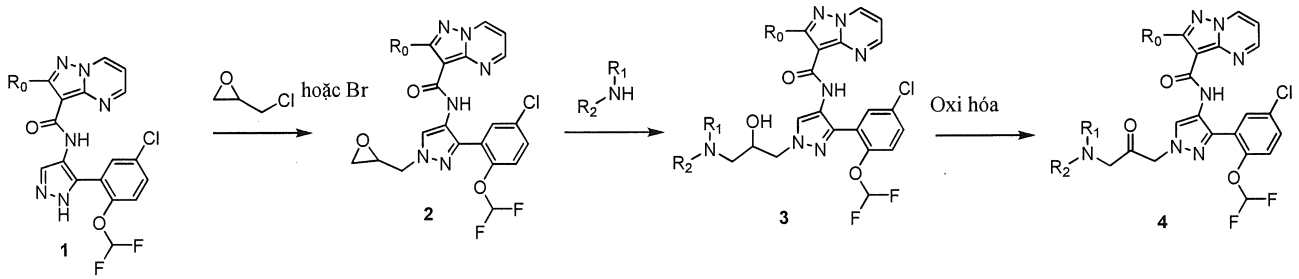
Sơ đồ phản ứng 23



Như được thể hiện trong Sơ đồ 23, cho các hợp chất có công thức 1 phản ứng với propargyl bromua hoặc clorua có mặt của bazơ có thể tạo ra các hợp chất có công thức 2. Cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với các hợp chất azit như hợp chất có

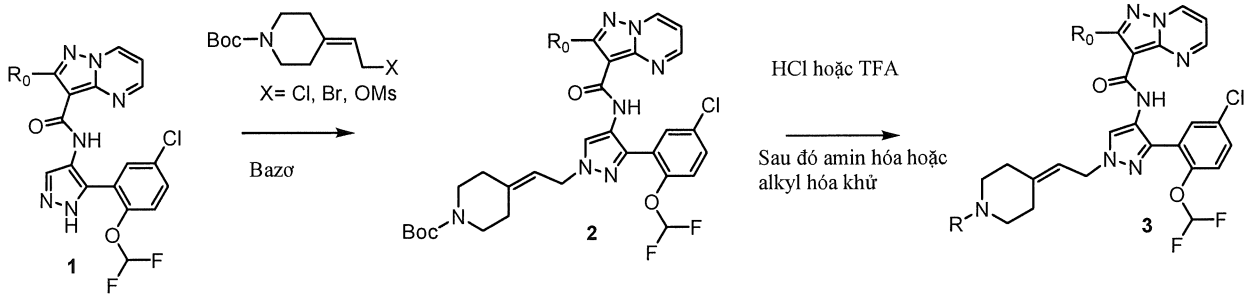
công thức 3 có mặt của đồng halogenua và bazơ hữu cơ, tiếp theo là loại bảo vệ có thể tạo ra hợp chất triazol có công thức 4. Xử lý tiếp amin phản ứng sau đó có thể tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 5.

Sơ đồ phản ứng 24



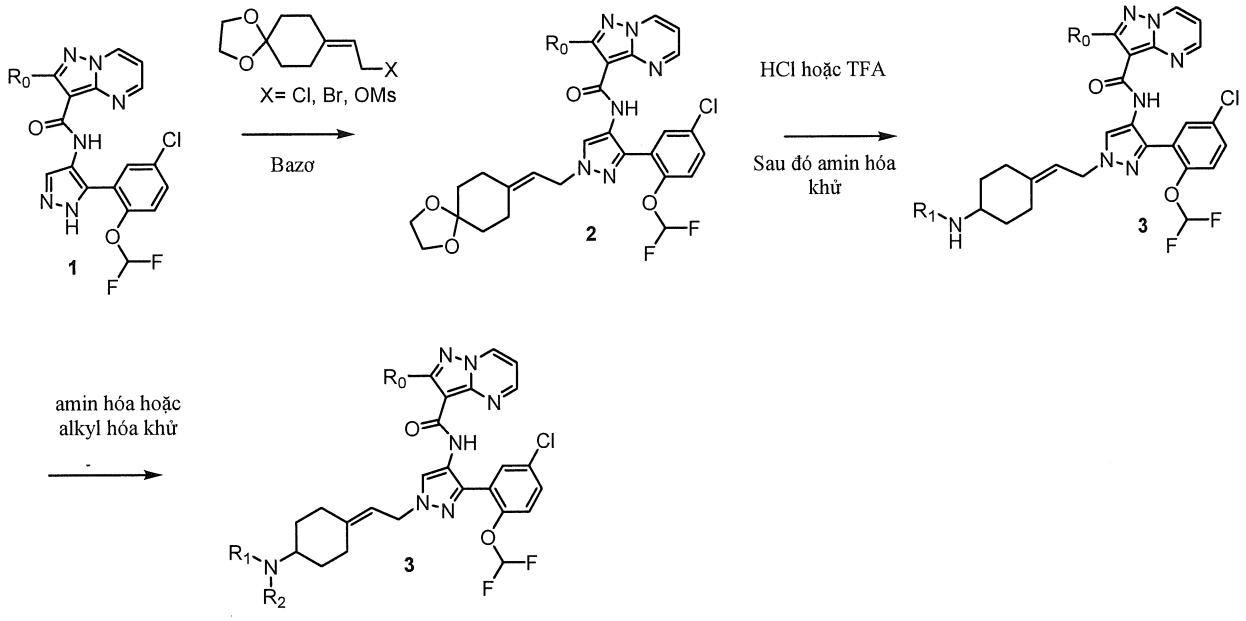
Như được thể hiện trong Sơ đồ 24, cho các hợp chất có công thức 1 phản ứng với 2-(halometyl)oxiran có thể tạo ra các hợp chất có công thức 2. Cho các hợp chất có công thức 2 phản ứng với các amin ái nhân có thể tạo ra các hợp chất thuộc loại có công thức 3. Oxi hóa hợp chất có công thức 3 tạo ra các hợp chất thuộc loại có công thức 4.

Sơ đồ phản ứng 25



Như được thể hiện trong Sơ đồ 25, cho các hợp chất có công thức 1 phản ứng với các thuốc thử alkyl hóa alylic thích hợp có mặt của bazơ tạo ra các hợp chất có công thức 2. Loại bảo vệ của nhóm bảo vệ amino trong các điều kiện axit, tiếp theo là amin hóa hoặc alkyl hóa khử amin phản ứng tạo ra các hợp chất thuộc loại có công thức 3.

Sơ đồ phản ứng 26



Như được thể hiện trong Sơ đồ 26, cho các hợp chất có công thức 1 phản ứng với các thuốc thử alkyl hóa alylic thích hợp tạo ra các hợp chất có công thức 2. Loại bỏ nhóm bảo vệ ketal trong các điều kiện axit, tiếp theo là cho keton được giải phóng phản ứng với amin trong các điều kiện amin hóa khử tạo ra các hợp chất thuộc loại có công thức 3. Bước amin hóa hoặc alkyl hóa khử sau đó tạo ra hợp chất có công thức cấu trúc 3.

Cần hiểu rằng khi tồn tại các nhóm chức thích hợp, các hợp chất có các công thức khác nhau hoặc các chất trung gian bất kỳ được sử dụng trong việc điều chế chúng có thể được dẫn xuất tiếp bằng một hoặc nhiều phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn sử dụng các pahrn ứng ngưng tụ, thay thế, oxi hóa, khử hoặc phân cắt. Các phương pháp thế cụ thể bao gồm các quy trình alkyl hóa, aryl hóa, heteroaryl hóa, axyl hóa, sulfonyl hóa, halogen hóa, nitrat hóa, formyl hóa và kết hợp thông thường.

Trong một ví dụ khác, các nhóm amin bậc một hoặc amin bậc hai có thể được chuyển hóa thành các nhóm amit (-NHCOR' hoặc –NRCOR') bằng cách axyl hóa. Sự axyl hóa có thể đạt được bằng cách cho phản ứng với clorua axit thích hợp có mặt của bazơ, như trietylamin, trong dung môi thích hợp, như diclometan, hoặc bằng cách cho phản ứng với axit carboxylic thích hợp có mặt của tác nhân kết hợp thích hợp như HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat) trong

dung môi thích hợp như diclometan. Tương tự, các nhóm amin có thể được chuyển hóa thành các nhóm sulphonamit (-NHSO$_2$R' hoặc –NR"SO$_2$R') bằng cách cho phản ứng với sulphonyl clorua thích hợp có mặt của bazơ thích hợp, như trietylamin, trong dung môi thích hợp như diclometan. Các nhóm amin bậc một hoặc bậc hai có thể được chuyển hóa thành các nhóm ure (-NHCONR'R" hoặc –NRCONR'R") bằng cách cho phản ứng với isoxyanat thích hợp có mặt của bazơ thích hợp như trietylamin, trong dung môi thích hợp, như diclometan.

Amin (-NH$_2$) có thể thu được bằng cách khử nhóm nitro (-NO$_2$), ví dụ bằng cách hydro hóa có xúc tác, sử dụng ví dụ hydro có mặt của chất xúc tác kim loại, ví dụ paladi trên chất mang như cacbon trong dung môi như etyl axetat hoặc rượu, chẳng hạn metanol. Theo cách khác, việc chuyển đổi có thể được thực hiện bằng cách khử hóa học sử dụng ví dụ kim loại, ví dụ thiếc hoặc sắt, với sjw có mặt của axit như axit clohydric.

Trong một ví dụ khác, các nhóm amin (-CH$_2$NH$_2$) có thể thu được bằng cách khử các nitril (-CN), ví dụ bằng cách hydro hóa có xúc tác sử dụng ví dụ hydro có mặt của chất xúc tác kim loại, ví dụ paladi trên chất mang như cacbon, hoặc niken Raney, trong dung môi như ete ví dụ ete vòng như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ nằm trong khoảng từ –78°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi.

Trong một ví dụ khác, các nhóm amin (-NH$_2$) có thể thu được từ các nhóm axit carboxylic (-CO$_2$H) bằng cách chuyển hóa thành axyl azit tương ứng (-CON$_3$), sự sắp xếp lại Curtius và thủy phân isoxyanat tạo ra (-N=C=O).

Các nhóm aldehyt (-CHO) có thể được chuyển hóa thành các nhóm amin (-CH$_2$NR'R")) bằng cách amin hóa sử dụng amin và borohydrua, ví dụ natri triaxetoxyborohydrua hoặc natri xyanoborohydrua, trong dung môi như hydrocarbon được halogen hóa, ví dụ diclometan, hoặc rượu như etanol, trong đó cần có mặt axit như axit axetic ở nhiệt độ xung quanh nhiệt độ môi trường.

Trong một ví dụ khác, các nhóm aldehyt có thể được chuyển hóa thành các nhóm alkenyl (-CH=CHR') bằng cách sử dụng phản ứng Wittig hoặc Wadsworth-

Emmons sử dụng phosphoran hoặc phosphonat thích hợp trong các điều kiện tiêu chuẩn đã được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Các nhóm aldehyt có thể thu được bằng cách loại các nhóm este (như $-CO_2Et$) hoặc nitril (-CN) sử dụng diisobutyl nhôm hydrua trong dung môi thích hợp như toluen. Theo cách khác, các nhóm aldehyt có thể thu được bằng cách oxi hóa các nhóm rượu sử dụng tác nhân oxi hóa thích hợp đã được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Các nhóm este ($-CO_2R'$) có thể được chuyển hóa thành nhóm axit tương ứng ($-CO_2H$) bằng cách thủy phân có xúc tác axit hoặc bazơ, phụ thuộc vào bản chất của R. Nếu R là *t*-butyl, việc thủy phân có xúc tác axit có thể đạt được ví dụ bằng cách xử lý bằng axit hữu cơ như axit trifloaxetic trong dung môi chứa nước, hoặc bằng cách xử lý bằng axit vô cơ như axit clohydric trong dung môi chứa nước.

Các nhóm axit carboxylic ($-CO_2H$) có thể được chuyển hóa thành các amit (CONHR' hoặc –CONR'R") bằng phản ứng với amin thích hợp có mặt của tác nhân kết hợp thích hợp, như HATU, trong dung môi thích hợp như diclometan.

Trong một ví dụ khác, các axit carboxylic có thể được xác nhận bằng một cacbon (nghĩa là $-CO_2H$ thành $-CH_2CO_2H$) bằng cách chuyển hóa thành clorua axit tương ứng (-COCl) tiếp theo là tổng hợp Arndt-Eistert.

Trong một ví dụ khác, các nhóm -OH có thể được tạo ra từ este tương ứng (ví dụ $-CO_2R'$), hoặc aldehyt (-CHO) bằng cách khử, sử dụng phức kim loại chăng hạn hydrua như lithi nhôm hydrua trong dietyl ete hoặc tetrahydrofuran, hoặc natri borohydrua trong dung môi như metanol. Theo cách khác, rượu có thể được điều chế bằng cách loại bỏ axit tương ứng ($-CO_2H$), sử dụng ví dụ lithi nhôm hydrua trong dung môi như tetrahydrofuran, hoặc bằng cách sử dụng boran trong dung môi như tetrahydrofuran.

Các nhóm rượu có thể được chuyển hóa thành các nhóm rời chuyển, như nguyên tử halogen hoặc các nhóm sulfonyloxy như alkylsulfonyloxy, ví dụ triflometylsulfonyloxy hoặc arylsulfonyloxy, ví dụ nhóm *p*-toluensulfonyloxy sử dụng

các điều kiện đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, rượu có thể được phản ứng với thioyl clorua trong hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ diclometan) tạo ra clorua tương ứng. Bazơ (ví dụ trietylamin) có thể được sử dụng trong phản ứng này.

Trong một ví dụ khác nữa, rượu, phenol hoặc các nhóm amit có thể được alkyl hóa bằng cách kết hợp phenol hoặc amit với rượu trong dung môi như tetrahydrofuran có mặt của phosphin, ví dụ triphenylphosphin và tác nhân hoạt hóa như dietyl-, diisopropyl, hoặc dimetylazodicarboxylat. Theo cách khác, sự alkyl hóa có thể đạt được bằng cách loại proton sử dụng bazơ thích hợp ví dụ natri hydrua tiếp theo là bổ sung tiếp tác nhân alkyl hóa, như alkyl halogenua.

Phần tử thế halogen thơm trong các hợp chất có thể phải cho qua trao đổi halogen-kim loại bằng cách xử lý bằng bazơ, ví dụ bazơ lithi như *n*-butyl hoặc *t*-butyl lithi, tùy ý ở nhiệt độ thấp, ví dụ ở nhiệt độ khoảng –78°C, trong dung môi như tetrahydrofuran, và sau đó được dừng bằng chất ái điện tử để đưa vào phần tử thế mong muốn. Như vậy, ví dụ, nhóm formyl có thể được đưa vào bằng cách sử dụng *N,N*-dimetylformamit làm chất ái điện tử. Phần tử thế halogen thơm theo cách khác, có thể phái cho qua phản ứng có xúc tác kim loại (ví dụ paladi hoặc đồng), để đưa vào, ví dụ, phần tử thế axit, este, xyano, amit, aryl, heteraryl, alkenyl, alkynyl, thio- hoặc amino. Các quy trình thích hợp mà có thể được sử dụng bao gồm các quy trình được mô tả bởi Heck, Suzuki, Stille, Buchwald hoặc Hartwig.

Phần tử thế halogen thơm cũng có thể phải qua sự tháy thế ái nhân sau khi phản ứng với chất ái nhân thích hợp như amin hoặc rượu. Có lợi là, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao có mặt của chiếu xạ vi ba.

PHƯƠNG PHÁP TÁCH

Trong mỗi trong số các sơ đồ minh họa, có thể có lợi nếu tách các sản phẩm phản ứng ra khỏi nhau hoặc ra khỏi các nguyên liệu ban đầu. Các sản phẩm mong muốn của từng bước hoặc các bước được tách ra hoặc được tinh chế (sau đây được tách ra) đến mức mong muốn về tính đồng nhất bằng các kỹ thuật thông thường trong lĩnh vực. Thông thường, những sản phẩm tách này liên quan đến việc chiết, kết tinh hoặc

nghiền mịn từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa, hoặc sắc ký. Sắc ký có thể liên quan đến một số phương pháp bất kỳ bao gồm, ví dụ: pha đảo hoặc pha thường; phương pháp loại trừ theo kích cỡ; trao đổi ion; sắc lý lỏng siêu tới hạn; các phương pháp và thiết bị sắc ký lỏng cao, trung bình và thấp áp; phân tích quy mô nhỏ; tầng chuyển động được tái tạo (SMB) và sắc ký lớp mỏng hoặc dầy điều chế, cũng như các kỹ thuật sắc ký nhanh và lớp mỏng quy mô nhỏ.

Lớp khác nữa về các phương pháp tách liên quan đến việc xử lý hỗn hợp bằng thuốc thử được chọn để gắn kết với hoặc làm cho có thể tách sản phẩm mong muốn, nguyên liệu ban đầu không được phản ứng, phản ứng bởi sản phẩm, hoặc tương tự. Các thuốc thử này bao gồm các chất hấp thụ hoặc các chất hấp thụ như than hoạt tính, rây phân tử, môi trường trao đổi ion, hoặc các thuốc thử tương tự. Theo cách khác, các thuốc thử có thể là các axit trong trường hợp của nguyên liệu bazơ, các bazơ trong trường hợp của nguyên liệu axit, các thuốc thử gắn kết như các kháng thể, các protein gắn kết, các tác nhân chelat chọn lọc như ete crao, thuốc thử chiết ion lỏng/lỏng (LIX), hoặc các thuốc thử tương tự.

Sự lựa chọn của các phương pháp tách thích hợp phụ thuộc vào bản chất của các nguyên liệu liên quan. Các phương pháp tách ví dụ bao gồm điểm sôi, và trọng lượng phân tử trong quá trình chưng cất và thăng hoa, sự có mặt hoặc không có mặt của các nhóm chứa có cực trong sắc ký, độ ổn định của các nguyên liệu trong các môi trường axit và bazơ trong quá trình chiết nhiều lần, và các phương pháp tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ áp dung các kỹ thuật dường như đạt được việc tách mong muốn.

Các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra thành các chất đồng phân không đối quang riêng trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như bằng cách sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách chuyển hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit của Mosher),

tách hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số trong các hợp chất của sáng chế có thể là các chất đồng phân atrop (ví dụ, các biaryl được thế) và được xem là một phần của sáng chế này. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách ra bằng cách sử dụng cột không đối xứng HPLC hoặc sắc lý lỏng siêu tới hạn.

Chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, về cơ bản không có chất đồng phân lập thể của nó có thể thu được bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic sử dụng phương pháp như sự hình thành của các chất đồng phân không đối quang sử dụng các tác nhân phân giải hoạt tính quang học (Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 113(3):283-302 (1975)). Các hỗn hợp raxemic của các hợp chất không đối xứng của sáng chế có thể được tách ra và được phân lập bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) sự hình thành các muối chất đồng phân không đối quang, dạng ion với các hợp chất không đối xứng và tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) sự hình thành của các hợp chất đồng phân không đối quang với các thuốc thử dẫn xuất không đối xứng, tách các chất đồng phân không đối quang, và chuyển hóa thành ác chất đồng phân lập thể tinh khiết, và (3) tách các chất đồng phân lập thể được làm giàu hoặc về cơ bản là tinh khiết trực tiếp trong các điều kiện không đối xứng. Xem tài liệu: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Các muối chất đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bằng phản ứng của các bazơ không đối xứng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh như bruxin, quinin, ephedrin, strychnin, α-metyl-β-phenyletylamin (amphetamin), và muối tương tự với các hợp chất không đối xứng mang chức axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Các muối chất đồng phân không đối quang có thể được kích thích để tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký ion. Để tách các chất đồng phân quang học của các hợp chất amin, bổ sung axit carboxylic hoặc axit sulfonic không đối xứng, như axit

camphorsulfonic, axit tartric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể tạo thành các muối chất đồng phân không đối quang.

Theo cách khác, cơ chất cần được phân giải được cho phản ứng với một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất không đối xứng để tạo thành cặp chất đồng phân không đối quang (Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 322). Các hợp chất dạng đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bằng cách cho các hợp chất không đối xứng phản ứng với các thuốc thử dẫn xuất không đối xứng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, như các dẫn xuất mentyl, tiếp theo là tách các chất đồng phân không đối quang và thủy phân tạo thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc đã làm giàu. Phương pháp xác định độ tinh khiết quang học liên quan đến việc tạo ra các este không đối xứng, như este mentyl, ví dụ, (-) mentyl clorofomat có mặt của bazơ, hoặc este Mosher, α-metoxy-α-(triflometyl)phenyl axetat (Jacob, J. Org. Chem. 47:4165 (1982)), của hỗn hợp raxemic, và phân tích phổ NMR với sự có mặt của hai chất đồng phân đối ảnh dạng đồng phân atrop hoặc các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang thích hợp của các hợp chất đồng phân atrop có thể được tách ra và được phân lập bằng sắc ký pha đảo hoặc pha bình thường tiếp theo là các phương pháp để tách naphtyl-isoquinolin dạng đồng phân atrop (WO 96/15111, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng (Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989); Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378 (1990)). Các chất đồng phân đối ảnh đã làm giàu hoặc hoặc được tinh chế có thể được phân biệt bằng các phương pháp được sử dụng để phân biệt các phân tử không đối xứng khác với nguyên tử carbon không đối xứng, như sự quay quang và hiện tượng hai màu tròn. Hóa học lập thể tuyệt đối của các tâm không đối xứng và các chất đồng phân đối ảnh có thể được xác định bằng tinh thể học tia x.

Các chất đồng phân vị trí, ví dụ các dạng E và Z, của các hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), và

các chất trung gian để tổng hợp chúng, có thể được quan sát bằng các phương pháp mô tả như NMR và HPLC phân tích. Đối với các hợp chất nhất định, nếu rào cản năng lượng để chuyển hóa trong là đủ cao, các chất đồng phân E và Z có thể được tách ra, ví dụ bằng HPLC điều chế.

Dược phẩm và cách dùng

Các hợp chất mà sáng chế có liên quan là các chất ức chế JAK kinaza, như các chất ức chế JAK1, và hữu ích trong việc điều trị một số bệnh, ví dụ, các bệnh viêm, như hen.

Do vậy, phương án khác nữa đề xuất dược phẩm hoặc các thuốc chứa hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng, cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều chế dược phẩm và các thuốc này.

Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được phối trộn bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp, và ở mức độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang có thể chấp nhận về mặt sinh lý, nghĩa là, các chất mang mà không độc với thể nhận ở các liều lượng và các nồng độ được sử dụng vào dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm phụ thuộc chủ yếu vào sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng thường nằm trong khoảng bất kỳ trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, được phối trộn trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH = 5. Theo phương án khác nữa, các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, là vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, là chế phẩm dạng rắn hoặc vô định hình, dưới dạng chế phẩm được làm đông khô hoặc dưới dạng dung dịch nước.

Chế phẩm được phối trộn, được định lượng và được dùng theo kiểu phù hợp với thực tiễn y học tốt. Các yếu tố để xem xét trong trường hợp này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng bệnh lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn, điểm phân phối tác nhân, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác đã được biết đối với những người thực hành trong y tế.

Cần hiểu rằng mức liều lượng cụ thể cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, thuốc sử dụng kết hợp và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể phải điều trị. Mức liều lượng tối ưu và tần suất liều sẽ được xác định bằng thử nghiệm lâm sàng, khi được yêu cầu trong lĩnh vực dược phẩm. Thông thường, khoảng liều lượng hằng ngày để dùng qua đường miệng sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg đến khoảng 100 mg cho mỗi kg thể thể trọng của người, thông thường từ 0,01 mg đến khoảng 50 mg cho mỗi kg, ví dụ từ 0,1 đến 10 mg cho mỗi kg, với các liều duy nhất hoặc các liều chia nhỏ. Thông thường, khoảng liều hàng ngày để dùng qua đường xông sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 µg đến khoảng 1 mg cho mỗi kg thể thể trọng của người, tốt hơn là từ 0,1 µg đến 50 µg cho mỗi kg, với các liều duy nhất hoặc các liều chia nhỏ. Mặc khác, có thể cần thiết sử dụng các liều nằm ngoài các giới hạn này trong một số trường hợp.

Các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được sử dụng theo cách thích hợp bất kỳ, bao gồm dùng qua đường miệng, dùng khu trú (bao gồm trong má và dưới lưỡi), qua trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong chân bì, trong vỏ, qua đường xông và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để điều trị tại chỗ, dùng trong tổn thương. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm việc dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, hoặc dưới da. Theo một số phương án, sử dụng dùng qua xông.

Các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được dùng ở dạng dùng thông thường bất kỳ, ví dụ, các viên nén, thuốc bột, viên nang, viên thuốc hình thoi, hạt cốm, dung dịch, chất phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc dạng hơi nước, viên đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Các chế phẩm như vậy có thể chứa các thành phần thông thường trong các chế phẩm thuốc, ví dụ, các chất pha loãng (ví dụ, glucoza, lactoza hoặc mannitol), các chất mang, các chất biến đổi độ pH, các chất đệm, các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo khối, các tác nhân làm ổn định, các chất hoạt động bề mặt, các tác nhân làm ẩm, các tác nhân bôi trơn, các chất nhũ hóa, các tác nhân tạo huyền phù, các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, các tác nhân làm mờ đục, các chất gây trượt, các chất trợ xử lý, các chất màu, các nhân tạo hương, các tác nhân tạo mùi, các chất phụ gia đã biết khác cũng như các tác nhân hoạt tính khác.

Các chất mang và các tá dược thích hợp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Ví dụ, các chất mang bao gồm các dung môi, môi trường phân tán, các lớp bao, các chất hoạt động bề mặt, các chất chống oxy hóa, các chất bảo quản (ví dụ, các tác nhân kháng vi khuẩn, các tác nhân kháng nấm), các tác nhân đẳng trương, các tác nhân làm chậm sự hấp phụ, các muối, các chất bảo quản, các thuốc, các chất làm ổn định thuốc, các gel, các chất gắn kết, các tá dược, các chất làm phân rã, các chất bôi trơn, các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo mùi, thuốc nhuộm, như các nguyên liệu và sự kết hợp của chúng, như sẽ được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, pp 1289-1329, 1990). Ngoại trừ chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trị liệu hoặc dược phẩm được dự tính. Các tá dược ví dụ bao gồm dicanxi phosphat, mannitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, xenluloza,

magie carbonat hoặc sự kết hợp của chúng. Dược phẩm có thể bao gồm các loại khác nhau của các chất mang hoặc các tá dược phụ thuộc vào việc xem nó được sử dụng ở dạng rắn, lỏng hoặc sol khí, và xem là nó cần phải vô trùng cho đường dùng đó hay không.

Ví dụ, các viên nén và các viên nang để dùng qua đường miệng có thể là ở dạng trình bày theo liều đơn vị, và có thể chứa các tá dược thông thường như các tác nhân liên kết, ví dụ sirô, acaxia, gelatin, sorbitol, tragacan, hoặc polyvinyl-pyrolidon; các chất độn, ví dụ, lactoza, đường, tinh bột ngô, canxi phosphat, sorbitol hoặc glyxin; chất bôi trơn tạo viên, ví dụ, magie stearat, bột talc, polyetylen glycol hoặc silic oxit; các chất gây rã, ví dụ, tinh bột khoai tây, hoặc các tác nhân làm ẩm có thể chấp nhận được như natri lauryl sulfat. Các viên nén có thể được bao theo các phương pháp đã được biết rõ trong thực tiễn thuốc bình thường. Các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng có thể là ở dạng của, ví dụ, huyền phù chứa nước hoặc dạng dầu, các dung dịch, nhũ tương, sirô hoặc cồn ngọt, hoặc có thể được trình bày dưới dạng sản phẩm thô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể chứa các chất phụ gia thông thường như các tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, sorbitol, sirô, metyl xenluloza, glucoza sirô, các chất béo ăn được được hydro hóa gelatin; các tác nhân tạo nhũ tương, ví dụ, lexitin, sorbitan monooleat, hoặc acaxia; các tá dược không chứa nước (mà có thể bao gồm dầu ăn), ví dụ, dầu quả hạnh, dầu dừa được phân đoạn, các este dạng dầu như glyxerin, propylen glycol, hoặc rượu etylic; các chất bảo quản, ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic, và nếu muốn là các tác nhân tạo hương hoặc tạo mùi thông thường.

Để áp dụng cục bộ cho da, hợp chất có thể được tạo thành kem, thuốc lỏng hoặc thuốc mỡ. Các chế phẩm kem hoặc thuốc mỡ mà có thể được sử dụng cho thuốc là các chế phẩm thông thường đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ như được mô tả trong sách chuẩn về thuốc như the British Pharmacopoeia.

Các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, cũng có thể được phối trộn để xông hít, ví dụ, dưới dạng

thuốc xịt mũi, hoặc thuốc bột khô hoặc dụng cụ xông sol khí. Để phân phối bằng cách xông hít, hợp chất này thường ở dạng các vi hạt, mà có thể được điều chế bằng các kỹ thuật, bao gồm sấy phun, làm đông khô và nghiền nhỏ. Việc tạo sol khí có thể được thực hiện sử dụng, ví dụ, máy phun dích lơ được dân bằng áp lực hoặc máy phun siêu âm, như bằng cách sử dụng sol khí được định lượng được điều khiển bởi thiết bị đẩy hoặc việc dùng không có thiết bị đẩy của hợp chất được tán vụn từ, ví dụ, viên nang xông hít hoặc các hệ phân phối "thuốc bột khô" khác.

Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng huyền phù để phân phối từ dụng cụ phun thuốc hoặc dưới dạng sol khí trong thiết bị đẩy chất lỏng, ví dụ, để sử dụng trong thiết bị xông theo liều được định lượng bằng áp lực (PMDI). Các thiết bị đẩy thích hợp để sử dụng trong PMDI được biết với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, và bao gồm CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) và HFA-152 (CH_4F_2 và isobutan).

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có dạng thuốc bột khô, để phân phối bằng cách sử dụng dụng cụ xông thuốc bột khô (DPI). Nhiều loại DPI đã được biết.

Các vi hạt để phân phối thông qua việc dùng có thể được phối trộn với các tá dược hỗ trợ việc phân phối và giải phóng. Ví dụ, trong chế phẩm bột khô, các vi hạt có thể được phối trộn với các chất mang dạng hạt lớn hỗ trợ chảy từ DPI vào phổi. Các hạt chất mang thích hợp đã được biết, và bao gồm hạt lactoza; chúng có thể có đường kính trung bình khí động học bằng, ví dụ, lớn hơn 90μm.

Trong trường hợp chế phẩm dựa trên sol khí, ví dụ:

Hợp chất theo sáng chế*	24 mg/hộp
Lexitin, nồng độ chất lỏng NF	1,2 mg/hộp
Tricloflometan, NF	4,025 g/hộp
Diclodiflometan, NF	12,15 g/hộp.

* Như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468.

Hợp chất, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được định liều như được mô tả phụ thuộc vào hệ xông hít được sử dụng. Ngoài hợp chất này, các dạng dùng còn có thể chứa các tá dược như được mô tả ở trên, hoặc, ví dụ, thiết bị đẩy (ví dụ, Frigen trong trường hợp sol khí được định lượng), chất có hoạt tính bề mặt, chất nhũ hóa, chất ổn định, chất bảo quản, chất tạo hương vị, chất độn (ví dụ, lactoza trong trường hợp thuốc xông hít dạng bột) hoặc, nếu thích hợp, các hợp chất hoạt tính khác.

Nhằm mục đích xông hít, sẵn có nhiều hệ với sol khí có cỡ hạt tối ưu có thể được tạo ra và được dùng, bằng cách sử dụng kỹ thuật xông hít thích hợp cho bệnh nhân. Ngoài việc sử dụng dụng cụ làm tương thích (chi tiết đệm, chi tiết nới rộng) và Vật phẩm hình quả lê (ví dụ, Nebulator®, Volumatic®), và các thiết bị tự động phát xạ tia phun phân tán (Autohaler®), đối với sol khí được định lượng, trong trường hợp thuốc xông hít dạng bột, cụ thể là, một số dung dịch kỹ thuật là có sẵn (ví dụ, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® hoặc thuốc xông hít, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 5,263,475, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được phân phối trong thiết bị nhiều buồng nhờ đó cho phép phân phối tổ hợp các chất.

Hợp chất, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa trong môi trường vô trùng. Phụ thuộc vào chất dẫn thuốc và nồng độ được sử dụng, hợp chất có thể được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong chất dẫn thuốc. Có lợi là, chất bổ trợ như chất gây mê cục bộ, chất bảo quản hoặc chất đệm có thể được hòa tan trong chất dẫn thuốc.

Phân phối thuốc được xông hít hướng đích

Việc tối ưu hóa sự phân phối thuốc vào phổi bằng cách dùng tại chỗ (xông hít) đã được nhận xét (Cooper, A. E. et al. Curr. Drug Metab. 2012, 13, 457-473). Do các hạn chế trong thiết bị phân phối, liều lượng thuốc được xông hít ở người thể thấp (khoảng <1mg/ngày) mà đòi hỏi phân tử có hoạt lực cao. Đối với hợp chất được dự định phân phối bằng cách xông hít thuốc bột khô, cũng có yêu cầu để có thể tạo ra dạng tinh thể của hợp chất mà có thể được tán vụn đến kích cỡ 1-5μm. Ngoài ra, hợp chất này cần duy trì đủ nồng độ trong phổi trong một khoảng thời gian cho trước sao cho để có thể tạo ra tác dụng dược lý trong thời gian mong muốn, và đối với các đích dược lý khi không mong muốn ức chế toàn thân đích này, cần có mức độ tiếp xúc toàn thân thấp. Phổi có khả năng thẩm thấu vốn đã cao đối với cả các phân tử lớn (protein, peptit) cũng như các phân tử nhỏ có thời gian bán hủy trong phổi ngắn, từ đó cần phải làm giảm tốc độ hấp thụ trong phổi bằng cách cải biến một hoặc nhiều đặc điểm của hợp chất: tối thiểu hóa khả năng thẩm thấu qua màng, làm giảm tốc độ hòa tan, hoặc đưa độ bazơ vào hợp chất để tăng cường khả năng gắn kết với mô phổi giàu phospholipit hoặc bằng cách bẫy trong các ngăn tế bào con axit như lysosom (pH 5). Do vậy, theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế biểu hiện một hoặc nhiều đặc điểm này.

Phân tích cặp phù hợp

Fig.1 thể hiện phân tích cặp phù hợp của một số hợp chất nhất định theo sáng chế chứa OMe (**i**) hoặc nhóm $OCHF_2$ (**ii**) ở vị trí đã định. Hai điểm bất kỳ được nối bằng đường thẳng tượng trưng cho hai hợp chất có nhóm R_1 và R_2 giống hệt, và chỉ khác ở cải biến thay thế OMe hoặc $OCHF_2$ ở vị trí đã định. Fig.1 thể hiện rằng, chất tương tự được thế $OCHF_2$ (**ii**) có hoạt lực trong thử nghiệm sinh hóa JAK1 (được mô tả dưới đây) phù hợp hơn so với chất tương tự OMe tương ứng (**i**).

Phương pháp điều trị bằng chất ức chế Jasus kinaza và cách sử dụng chất ức chế này

Các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, ức chế hoạt tính của Janus kinaza, như JAK1 kinaza. Ví dụ,

hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, ức chế sự phosphoryl hóa của chất tải nạp tín hiệu và chất hoạt hóa phiên mã (STAT) bằng JAK1 kinaza cũng như sự sản sinh xytokin qua trung gian STAT. Các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, hữu ích để ức chế hoạt tính JAK1 kinaza trong tế bào thông qua con đường xytokin, như con đường IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFNalpha, IFNbeta hoặc IFNgamma. Do vậy, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, để ức chế hoạt tính Janus kinaza trong tế bào (ví dụ, hoạt tính JAK1).

Hợp chất theo sáng chế, như các hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn miễn dịch bị điều khiển bởi quá trình truyền tín hiệu IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFNalpha, IFNbeta hoặc IFNgamma xytokin khác thường.

Do vậy, một phương án bao gồm hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, để sử dụng trong trị liệu.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, để điều trị bệnh viêm. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, để bào chế thuốc để điều trị bệnh viêm, như bệnh hen. Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII),

(IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, được dùng để điều trị bệnh viêm, như bệnh hen.

Phương án khác nữa bao gồm phương pháp ngăn ngừa, điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, như bệnh hen, đáp ứng với sự ức chế hoạt tính Janus kinaza, như hoạt tính JAK1 kinaza, ở bệnh nhân. Phương pháp này có thể bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468. Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đáp ứng với sự ức chế Janus kinaza, như JAK1 kinaza, là bệnh hen.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư, đột quỵ, bệnh đái tháo đường, chứng gan to, bệnh tim mạch, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh xơ nang, bệnh virut, các bệnh tự miễn, chứng xơ vữa động mạch, chứng hẹp tái phát, bệnh vảy nến, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh hen, rối loạn dị ứng, bệnh viêm, rối loạn thần kinh, bệnh liên quan đến hormon, các tình trạng bệnh lý liên quan đến việc cấy chuyển cơ quan (ví dụ, thải bỏ mảnh ghép), rối loạn thiếu hụt miễn dịch, rối loạn phá hủy xương, rối loạn tăng sinh, các bệnh lây nhiễm, các tình trạng bệnh lý liên quan đến sự chết tế bào, chứng kết tụ tiểu cầu kích thích bởi thrombin, bệnh gan, tình trạng miễn dịch bệnh học bao gồm hoạt hóa tế bào T, rối loạn CNS hoặc rối loạn tăng sinh tủy.

Theo một phương án, bệnh viêm là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh hen, bệnh viêm ruột, bệnh viêm da tiếp xúc hoặc các phản ứng siêu mẫn chậm. Theo một phương án, bệnh tự miễn là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput hoặc bệnh đa xơ cứng.

Theo một phương án, bệnh ung thư là ung thư vú, buồng trứng, cổ tử cung, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, dương vật, niệu-sinh dục, u tinh seminom, thực quản, thanh quản, dạ dày, ổ bụng, dạ dày-ruột, da, u sừng gai, caxinom nang, u ác tính, phổi, caxinom phổi tế bào nhỏ, caxinom phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), caxinom tuyến phổi, caxinom có vảy của phổi, ruột kết, tuyến tụy, tuyến giáp, núm, bàng quang, gan,

tuyến mật, cật, xương, rối loạn tủy xương, rối loạn dạng bạch huyết, tế bào tóc, khoang miệng và họng (qua miệng), môi, lưỡi, miệng, tuyến nước bọt, họng, ruột non, ruột kết, ruột thẳng, hậu môn, thận, tuyến tiền liệt, âm hộ, tuyến giáp, ruột già, nội mạc tử cung, tử cung, não, hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư màng bụng, ung thư tế bào gan, ung thư đầu, ung thư cổ, bệnh Hodgkin hoặc bệnh bạch cầu.

Theo một phương án, bệnh nêu trên là rối loạn tăng sinh tủy. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh tủy là chứng đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu nguyên phát, xơ tủy hoặc bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính (CML).

Phương án khác nữa bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, để sản xuất dược phẩm để điều trị bệnh được mô tả ở đây (ví dụ, rối loạn viêm, rối loạn miễn dịch hoặc bệnh ung thư). Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như được mô tả ở đây, ví dụ, rối loạn viêm, rối loạn miễn dịch hoặc bệnh ung thư) bằng cách hướng đích sự ức chế JAK kinaza, như JAK1.

Liệu pháp kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất khác để điều trị bệnh. Hợp chất thứ hai của dược phẩm hoặc chế độ định liều thường có các hoạt tính bổ sung vào hợp chất theo sáng chế sao cho chúng không ảnh hưởng bất lợi đến nhau. Các chất này có mặt một cách thích hợp trong tổ hợp với các lượng hữu hiệu đối với mục đích được dự định. Hợp chất có thể được dùng cùng nhau trong dược phẩm duy nhất hoặc riêng rẽ và, khi được dùng riêng rẽ, việc dùng này có thể xảy ra đồng thời hoặc tuần tự. Việc dùng tuần tự như vậy có thể là ở khoảng cách thời gian gần hoặc xa.

Ví dụ, các hợp chất khác có thể được kết hợp với hợp chất mà sáng chế quan tâm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm, như bệnh hen. Do đó, sáng chế cũng quan tâm đến dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo sáng

chế và một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác. Các chất điều trị bệnh thích hợp cho liệu pháp kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở: chất đối kháng của thụ thể adenosin A2A; chống lây nhiễm; chất chủ vận của thụ thể phi steroit Glucocorticoit (thụ thể GR); chất chống oxy hóa; chất chủ vận của thụ thể giao cảm β2; chất đối kháng CCR1; chất đối kháng chemokin (không phải CCR1); corticosteroit; chất đối kháng CRTh2; chất đối kháng DP1; chất đối kháng của thụ thể formyl peptit; chất hoạt hóa histon deaxetylaza; chất phong bế hCLCA1 kênh clorua; chất phong bế kênh natri biểu mô (chất phong bế ENAC; chất phong bế của phân tử bám dính liên tế bào 1 (chất phong bế ICAM); chất ức chế IKK2; chất ức chế JNK; chất ức chế xyclooxygenaza (chất ức chế COX); chất ức chế lipoxygenaza; chất đối kháng của thụ thể leukotrien; chất chủ vận của thụ thể giao cảm β2/thụ thể M3 kép (Hợp chất MABA); chất ức chế MEK-1; chất ức chế myeloperoxidaza (chất ức chế MPO); chất đối kháng muscarinic; chất ức chế p38 MAPK; chất ức chế phosphodiestease PDE4; chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza δ (chất ức chế PI3-kinaza δ); chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza δ (chất ức chế PI3-kinaza δ; chất chủ vận của thụ thể được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom (chất chủ vận PPARγ); chất ức chế proteaza; chất điều biến thụ thể axit retinoic (chất cải biến RAR γ); statin; chất đối kháng thromboxan; chất chủ vận thụ thể TLR7; hoặc chất giãn mạch máu.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được kết hợp với: (1) corticosteroit, như alclometason dipropionat, amelometason, beclometason dipropionat, budesonit, butixocort propionat, biclesonit, blobetasol propionat, desisobutyrylxiclesonit, dexametason, dtiprednol dicloaxetat, fluoxinolon axetonit, fluticason furoat, fluticason propionat, loteprednol etabonat (tại chỗ) hoặc mometason furoat; (2) chất chủ vận của thụ thể giao cảm β2 như salbutamol, albuterol, terbutalin, fenoterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, pirbuterol, rimoterol, terbutalin, tretoquinol, tulobuterol và chất chủ vận của thụ thể giao cảm β2 tác động lâu dài như metaproterenol, isoproterenol,

isoprenalin, salmeterol, indacaterol, formoterol (bao gồm formoterol fumarat), arformoterol, carmoterol, abediterol, vilanterol trifenat, olodaterol; (3) sản phẩm kết hợp corticosteroit/chất chủ vận β2 tác động lâu dài như salmeterol/fluticason propionat (Advair®, cũng được bán dưới tên Seretide®), formoterol/budesonit (Symbicort®), formoterol/fluticason propionat (Flutiform®), formoterol/xiclesonit, formoterol/mometason furoat, indacaterol/mometason furoat, vilanterol trifenat/fluticason furoat, hoặc arformoterol/xiclesonit; (4) chất chống tiết cholin, ví dụ, chất đối kháng của thụ thể muscarinic-3 (M3) như ipratropium bromua, tiotropium bromua, aclidinium (LAS-34273), glycopyronium bromua, umeclidinium bromua; (5) sản phẩm kết hợp M3-chống tiết cholin/chất chủ vận thụ thể giao cảm β2 như vilanterol /umeclidinium (Anoro® Ellipta®), olodaterol/tiotropium bromua, glycopyronium bromua/indacaterol (Ultibro®, cũng được bán dưới tên Xoterna®), fenoterol hydrobromua/ipratropium bromua (Berodual®), albuterol sulfat/ipratropium bromua (Combivent®), formoterol fumarat/glycopyrolat, hoặc aclidinium bromua/formoterol (6) M3-chống tiết cholin dược lý kép/chất chủ vận của thụ thể giao cảm β2 như batefenterol suxinat, AZD-2115 hoặc LAS-190792; (7) chất điều biến leukotrien, ví dụ, chất đối kháng leukotrien như montelukast, zafirulast hoặc pranlukast hoặc chất ức chế tổng hợp sinh học leukotrien như zileuton, hoặc chất đối kháng LTB4 như amelubant, hoặc chất ức chế FLAP như fiboflapon, GSK-2190915; (8) chất ức chế phosphodiesteaza-IV (PDE-IV) (qua miệng hoặc xông hít), như roflumilast, cilomilast, oglemilast, rolipram, tetomilast, AVE-8112, revamilast, CHF 6001; (9) kháng histamin, ví dụ, chất đối kháng của thụ thể histamin-1 (H1) chọn lọc như fexofenadin, xitirizin, loratidin hoặc astemizol hoặc chất đối kháng của thụ thể H1/H3 kép như GSK 835726, hoặc GSK 1004723; (10) chất chống ho, như codein hoặc dextramorphan; (11) tiêu nhầy, ví dụ, N-axetyl xystein hoặc fudostein; (12) chất điều biến long đờm/loãng đờm, ví dụ, ambroxol, dung dịch ưu trương (ví dụ, nước muối hoặc mannitol) hoặc chất hoạt động bề mặt; (13) peptit tiêu nhầy, ví dụ, deoxyribonocleaza I (dornaza-alpha và rhDNase) hoặc helixidin người tái tổ hợp; (14) kháng sinh, ví dụ azithromyxin, tobramyxin hoặc aztreonam; (15) chất ức chế COX-1/COX-2 không chọn lọc, như ibuprofen hoặc ketoprofen; (16) chất ức chế COX-2, như xelecoxib và rofecoxib; (17)

chất đối kháng VLA-4, như các chất được mô tả trong WO97/03094 và WO97/02289, mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; (18) chất ức chế TACE và chất ức chế TNF-α, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng TNF, như Remicade® và phân tử globulin miễn dịch của thụ thể CDP-870 và TNF, như Enbrel®; (19) các chất ức chế metalloproteaza gian bào, ví dụ MMP-12; (20) chất ức chế elastaza ưa bạch cầu trung tính ở người, như BAY-85-8501 hoặc các chất được mô tả trong WO2005/026124, WO2003/053930 và WO06/082412, mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; (21) chất đối kháng A2b như các chất được mô tả trong WO2002/42298, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; (22) chất điều biến chức năng thụ thể chemokin, ví dụ, chất đối kháng của CCR3 và CCR8; (23) hợp chất điều biến tác động của các thụ thể prostanoit khác, ví dụ, chất đối kháng thromboxan A_2; chất đối kháng DP1 như chất đối kháng laropiprant hoặc asapiprant CRTH2 như OC000459, fevipiprant, ADC 3680 hoặc ARRY 502; (24) chất chủ vận PPAR bao gồm chất chủ vận PPAR alpha (như fenofibrat), chất chủ vận PPAR delta, chất chủ vận PPAR gamma như pioglitazon, rosiglitazon và balaglitazon; (25) metylxanthin như theophylin hoặc aminophylin và tổ hợp metylxanthin/corticosteroit như theophylin/budesonit, theophylin/fluticason propionat, theophylin/xiclesonit, theophylin/mometason furoat và theophylin/beclometason dipropionat; (26) chất chủ vận A2a như các chất được mô tả trong EP1052264 và EP1241176; (27) chất đối kháng CXCR2 hoặc IL-8 như AZD-5069, AZD-4721, danirixin; (28) chất điều biến truyền tín hiệu IL-R như kineret và ACZ 885; (29) chất đối kháng MCP-1 như ABN-912; (30) chất ức chế p38 MAPK như BCT197, JNJ49095397, losmapimod hoặc PH-797804; (31) chất chủ vận của thụ thể TLR7 như AZD 8848; (32) chất ức chế PI3-kinaza như RV1729 hoặc GSK2269557.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất bổ sung, ví dụ, chất chống siêu tăng sinh, chống ung thư, kìm tế bào, gây độc tế bào, chống viêm hoặc hóa chất trị liệu, như các chất được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2010/0048557, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A),

(0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp phóng xạ hoặc phẫu thuật, như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Vật phẩm

Phương án khác nữa bao gồm vật phẩm (ví dụ, bộ kit) để điều trị bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với sự ức chế Janus kinaza, như JAK1 kinaza. Bộ kit này có thể bao gồm:

(a) dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468; và

(b) hướng dẫn sử dụng.

Theo phương án khác nữa, bộ kit này còn bao gồm:

(c) dược phẩm thứ hai, như dược phẩm chứa chất dùng để điều trị bệnh như được mô tả ở trên, như chất dùng để điều trị rối loạn viêm, hoặc hóa chất trị liệu.

Theo một phương án, các hướng dẫn sử dụng mô tả việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng dược phẩm thứ nhất và thứ hai theo cách đồng thời, tuần tự hoặc riêng rẽ.

Theo một phương án, dược phẩm thứ nhất và thứ hai có trong các Vật phẩm riêng rẽ. Theo phương án khác nữa, dược phẩm thứ nhất và thứ hai có trong cùng một Vật phẩm.

Vật phẩm để sử dụng bao gồm, ví dụ, chai, lọ, xi lanh, bao bì xốp, v.v.. Các vật phẩm này có thể được làm từ các vật liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa. Vật phẩm này bao gồm hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), hoặc (X), hoặc hợp chất của Bảng 1 hoặc của các ví dụ 1-468, hoặc chế phẩm của chúng, hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh lý và có thể có cổng vào vô trùng (ví dụ, Vật phẩm có thể là túi dung dịch dùng trong tĩnh mạch hoặc lọ có nắp để kim tiêm dưới da đâm xuyên qua được). Nhãn dán hoặc tờ rời trong bao gói chỉ ra rằng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý được chọn, như bệnh hen hoặc bệnh ung thư. Theo một phương án, nhãn dán hoặc tờ rời trong bao gói chỉ ra rằng hợp chất hoặc chế phẩm có thể được

sử dụng để điều trị rối loạn. Ngoài ra, nhãn dán hoặc tờ rời trong bao gói có thể chỉ ra rằng bệnh nhân cần được điều trị là bệnh nhân có rối loạn được đặc trưng bởi hoạt tính Janus kinaza quá mức hoặc không bình thường, như hoạt tính JAK1 quá mức hoặc không bình thường. Nhãn dán hoặc tờ rời trong bao gói cũng có thể chỉ ra rằng hợp chất hoặc chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn khác.

Theo cách khác, hoặc ngoài ra, bộ kit còn có thể bao gồm Vật phẩm thứ hai (hoặc thứ ba) chứa dung dịch đệm dược dụng, như nước kìm khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối được đệm phosphat, dung dịch Ringer hoặc dung dịch dextroza. Vật phẩm còn có thể bao gồm các vật liệu khác mong muốn theo quan điểm thương mại hóa và quan điểm của người sử dụng, bao gồm các chất đệm, chất pha loãng, chất độn, kim, và xi lanh khác.

Để minh họa sáng chế, các ví dụ sau được bao gồm. Tuy nhiên, cũng hiểu được rằng các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế và chỉ nhằm gợi ý phương pháp thực hiện sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các phản ứng hóa học được mô tả có thể dễ dàng được chấp nhận để điều chế các hợp chất khác theo sáng chế, và các phương pháp thay thế để điều chế các hợp chất này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, quy trình tổng hợp các hợp chất không được lấy làm ví dụ theo sáng chế có thể được thực hiện thành công bằng các cải biến rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách bảo vệ một cách thích hợp các nhóm xen vào, bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này khác với các chất được mô tả, hoặc bằng cách tạo ra các cải biến thông thường của các điều kiện phản ứng. Theo cách khác, các phản ứng khác được bộc lộ ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ được nhận biết là có khả năng áp dụng vào việc điều chế các hợp chất khác theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù sáng chế được minh họa chi tiết ở một mức độ nhất định, nhưng cần hiểu rằng bản mô tả được đưa ra chỉ bằng ví dụ, và các cách kết hợp và bố trí và các phần khác nhau đều có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ

và không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế, như được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết thử nghiệm tổng quát:

Tất cả các dung môi và chất phản ứng bán trên thị trường được sử dụng nguyên dạng trừ khi có quy định khác. Khi các sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên silic oxit, quá trình tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng cột thủy tinh được đóng gói bằng tay bằng silic oxit gel (Kieselgel 60, 220-440 mắt lưới, 35-75 μm) hoặc hộp chứa Isolute® SPE Si II. 'Hộp chứa Isolute SPE Si' dùng để chỉ cột polypropylen được đóng gói từ trước chứa silic oxit được hoạt hóa không được liên kết với các hạt bất thường có kích cỡ trung bình bằng 50μm và độ xốp trên danh nghĩa 60Å. Khi hộp chứa Isolute® SCX-2 được sử dụng, 'hộp chứa Isolute® SCX-2' dùng để chỉ cột polypropylen được đóng gói từ trước chứa chất hấp thụ trao đổi cation mạnh silic tạo chức axit propylsulphonic không được en-cáp.

Điều kiện HPLC điều chế

Hệ HPLC 1: cột pha đảo C18 (cột 250 × 21,2 mm Gemini có cỡ hạt 5μm), được rửa giải bằng gradien của A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1% với tốc độ dòngthường bằng 20 mL/phút và gradien gia tăng trong B. Dò UV ở 254nm. Hợp chất thu được dưới dạng muối format khi được xác định.

Hệ HPLC 2: Cột pha đảo Phenylhexyl (cột 250 × 21,2 mm Gemini có cỡ hạt 5μm), được rửa giải bằng gradien của A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1% có tốc độ dòng thường là 20 mL/phút và gradien của 1%/phút gia tăng trong B. Dò UV ở 254nm. Các hợp chất thu được dưới dạng muối format khi được xác định.

Hệ HPLC 3: Cột pha đảo C18 bịt một đầu (cột 250 × 21,2 mm Gemini có cỡ hạt 5μm), được rửa giải bằng gradien của A: nước + amoniac 0,1%; B: axetonitril + amoniac 0,1% có tốc độ dòng thường là 20 mL/phút và gradien gia tăng trong B. Dò UV ở 254nm. Các hợp chất thu được dưới dạng bazơ tự do.

Phương pháp phân tích NMR

Phổ ^{1}H NMR được ghi ở nhiệt độ môi trường bằng cách sử dụng một trong các thiết bị sau:

i. quang phổ kế Varian Unity Inova (400 MHz) có đầu dò 400 4NUC 5mm.

ii. quang phổ kế Bruker Avance DRX400 (400 MHz) có đầu dò PABBO 5mm.

iii. quang phổ kế Varian Unity Inova (400 MHz) có đầu dò cộng hưởng ba thành phần dò nghịch đảo 5mm.

iv. quang phổ kế Bruker Avance DRX (400 MHz) có đầu dò TXI cộng hưởng ba thành phần dò nghịch đảo 5mm.

Các dịch chuyển hóa học được biểu hiện theo phần triệu so với tetrametylsilan.

Phương pháp phân tích LC-MS

Thông tin LC-MS được nêu trong Bảng 2.

Phương pháp LC-MS 1: Waters Platform LC có cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna cỡ hạt 3µm), được rửa giải bằng A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1%. Gradien:

Gradien – Thời gian dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Dò - MS, ELS, UV (tách 100µl vào MS có bộ dò UV nội tuyếncùng tuyến)

Phương pháp ion hóa MS - phun điện tử (ion dương và ion âm)

Phương pháp LC-MS 2: Waters Micromass ZMD có cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna cỡ hạt 3µm), được rửa giải bằng A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1%. Gradien:

Gradien – Thời gian dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Dò - MS, ELS, UV (tách 100µl vào MS có bộ dò UV nội tuyến)

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương và ion âm)

Phương pháp LC-MS 3: quang phổ kế tứ cực II bệ VG với cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1%. Gradien:

Gradien – Thời gian dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Dò - MS, ELS, UV (200µl/phút chia thành nguồn ESI với bộ dò HP1050 DAD nội tuyến)

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương và ion âm)

Phương pháp LC-MS 4: Finnigan AQA với cột pha đảo C18 (30 × 4,6mm Phenomenex Luna cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1%. Gradien:

Gradien – Thời gian dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	2,0	95	5

0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Dò - MS, ELS, UV

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 5: máy đo phổ khối tứ cực Waters Micromass ZQ2000 với cột pha đảo C18 (100 × 2,1mm Acquity BEH C18 1,7µ, Acquity BEH Shield RP18 1,7µ, hoặc Acquity HSST3 1,8 µ được duy trì ở nhiệt độ 40°C, rửa giải bằng A: nước + axit formic 0,1%; B: axetonitril + axit formic 0,1%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Dò - MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 6: Waters Acquity UPLC với cột pha đảo C18 (100 x 2,1mm Acquity BEH C18, cỡ hạt 1,7µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit formic 0,1%; dung môi B: axetonitril + axit formic 0,1% ở nhiệt độ 40°C. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B

0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
8,00	0,4	95	5

Dò - UV (220 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 7: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (30 x 2,1mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	90	10
0,90	1,2	20	80
1,5	1,2	20	80
2,0	1,2	90	10

Dò - UV (220 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 8: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (30 x 2,1mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy	%A	%B

	mL/phút		
0,00	1,2	90	10
1,35	1,2	20	80
2,25	1,2	20	80
2,75	1,2	90	10

Dò - UV (220 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 9: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (30 x 2,1mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	100	0
0,90	1,2	40	60
1,5	1,2	40	60
2,0	1,2	100	0

Dò - UV (220 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 10: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (30 x 2,1mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy	%A	%B

	mL/phút		
0,00	0,8	100	0
6,0	0,8	40	60
6,5	0,8	40	60
7,0	0,8	100	0

Dò - UV (220 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 11: Agilent 1200 HPLC với cột Xtimate C18 (3um, 30 × 2,1mm), rửa giải bằng A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%.

Gradien – Thời gian dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	90	10
0,90	1,2	20	80
1,50	1,2	90	10
2,00	1,2	90	10

Dò - MS, UV (Bộ dò PDA)

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 12: Agilent 1200 HPLC với cột Xtimate C18 (3um, 30 × 2,1mm), rửa giải bằng A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%.

Gradien – Thời gian dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	100	0
0,90	1,2	40	60
1,50	1,2	100	0

2,00	1,2	100	0

Dò - MS, UV (Bộ dò PDA)

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 13: Agilent 1200 HPLC với cột Xtimate C18 (3um, 30 × 2,1mm), rửa giải bằng A: nước + axit trifloaxetic 0,038%; B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,02%.

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,00	0,8	100	0
1,35	0,8	40	60
2,25	0,8	100	0
3,00	0,8	100	0

Dò - MS, UV (Bộ dò PDA)

Phương pháp ion hóa MS - Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 14: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 2,0mm Shim-pack XR-ODS, cỡ hạt 1,6µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,01	0,7	90	10
2,20	0,7	0	100
3,20	0,7	0	100
3,30	0,7	90	10

Dò - UV (254 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 15: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm Shim-pack XR-ODS, cỡ hạt 1,6µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,01	1,0	95	5
3,00	1,0	20	80
3,80	1,0	20	80
3,90	1,0	95	5

Dò - UV (254 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 16: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm Shim-pack XR-ODS, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,01	1,0	95	5
4,20	1,0	25	75
5,20	1,0	25	75
5,30	1,0	95	5

Dò - UV (254 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 17: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm Shim-pack XR-ODS, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,01	1,0	95	5
2,20	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Dò - UV (254 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 18: cột SHIMADZU LCMS-2020 HPLC (150 x 4,6mm Venusil XBP Silic oxit, cỡ hạt 5,0µm), rửa giải bằng dung môi A: Hexan; dung môi B:Etanol.

Gradien – Thời gian	dòng chảy mL/phút	%A	%B
0,01	1,0	80	20
6,00	1,0	0	100
12,0	1,0	0	100

Dò - UV (254 nm)

Phương pháp ion hóa MS - ESI^+

Phương pháp LC-MS 19: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,10	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 20: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 21: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 22: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit formic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit formic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
1,20	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,30	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 23: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit formic 0,1%; dung môi B: axetonitril + axit formic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,10	1,0	0	100
3,20	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 24: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3mm Xtimate TM-C18, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + amoni hydroxit 0,04%; dung môi B: axetonitril. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	95	5
1,20	1,2	0	100
2,20	1,2	0	100
2,30	1,2	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 25: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (30 x 2,1mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 3µm), rửa giải bằng dung môi A: nước + axit trifloaxetic 0,05%; dung môi B: axetonitril + axit trifloaxetic 0,05%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
1,10	1,0	0	100
1,60	1,0	0	100
1,70	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 26: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,6µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/axit formic 0,1%; dung môi B: Axetonitril /axit formic 0,1%. Gradien:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,5	90	10
2,00	1,5	0	100
2,70	1,5	0	100
2,8	1,5	90	10

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 27: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 2,1mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,7µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/axit formic 0,05%; dung môi B: Axetonitril /axit formic 0,1%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	5	95
2,70	1,0	5	95
2,8	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 28: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm Xtimate TM -C18, cỡ hạt 2,5µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/NH_4HCO_3 5mM; dung môi B: Axetonitril:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,5	90	10
2,10	1,5	5	95
2,70	1,5	5	95
3,0	1,5	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 29: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm, Shim-pack XR-ODS, cỡ hạt 2,5µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/TFA_3 0,05%; dung môi B: Axetonitril/TFA 0,05%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,20	1,0	5	95
3,20	1,0	5	95
3,30	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 30: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 2,1mm, Shiseido CAPCELL CORE C18, cỡ hạt 2,7µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/TFA_3 0,05%; dung môi B: Axetonitril/TFA 0,05%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,0	1,0	5	95
2,75	1,0	5	95
2,80	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 31: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 2,1mm, Waters BEH C18, cỡ hạt 1,7µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/TFA_3 0,1%; dung môi B: Axetonitril/TFA 0,1%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	0,7	90	10
3,50	0,7	5	95
4,60	0,7	5	95
4,70	0,7	90	10

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 32: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm, Gemini-NX 3□ C18 110A, cỡ hạt 3,0µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/6,5mM NH_4HCO_3 độ pH = 10; dung môi B: Axetonitril

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	95	5
0,50	1,2	95	5
2,20	1,2	5	95
3,00	1,2	5	95
3,20	1,2	90	10

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 33: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 2,1mm, Waters BEH C18, cỡ hạt 1,7µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/TFA_3 0,05%; dung môi B: Axetonitril/TFA 0,05%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	0,7	95	5
2,00	0,7	5	95
2,60	0,7	5	95
2,70	0,7	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 34: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 2,1mm, Waters BEH C18, cỡ hạt 1,7µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/TFA_3 0,05%; dung môi B: Axetonitril/TFA 0,05%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	0,7	95	5
4,00	0,7	20	80
5,00	0,7	20	80
5,20	0,7	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 35: SHIMADZU LCMS-2020 cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm, Shim-pack XR-ODS, cỡ hạt 2,2µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/TFA_3 0,05%; dung môi B: Axetonitril/TFA 0,05%:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,0	95	5
3,20	1,0	40	60
3,80	1,0	0	100
4,70	1,0	0	100
4,80	1,0	95	5

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC-MS 36: SHIMADZU 20A HPLC với cột pha đảo C18 (50 x 3,0mm, Gemini-NX 3µ C18 110A, cỡ hạt 3,0µm), rửa giải bằng dung môi A: Nước/5mM NH_4HCO_3; dung môi B: Axetonitril:

Gradien – Thời gian	tốc độ dòng mL/phút	%A	%B
0,00	1,2	90	10
4,00	1,2	40	60
5,20	1,2	40	60
5,30	1,2	90	10

Dò - UV (220 và 254 nm)

Phương pháp ion hóa MS – Phun điện tử (ion dương)

Phương pháp LC/MS 37: phương pháp LCMS Agilent trong 10 phút:

Các thử nghiệm được thực hiện trên Agilent 1100 HPLC được kết hợp với máy đo phổ khối Agilent MSD bằng cách sử dụng ESI làm nguồn ion hóa. Tách LC sử dụng cột Phenomenex XB-C18, 1,7um, 50 × 2,1mm với tốc độ dòng bằng 0,4 ml/phút. Dung môi A là nước với FA 0,1% và dung môi B là axetonitril với FA 0,1%. Gradien bao gồm 2 - 98% dung môi B trong 7 phút và giữ 97% B trong 1,5 phút sau đó cân bằng trong 1,5 phút. Nhiệt độ cột LC là 40^{0}C. Mức độ hấp thụ UV được thu thập ở 220nm và 254nm và phổ khối quét đầy đủ được áp dụng vào tất cả các thử nghiệm.

Phương pháp LC/MS 38: phương pháp LCMS Waters trong thời gian 10 phút:

Các thử nghiệm được thực hiện trên Waters Acquity UPLC với máy đo phổ khối Waters LCT Premier XE sử dụng ESI làm nguồn ion hóa. Tách LC sử dụng cột Acquity UPLC BEH C18, 1,7um, 2,1×50mm và tốc độ dòng 0,6 ml/phút. Dung môi A là nước với TFA 0,05% và dung môi B là axetonitril với TFA 0,05%. Gradien gồm 2 - 98% dung môi B trong 7 phút và giữ 98% B trong 1,5 phút sau đó cân bằng trong 1,5 phút. Nhiệt độ cột LC là 40^{0}C. Mức độ hấp thụ UV được thu thập ở 220nm và 254nm và phổ khối quét đầy đủ được áp dụng vào tất cả các thử nghiệm.

Phương pháp LC/MS 39: phương pháp LCMS Shimadzu trong thời gian 5 phút:

Các thử nghiệm được thực hiện trên Shimadzu LC với bơm dung môi LC-30AD, bộ dò UV SPD-M30A và 2020 MS sử dụng cả ESI và APCI làm nguồn ion hóa. Tách LC sử dụng cột Waters UPLC BEH C18, 1,7mm, 2,1×50mm và tốc độ dòng 0,7 ml/phút. Dung môi A là nước với FA 0,1% và dung môi B là axetonitril với FA 0,1%. Gradien gồm 2 - 98% dung môi B trong 4,5 phút và giữ 98% B trong 0,5 phút sau đó cân bằng trong 0,5 phút. Nhiệt độ cột LC là 40^{0}C. Mức độ hấp thụ UV được thu thập ở 254nm và phổ khối quét đầy đủ được áp dụng vào tất cả các thử nghiệm.

Các điều kiện tinh chế tự động được định hướng bởi khối điều chế

Phương pháp MDAP 1: hệ tinh chế vô tận Agilent 1260. Agilent 6100 chuỗi LC/MS một tứ cực. XSEELECT CSH Prep C18 5µm OBD, 30X150mm, RT. Rửa giải

bằng dung môi A: dung dịch xit formic 0,1%; dung môi B: axit formic 0,1% trong axetonitril 60ml/phút. 10%-95%, 22 phút, có tâm quanh gradien tập trung cụ thể. Phun dung dịch 20-60mg/ml trong DMSO (+ tùy ý axit formic và nước)

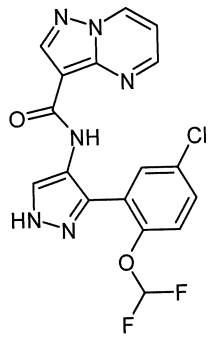
Phương pháp MDAP 2: hệ tinh chế vô tận Agilent 1260. Agilent 6100 chuỗi LC/MS một tứ cực. XBridge Prep C18 5µm OBD, 30X150mm, RT. Rửa giải bằng dung môi A: dung dịch amoniac 0,1%; dung môi B: amoniac 0,1% trong axetonitril 60ml/phút. 10%-95%, 22 phút, có tâm quanh gradien tập trung cụ thể. Phun dung dịch 20-60mg/ml trong DMSO (+ tùy ý axit formic và nước)

Các chữ viết tắt

CH_3OD	Metanol được đơteri hóa
$CDCl_3$	Clorofom được đơteri hóa
DCM	Diclometan
DIPEA	Diisopropyletylamin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DMSO-*d6*	Dimetylsulfoxit được đơteri hóa
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
HOAc	Axit axetic
g	Gam
HATU	(O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat)
HCl	Axit clohydric
IMS	Rượu metyl hóa công nghiệp

L	Lit
MDAP	Tinh chế tự động được định hướng bởi khối lượng
MeOH	Metanol
mg	Miligam
mL	Mililit
SCX-2	Trao đổi cation mạnh
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Axit trifloaxetic

Ví dụ A



Axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic [3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit

Bổ sung natri clodifloaxetat (8,42g, 55,2mmol), xesi carbonat (10,97g, 33,67mmol) và nước (2,5mL) vào dung dịch chứa 2-bromo-4-clophenol (4,98g, 24,0mmol) trong DMF (25mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat và nước, rửa phần hữu cơ bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong heptan để thu được 2-bromo-4-clo-1-(diflometoxy)benzen dưới dạng dầu trong không màu (2,98g, 48%). LCMS (ESI) không có tín hiệu m/z; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □: (phần triệu) 7,90 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (t, 1H).

Bổ sung 2-bromo-4-clo-1-diflometoxybenzen (64,0g, 248mmol), paladi (II) axetat (2,15g, 9,6mmol), di-(adamantyl)-n-butylphosphin (5,0g, 13,4mmol), kali carbonat (79,2g, 573mmol) và trimetylaxit axetic (5,27g, 51,6mmol) vào dung dịch chứa 4-nitro-1-(2-trimetylsilanyletoxymetyl)-1H-pyrazol (quy trình điều chế được mô tả trong WO2011003065) (46,5g, 191mmol) trong DMA (350mL). Khử khí hỗn hợp bằng nitơ trong 10 phút sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi. Tinh chế vật liệu thô thu được bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng 0-10% EtOAc trong xyclohexan để tạo ra 5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-nitro-1-(2-trimetylsilanyletoxymetyl)-1H-pyrazol (62,4g, 78%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: (phần triệu) 8,24 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, 2H), 6,39 (t, 1H), 5,29 - 5,30 (m, 2H), 3,63 - 3,64 (m, 2H), 0,90 (s, 9H).

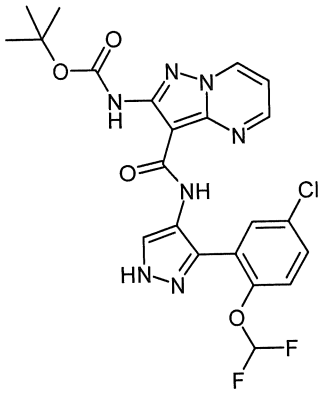
Bổ sung nước (200mL), amoni clorua (32g, 590mmol) và bột sắt (41g, 740mmol) vào dung dịch chứa 5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-nitro-1-(2-trimetylsilanyletoxymetyl)-1H-pyrazol (62g, 148mmol) trong etanol (600mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất rắn còn lại bằng cách lọc qua Celite®. Làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Rửa các chất chiết hữu cơ đã kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi để tạo ra dầu tối màu. Tinh chế dầu này bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng 0-25% EtOAc trong DCM. Gom các phần thích hợp và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra 5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-ylamin dưới dạng dầu màu nâu (30,8g, 54%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: (phần triệu) 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,37 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 0,88 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H).

Dung dịch chứa 5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-ylamin (60,0g, 154mmol) trong THF (100mL) được bổ sung từng giọt trong 30 phút vào hỗn hợp được làm lạnh bằng đá/nước của pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl clorua (27,8g, 153mmol), và DIPEA (49,5g,

383mmol) trong THF (300mL). Khi bước bổ sung kết thúc, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi và pha loãng phần cặn bằng 0,5N dung dịch HCl và chiết bằng etyl axetat. Cho chất chiết hữu cơ đã kết hợp đi qua Celite® để loại bỏ chất rắn còn lại và rửa dịch lọc bằng dung dịch K_2CO_3 1M, nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu đỏ. Nghiền nhỏ chất rắn với dietyl ete 10% trong xyclohexan. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng 1:1 dietyl ete trong xyclohexan và để khô trong không khí để tạo ra axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic [5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-(2-trimetylsilanyletoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit dưới dạng chất rắn màu trắng đục (59,2g, 73%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (phần triệu) 9,61 (s, 1H), 8,77-8,78 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 5,39-5,41 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 0,87-0,89 (m, 2H), 0,09 (s, 9H).

Xử lý huyền phù chứa [5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-(2-trimetylsilanyletoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (59,0g, 110mmol) trong metanol (420mL) bằng 6N HCl (80mL) và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Làm bay hơi dung môi và nghiền nhỏ phần cặn với nước. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và để khô trong không khí. Nghiền nhỏ chất rắn với axetonitril với thể tích nhỏ, gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô ở nhiệt độ 60°C trong môi trường chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (42,9g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (phần triệu) 9,71 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H), 8,68 - 8,69 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H).

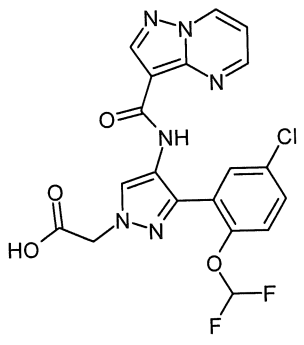
Ví dụ B



tert-Butyl (3-((3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)carbamat

Bổ sung DIPEA (3,9g, 0,03 mol), HATU (3,8g, 0,01mol) và 5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-ylamin (2,6g, 0,01mmol) vào dung dịch chứa axit 2-tert-butoxycarbonylamino- pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (2,78g, 0,01mol) trong DMF (40mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và gom chất kết tủa để tạo ra hợp chất đích dưới dạng chất rắn (4g, 77%). LCMS (Phương pháp 7) $[M+Na]^+$ = 541,9, R_T = 1,20 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: (phần triệu) 13,13 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 9,2 (dd, 1H, J = 7,2, 1,6 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 2), 8,27 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,23 - 7,04 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ C

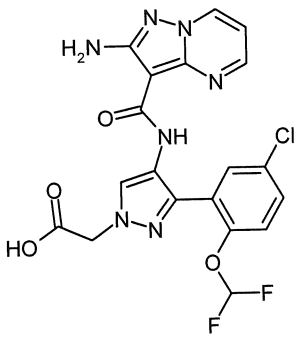


Axit {3-(5-Clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic

Xử lý dung dịch chứa axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic [3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit (42,0g, 104mmol) trong DMF (400mL) bằng xesi carbonat (37,2g, 114mmol) và tert-butyl-bromoaxetat (22,3g, 114mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Rửa chất chiết hữu cơ đã kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu da cam. Nghiền nhỏ chất rắn thu được bằng dietyl ete sau đó tái kết tinh từ axeton để tạo ra chất rắn màu trắng (33,2g, 62%). Kết hợp các dịch cái và làm bay hơi để tạo ra dầu màu da cam. Tinh chế dầu còn lại bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng 0-50% EtOAc trong DCM. Kết hợp các phần thích hợp và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng (12,3g, 23%). Thu được hỗn hợp tert-butyl este của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl} axetic (45,2g, 85%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 519,1, R_T = 3,72 phút. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: (phần triệu) 9,86 (s, 1H), 8,75 - 8,76 (m, 2H), 8,56 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bổ sung TFA (100mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl} axetic (45,0g, 86,7mmol) trong diclometan (350mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi và nghiền nhỏ phần cặn thu được với dietyl ete. Gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và để khô trong không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (40,0g, 99%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 463,1, R_T = 2,89 phút. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: (phần triệu) 9,86 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ D



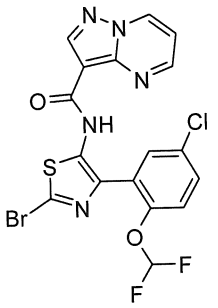
Axit [4-[(2-Amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)-amino]-3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-axetic

Xử lý dung dịch chứa tert-butyl (3-((3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)carbamat (1,0g, 1,92mmol) trong DMF (10mL) bằng xesi carbonat (0,69g, 2,12mmol) và tert-butyl-bromoaxetat (0,43g, 2,12mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng 0-70% EtOAc trong xyclohexan. Kết hợp các phần thích hợp và làm bay hơi để tạo ra tert-butyl este của axit [4-[(2-tert-butoxycarbonylamino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)-amino]-3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-axetic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,91g, 74%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 633,9, R_T = 4,46 phút. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: (phần triệu) 9,78 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H, J = 1,8, 6,8 Hz), 8,47 (dd, 1H, J = 1,8, 4,3 Hz), 8,34 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (dd, 1H, J = 4,4, 6,9 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 4,85 (s, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

Bổ sung TFA (15mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [4-[(2-tert-butoxycarbonylamino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)-amino]-3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-pyrazol-1-yl]-axetic (0,91g, 1,43mmol) trong diclometan (7mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Làm bay hơi dung môi và chưng cất đồng sôi phần cặn thu được bằng dichlrometan/metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,66g, 97%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 477,8, R_T = 2,95 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: (phần triệu) 13,15 (br s,

1H), 9,56 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, J = 1,5, 6,8 Hz), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 4,5, 6,8 Hz), 6,58 (br s, 2H), 5,05 (s, 2H).

Ví dụ E



Axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic [2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit

Bổ sung từng phần natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 2,17g, 54,2mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-etanon (10,0g, 54,2mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp trong 10 phút trước khi bổ sung dietyl carbonat (7,68g, 65,0mmol) và sau đó khuấy trong 1 giờ nữa. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Bổ sung dietyl ete vào, rửa các chất hữu cơ bằng nước và nước muối, sau đó làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel (50 đến 100% diclometan trong xyclohexan) để thu được 3,41g etyl 3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanoat. LCMS (phương pháp 1) $[M+H]^+$ = 257,2, R_T = 3,55 phút. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (phần triệu) 7,59 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

Bổ sung bromin (0,70mL, 13,6mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanoat (3,39g, 13,2mmol) trong dioxan (25mL) và khuấy trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá, chiết bằng etyl axetat, rửa các chất hữu cơ bằng nước và nước muối và làm bay hơi đến khô để tạo ra etyl 2-bromo-3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanoat. LCMS (phương pháp 1) $[M+H]^+$ = 337,2, R_T = 3,84 phút.

Gia nhiệt hỗn hợp của etyl 2-bromo-3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanoat (giả sử là 13,2mmol) và thioure (1,01g, 13,3mmol) trong etanol (25mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ chất rắn thu được bằng cách lọc và làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Bổ sung DCM vào phần còn lại, rửa các chất hữu cơ bằng natri hydro carbonat (dung dịch bão hòa), nước và nước muối, và làm bay hơi đến khô. Nghiền nhỏ phần cặn (DCM) để tạo ra etyl 2-amino-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-carboxylat (1,30g, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (phương pháp 1) $[M+H]^+$ = 313,2, R_T = 3,15 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (phần triệu) 7,77 (s, br, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,04 (t, 3H).

Khử khí đồng bromua (1,07g, 4,79mmol) trong axetonitril (20mL) bằng nitơ và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trước khi bổ sung tert-butyl nitrit (0,80mL, 6,00mmol), sau đó bổ sung huyền phù chứa etyl 2-amino-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-carboxylat (1,25g, 3,99mmol) trong axetonitril (20mL) vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, bổ sung etyl axetat vào, rửa các chất hữu cơ bằng natri hydro carbonat (dung dịch bão hòa) và nước muối, sau đó làm bay hơi đến khô để tạo ra etyl 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-carboxylat (1,40g, 93%). LCMS (phương pháp 1) $[M+H]^+$ = 378,1, R_T = 4,26 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (phần triệu) 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Khuấy hỗn hợp của etyl 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-carboxylat (1,40g, 3,72mmol), kali hydroxit (278 mg) trong THF (40mL) và nước (10mL) trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường. Xử lý hỗn hợp bằng dung dịch HCl 1M (khoảng 8mL, 2 đương lượng), bổ sung DCM vào, và tách các chất hữu cơ và làm bay hơi đến khô để tạo ra axit 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5- carboxylic (1,23g, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (phương pháp 2) $[M+H]^+$ = 350,1, R_T = 3,28 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (phần triệu) 7,47 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,73 (s, 3H).

Khuấy axit 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-carboxylic (1,22g, 3,50mmol), diphenylphosphoryl azit (963mg, 3,50mmol) và trietylamin (354mg, 3,50mmol) trong tert-butanol (30mL) ở nhiệt độ 85°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat và nước, tách các chất hữu cơ sau đó rửa bằng nước muối, và làm bay hơi đến khô. Tinh chế các phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel (50 đến 100% diclometan trong xyclohexan) để thu được tert-butyl 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-ylcarbamat (970mg, 66%). LCMS (phương pháp 1) $[M+H-^tBu]^+$ = 364,8, R_T = 4,61 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (phần triệu) 7,43 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Bổ sung TFA (4,0mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-ylcarbamat (360mg, 0,86mmol) trong DCM (10mL) và nước (3 giọt). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm bay hơi đến khô. Đưa phần cặn vào DCM và rửa bằng natri hydro carbonat (dung dịch bão hòa), nước và nước muối, và cô trong chân không để tạo ra 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-amin dưới dạng phần cặn màu da cam. LCMS (phương pháp 1) $[M+H]^+$ = 321,3, R_T = 3,63 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (phần triệu) 7,36 (d, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

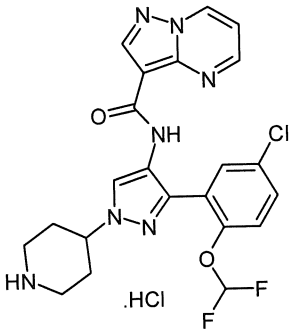
Bằng cách sử dụng 2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-amin và pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl clorua, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo các quy trình tổng hợp được mô tả cho [3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic đồng thời tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silic oxit gel (0 đến 40% etyl axetat trong DCM) để tạo ra N-(2-bromo-4-(5-clo-2-metoxyphenyl)thiazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit. LCMS (phương pháp 1) $[M+H]^+$ = 465,8, R_T = 4,01 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,68 (s, br, 1H), 9,41 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

Dung dịch chứa [2-bromo-4-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (4,3g, 9,3mmol) trong DCM (90mL) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí N_2 được bổ sung từng giọt boron tribromua (1M

trong DCM, 45mL, 45mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó để từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ nữa. Rót cẩn thận hỗn hợp lên trên dung dịch trong nước chứa natri hydro carbonat, khuấy trong 15 phút, lọc và gom chất rắn và làm khô để tạo ra [2-bromo-4-(5-clo-2-hydroxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu be (6g, >100%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 450,1, R_T = 3,71 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 15,96 (s, 1H), 9,18 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,70 (dd, 1H, J = 1,8, 4,0 Hz), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 4,0, 7,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,8, 8,6 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

Dung dịch chứa [2-bromo-4-(5-clo-2-hydroxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (1,1g, 2,4mmol) trong DMF (20mL) và nước (2mL) được bổ sung xesi carbonat (1,1g, 3,4mmol) và sau đó là natri clodifloaxetat (839mg, 5,5mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trước khi bổ sung thêm xesi carbonat (2,2g, 6,8mmol) và natri clodifloaxetat (1,7g, 11mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước và tách các pha. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Chiết lớp nước đã kết hợp bằng etyl axetat một lần và làm khô lớp hữu cơ đã kết hợp (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh trên silic oxit rửa giải bằng 50% etyl axetat trong xyclohexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (710mg, 59%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 500,1, R_T = 3,97 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,84 (s, 1H), 9,42 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 73,1 Hz).

Ví dụ 1



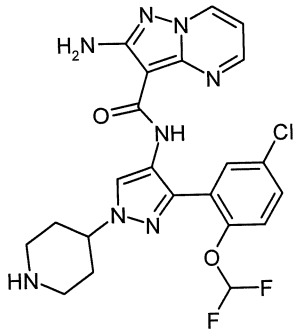
Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic [3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]amit của axit hydroclorua

[3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (200 mg, 0,49 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL), este tert-butyl của axit 4-(toluen-4-sulfonyloxy)piperidin-1-carboxylic (263 mg, 0,74 mmol) và xesi carbonat (240 mg, 0,74 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM (x3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bốc hơi. Dầu màu vàng tạo ra được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng 0-MeOH trong DCM 2%. Các phần chiết thích hợp được thu gom và được bốc hơi để tạo ra este tert-butyl của axit 4-{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylic dầu màu vàng. Sản phẩm thô được lấy cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 4) $[M+Na]^+ = 610,0$; $R_T = 4,30$ phút.

Este tert-butyl của axit 4-{3-(5-Clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylic (600 mg, 0,97 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL) và TFA (3 mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được bốc hơi và phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi tạo ra thủy tinh mà được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 3). Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra chất rắn màu trắng

nhạt. Chất rắn này được hòa tan trong MeOH và metanolic HCl 1,25M (1 mL) được bổ sung. Dung môi được bốc hơi, được đồng sôi ba lần với metanol và được nghiền mịn với etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (144 mg, 28%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 488,0, R_T = 2,93 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,98 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 1,7, 4,3 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 4H).

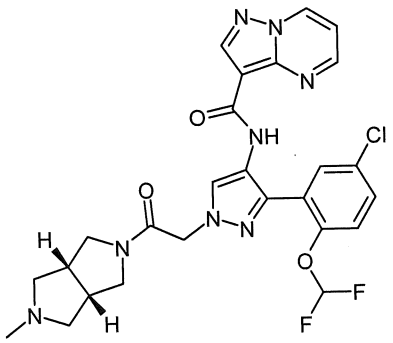
Ví dụ 2



[3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl (3-((3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) carbamat theo quy trình được nêu trong Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu hổ phách. LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 503,3, R_T = 2,32 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,55 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, J = 1,5, 6,8 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 1,5, 4,5 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 4,5, 6,7 Hz), 6,57 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,07 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H).

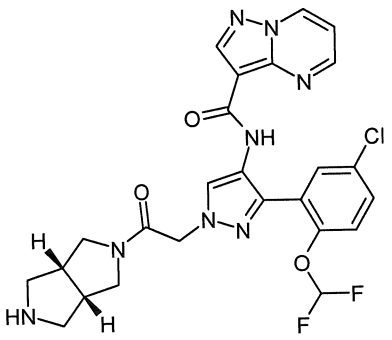
Ví dụ 3



{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)1-[2-(5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (20,0 g, 43,2 mmol) trong DMF (150 mL) được xử lý bằng DIPEA (6,7 g, 5,2 mmol), cis-2-metyloctahydropyrolo[3,4-c]pyrol (6,27 g, 49,7 mmol) và HATU (18,9 g, 49,7 mmol) và hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch trong nước K_2CO_3 0,5M và được chiết bằng etyl axetat (x2). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (x2) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và bốc hơi để tạo ra chất rắn. Chất rắn tạo ra được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng NH_3 2M/MeOH 0-10% trong DCM. Thu gom phân đoạn thích hợp, tiếp theo là bốc hơi tạo ra hợp chất ở đề mục là chất rắn dạng kem (17,1 g, 69%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 570,9, R_T = 2,82. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,70 (s, 1H), 9,30 (dd, 1H, J = 7,0, 1,6 Hz), 8,62 -8,63 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 7,0, 4,2 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 73,3 Hz), 5,07 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 10,8, 8,6 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 12,2, 8,8 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 10,8, 4,4 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 12,3, 4,5 Hz), 2,45 - 2,46 (m, 3H), 2,37 - 2,39 (m, 3H), 2,17 (s, 3H).

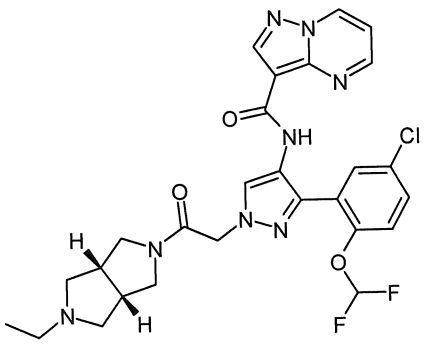
Ví dụ 4



{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (3,35 g, 7,25 mmol) được hòa tan trong DMF (30 mL) và HATU (2,85 g, 9,42 mmol) được bổ sung. este tert-butyl của axit cis-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-carboxylic (2,0 g, 9,42 mmol) và DIPEA (1,63 mL, 9,42 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Các chất dễ bay hơi được bốc hơi và phần cặn tạo ra được đồng sôi với toluen. Chất rắn được phân bố giữa hỗn hợp của nước và DCM và lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong DCM (10 mL) và TFA (10 mL) được bổ sung. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Dung môi được bốc hơi và sản phẩm này được kết tinh từ MeOH/Et_2O. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,7 g, 90%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 556,9, R_T = 2,83 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 9,38 - 9,22 (m, 2H), 8,69 (dd, 2H, J = 1,7, 4,2 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30 (dd, 2H, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 3H), 3,16 - 2,94 (m, 4H).

Ví dụ 5

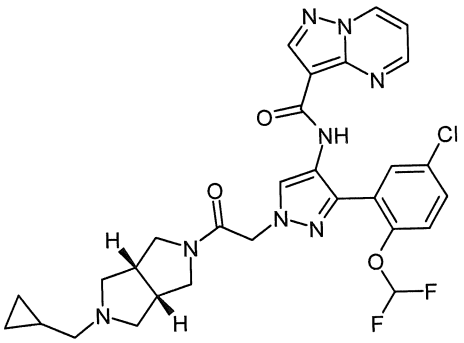


.HCl

{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(5etyl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic hydroclorua

Bổ sung kali carbonat (37 mg, 0,27 mmol) và bromoetan (20 □L, 0,27 mmol) vào dung dịch của {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (100 mg, 0,18 mmol) trong axetonitril (4 mL). Phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp vào hộp SCX-2. Rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 1) và các phân đoạn tinh khiết được kết hợp được cho qua hộp SCX-2. Rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M tạo ra bazơ tự do khi bốc hơi dung môi. Chất rắn này được hòa tan trong metanolic 1,25M HCl và sau đó các chất dễ bay hơi được bốc hơi. Muối HCl được kết tinh từ MeOH/Et_2O và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (32 mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 585,0, R_T = 2,88 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,44 (d, 1H, J = 35,0 Hz), 9,79 - 9,74 (m, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,3, 7,0 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,22 - 5,10 (m, 2H), 3,43 (s, 12H), 3,84 - 2,77 (m, 12H), 1,29 - 1,19 (m, 3H).

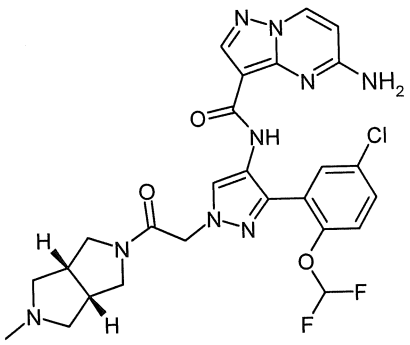
Ví dụ 6



{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(5-xyclopropylmetylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Bổ sung xyclopropancarbaldehyt (67 □L, 0,90 mmol) vào dung dịch của {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (100 mg, 0,18 mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (3 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, natri borohydrua (21 mg, 0,54 mmol) được bổ sung và phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. MeOH được bổ sung để dừng phản ứng và hỗn hợp này được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi tạo ra sản phâm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 1). Các phân đoạn tinh khiết được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi tạo ra hợp chất ở đề mục là bazơ tự do, bazơ này được kết tinh từ MeOH/Et_2O và thu dược dưới dạng chất rắn màu vàng (55 mg, 50%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 611,1, R_T = 3,02 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,94 - 10,88 (m, 1H), 9,57 - 9,55 (m, 1H), 8,95 - 8,92 (m, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,29 - 8,28 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,45 - 7,07 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 5,24 - 5,07 (m, 2H), 3,86 - 3,52 (m, 5H), 3,52 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,79 (m, 1H), 1,27 - 1,01 (m, 1H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H). (Các chất đồng phân atrop có mặt)

Ví dụ 7



{3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-((3aR,6aS)-5-metyl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit của axit 5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic hydroclorua

Hỗn hợp của 5-clo-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-carbonyl clorua (500 mg, 2,3 mmol) (được điều chế theo quy trình trong Journal of Medicinal Chemistry, 55(22), 10090-10107; 2012) và 5-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-ylamin (868 mg, 2,3 mmol) được tạo huyền phù trong trietylamin (0,35 mL, 2,5 mmol) và DCM (10 mL) và hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và lớp hữu cơ tạo ra được rửa bằng dung dịch natri hydro carbonat trong nước bão hòa, và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra dầu. Dầu tạo ra được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng MeOH trong DCM 0-2%. Thu gom phân đoạn thích hợp, tiếp theo là bốc hơi tạo ra [5-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 5-clo-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic là dầu màu nâu (1,19 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,43 (t, 1H, J = 72,8 Hz), 5,41 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,76 - 3,49 (m, 2H), 1,27 (s, 1H), 0,94 - 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

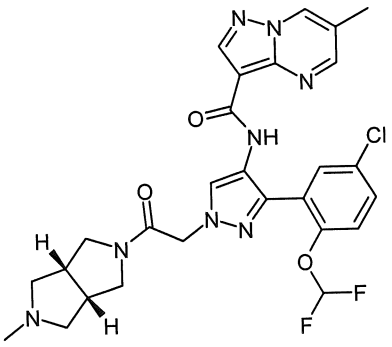
[5-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 5-clo-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (756 mg, 1,32 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và amoniac đặc chứa nước (10 mL) được bổ sung.

Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Dung môi được bốc hơi và phần cặn được làm đồng sôi với metanol (x2) để tạo ra [5-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (724 mg, 99%). LCMS (Phương pháp 4) $[M+H]^+ = 549,9$, $R_T = 4,11$ phút.

Huyền phù của [5-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (720 mg, 1,31 mmol) trong metanol (20 mL) được xử lý bằng HCl đặc chưa nước (3 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Dung môi được bốc hơi và phần cặn được làm đồng sôi với metanol (x3). Chất rắn tạo ra được nghiền mịn với etyl axetat, được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và dietyl ete và để khô trong không khí. Chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng NH_3 2M /MeOH 0-12% trong DCM. Thu gom phân đoạn thích hợp, tiếp theo là bốc hơi tạo ra [3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic là chất rắn màu nâu (378 mg, 69%). LCMS (Phương pháp 4) $[M+H]^+ = 419,9$, $R_T = 2,93$

[3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được nêu trong Ví dụ C và Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+ = 586,0$, $R_T = 2,58$ phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 7,1 Hz), 9,38 - 9,21 (m, 2H), 8,69 (dd, 1H, J = 1,7, 4,3 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 4,3, 6,9 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 73,3 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,93 - 3,67 (m, 3H), 3,65 - 3,32 (m, 6H), 3,19 - 2,94 (m, 4H).

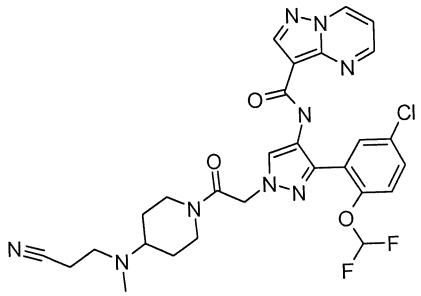
Ví dụ 8



{3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-((3aR,6aS)-5-metyl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit của axit 6-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 6-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic có bán trên thị trường theo quy trình được mô tả ở trên ví dụ B và Ví dụ 1 để tạo ra chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+ = 585,0$, $R_T = 3,03$ phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,74 - 10,49 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,21 (dd, 1H, J = 1,1, 2,0 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 73,3 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 5,13 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,94 - 2,88 (m, 10H), 2,82 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 63



[3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-(2-{4-[(2-xyano-etyl)-metyl-amino]-piperidin-1-yl}-2-oxo-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Dung dịch của [3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (32,0 g, 79,1 mmol) trong DMF (400 mL) được

xử lý bằng 2-clo-1-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-etanon (20,8 g, 94,9 mmol) và Cs_2CO_3 (51,5 g, 158,1 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Phản ứng này được pha loãng bằng nước (~1,6 L) và chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng nước, được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic là chất rắn màu be (33,3 g, 72%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 588,2, R_T = 3,02 phút. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (ppm) 9,85 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,71 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H, J = 1,8, 4,0 Hz), 8,42 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 6,48 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 4H), 3,74 (dd, 2H, J = 5,8, 5,8 Hz), 3,61 (dd, 2H, J = 5,8, 5,8 Hz), 1,74 - 1,64 (m, 4H).

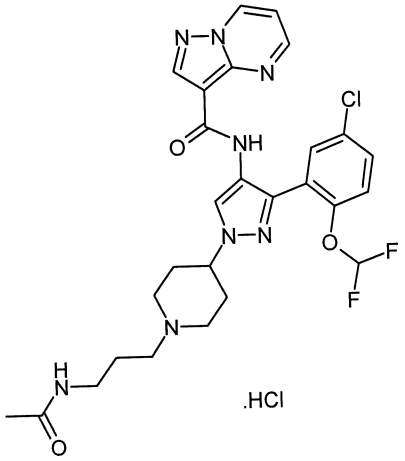
Huyền phù của {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (46,7 g, 79,5 mmol) trong dioxan (280 mL) được làm lạnh trong bể đá trước khi được xử lý bằng axit clohydric đặc (210 mL) ở tốc độ mà duy trì nhiệt độ bên trong dưới 22°C. Khi bổ sung xong, phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng này được làm lạnh trong bể đá, được pha loãng bằng etyl axetat và nước và độ pH của pha chứa nước được điều chỉnh đến ~8 bằng cách bổ sung từng phần Na_2CO_3 rắn. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (x4) và làm khô chất chiết hữu cơ được thu gom (Na_2CO_3) và làm bay hơi để tạo ra {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit.dioxan của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic là chất rắn màu be (48,8 g, 97%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 544,2, R_T = 2,85 phút. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (ppm) 9,87 (s, 1H), 8,79 (dd, 1H, J = 1,8, 7,0 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, J = 1,8, 4,0 Hz), 8,47 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 4,3, 7,0 Hz), 6,48 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,85 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,70 (s, 8H), 2,50 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,42 (t, 2H, J = 6,1 Hz).

Dung dịch của {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit.dioxan của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (36 g, 57,0 mmol) trong DCM (500 mL) được xử lý bằng 3-amino-propionitril (5,0 mL, 68,4 mmol) và axit axetic (50 mL). Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể đá trước khi bổ sung từng phần natri triaxetoxyborohydrua (18,1 g, 85,4 mmol). Phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và được nạp lên trên tấm Isolute® SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Các phân đoạn bazơ được kết hợp và làm bay hơi để tạo ra (3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-{2-[4-(2-xyano-etylamino)-piperidin-1-yl]-2-oxo-etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic là chất rắn màu nâu nhạt (31,1 g, 91%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 598,2, R_T = 2,25 phút. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (ppm) 9,84 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 6,50 (t, 1H, J = 74,1 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,02 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H).

Dung dịch của (3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-{2-[4-(2-xyano-etylamino)-piperidin-1-yl]-2-oxo-etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (31,1 g, 52,0 mmol) trong DCM (500 mL) được xử lý bằng dung dịch formaldehyt chứa nước 37% (21,3 mL, 286,2 mmol). Khi bổ sung xong, phản ứng này được làm lạnh trong bể đá trước khi bổ sung từng phần natri triaxetoxyborohydrua (44,1 g, 208,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ, sau đó, phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được pha loãng bằng metanol. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và được nạp lên trên tấm Isolute® SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Các phân đoạn bazơ được kết hợp và làm bay hơi. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic

oxit, rửa giải bằng NH_3/MeOH 2M 0-10% trong DCM. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và làm bay hơi. Phần cặn tạo ra được tái kết tinh từ etyl axetat để tạo ra hợp chất ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt (30,7 g, 96%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 612,2, R_T = 2,84 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1 H), 9,34 (dd, 1 H, J = 7,0, 1,6 Hz), 8,70 - 8,67 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,63 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 2,7 Hz), 7,47 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1 H, J = 7,0, 4,2 Hz), 7,26 (t, 1 H, J = 73,4 Hz), 5,22 - 5,24 (m, 2 H), 4,38 (d, 1 H, J = 12,9 Hz), 3,96 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 3,06 (t, 1 H, J = 12,7 Hz), 2,62-2,65 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 1,72 (d, 2 H, J = 11,9 Hz), 1,34 - 1,40 (m, 2 H).

Ví dụ 142



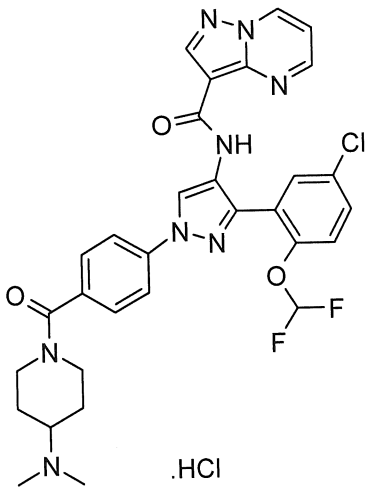
[1-[1-(3-axetylaminopropyl)piperidin-4-yl]-3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic hydroclorua

Hỗn hợp của [3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (100 mg, 0,20 mmol), este tert-butyl của axit (3-bromo-propyl)-carbamic (71 mg, 0,3 mmol) và kali carbonat (45 mg, 0,32 mmol) trong DMF (2 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn tạo ra được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng diclometan trên gradien của amoniac 2M trong metanol (0-6%) để tạo ra este tert-butyl của axit [3-(4-{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-

carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)propyl]carbamic dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng (131 mg, 100%). LCMS (Phương pháp 4) $[M+H]^+$ = 675,0, R_T = 2,86 phút.

este tert-butyl của axit [3-(4-{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)propyl]carbamic (129 mg, 0,20 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (2 mL) được bổ sung. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi các phân đoạn bazơ tạo ra phần cặn, phần cặn này được hòa tan trong pyridin (2 mL). Axetyl clorua (21 □L, 0,30 mmol) được bổ sung và dung dịch này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Các chất dễ bay hơi được bốc hơi và được đồng sôi với toluen. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi tạo ra chất rắn dạng thủy tinh mà được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 3). Amin tinh khiết được hòa tan trong MeOH và metanolic 1,25M, HCl được bổ sung. Các chất dễ bay hơi được bốc hơi và sản phẩm rắn này được nghiền mịn với $EtOAc/Et_2O$ để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 32%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 587,0, R_T = 2,91 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,89 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,5, 7,0 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 1,6, 4,2 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 3,64 (d, 2H, J = 12,2 Hz), 3,21 - 3,01 (m, 6H), 2,40 - 2,29 (m, 4H), 1,84 (m, 5H).

Ví dụ 302



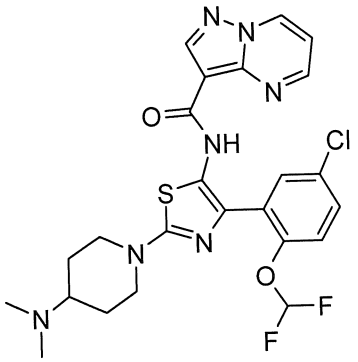
{3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[4-(4-dimetylamino-piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic hydroclorua

Dung dịch của 4-iodo-benzoyl clorua (4,72 g, 17,71 mmol) trong DCM (70 mL) ở 0°C được xử lý bằng dimetyl-piperidin-4-yl-amin (2,27 g, 17,71 mmol). Huyền phù tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch Na_2CO_3 1M chứa nước và các pha được tách ra. Pha chứa nước được chiết hai lần bằng DCM và pha hữu cơ được kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi để tạo ra (4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-(4-iodo-phenyl)-metanon dưới dạng chất rắn màu trắng (6,2 g, 98%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+ = 359,2$, $R_T = 1,82$ phút.

Lọ nhỏ vi sóng được nạp [3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (100 mg, 0,25 mmol), (4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-(4-iodo-phenyl)-metanon (107 mg, 0,30 mmol), đồng (I) iodua (15 mg, 0,08 mmol), kali carbonat (73 mg, 0,53 mmol), trans-N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexan diamin (24 µL, 0,15 mmol). Bình này được làm kín và được xối sạch bằng argon trước khi bổ sung toluen (1,0 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong 18 giờ. Phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô dưới áp suất giảm. Chất rắn tạo ra được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 1), chất rắn này được hấp phụ trong hỗn hợp của MeOH/DCM và được tải nạp trên hộp Isolute® SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Hộp này được rửa bằng MeOH sáu

đó được rửa giải bằng NH_3/MeOH 2M. Các phân đoạn bazơ được kết hợp, làm bay hơi và chất rắn tạo ra được tạo huyền phù trong MeOH trước khi được xử lý bằng HCl 1,25M trong MeOH. Huyền phù này dược để bốc hơi và chất rắn này được nghiền mịn với etyl axetat, làm khô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng (67 mg, 40%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 635,2, R_T = 3,27 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,88 (s, 1H), 9,38 (dd, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 9,04 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H, J = 4,3, 1,7 Hz), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 7,0, 4,3 Hz), 7,31 (t, 1H, J = 73,1 Hz), 4,65 (brs, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,14-1,82 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 188

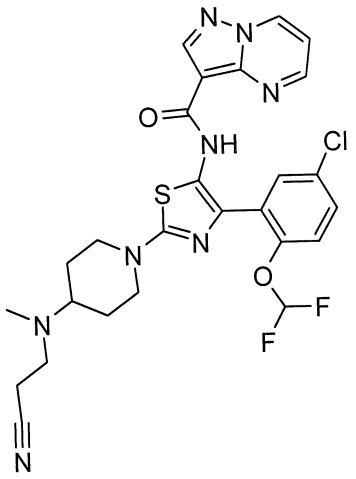


[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

[2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (100 mg, 0,2 mmol) và 4-dimetylaminopiperidin (128 mg, 1 mmol) được hòa tan trong DMA (1 ml) và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 1 giờ. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Thủy tinh màu vàng tạo ra được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 1). Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra chất rắn màu vàng. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi

xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng -da cam (43 mg, 39%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 548,1, R_T = 3,20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,23 (s, 1H), 9,36 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,68 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, J = 1,6, 4,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,2, 6,7 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 3,93 (d, 2H, J = 12,7 Hz), 3,02 (dd, 2H, J = 10,3, 12,3 Hz), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 6H), 1,92 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H).

Ví dụ 189



(4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-{4-[(2-xyano-etyl)-metyl-amino]-piperidin-1-yl}-thiazol-5-yl)-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

[2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (820 mg, 1,64 mmol) và 1,4 dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (1,05 ml, 8,2 mmol) được hòa tan trong DMA (10 ml) và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 165°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các lớp chứa nước được kết hợp được chiết bằng etyl axetat một lần và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm thô này được sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng 50-60% etyl axetat trong xyclohexan. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra [4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-thiazol-5-yl]-amit của axit

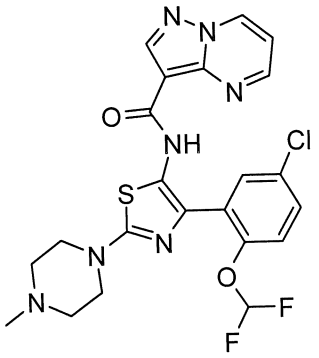
pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất răng màu vàng (541 mg, 59%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 563,3, R_T = 3,68 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,26 (s, 1H), 9,37 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, J = 1,5, 4,4 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 73,8 Hz), 3,94 (s, 4H), 3,52 (dd, 4H, J = 5,7, 5,7 Hz), 1,75 (dd, 4H, J = 5,7, 5,7 Hz).

[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-thiazol-5-yl]-amit (536 mg, 0,95 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 ml) và axit clohydric đặc (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và được kiềm hóa đến độ pH khoảng 13 bằng natri hydroxit 50% chứa nước và sau đó được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các lớp chứa nước được kết hợp được chiết bằng etyl axetat một lần và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ để tạo ra [4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất răng màu vàng-da cam (465 mg, 94%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+$ = 519,3, R_T = 3,39 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,30 (s, 1H), 9,38 (dd, 1H, J = 1,5, 7,1 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H, J = 1,4, 4,3 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 4,2, 7,1 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 3,81 (dd, 4H, J = 6,2, 6,2 Hz), 2,54 (d, 4H, J = 6,1 Hz).

[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (90 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong DCM (2 ml) và N-metyl-β-alaninnitril (20 µl, 0,21 mmol), axit axetic (200 µl) và xyanoborohydrua được mang trên polyme có tính xốp lớn (166 mg, 0,36 mmol) được bổ sung liên tiếp và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Thủy tinh màu vàng tạo ra được tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 1).

Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra thủy tinh màu vàng. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng (46 mg, 46%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 587,2, R_T = 3,19 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,23 (s, 1H), 9,36 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,68 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,3, 7,1 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 73,9 Hz), 3,94 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (d, 2H, J = 10,9 Hz), 1,59 - 1,47 (m, 2H).

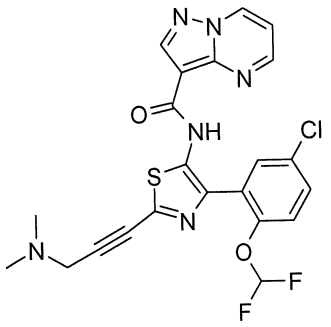
Ví dụ 205



[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với [4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng -da cam. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 520,2, R_T = 3,02 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,25 (s, 1H), 9,37 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,2, 7,3 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 73,7 Hz), 3,41 (dd, 4H, J = 4,9, 4,9 Hz), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 209



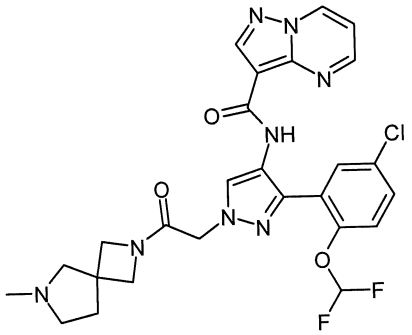
[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(3-dimetylamino-prop-1-ynyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Bổ sung rượu propargylic (35 µL, 0,6 mmol) sau đó là trietylamin (1 mL) vào dung dịch của [2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (150 mg, 0,3 mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua (11 mg, 0,015 mmol), đồng(I)iodua (5 mg, 0,024 mmol) trong THF (1 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ trước khi được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Phần cặn tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng etyl axetat trong xyclohexan 80% để tạo ra [4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic dưới dạng chất răng màu vàng (112 mg, 78%). LCMS (Phương pháp 3) $[M+H]^+ = 476,2$, $R_T = 3,19$ phút.

Bổ sung từng phần carbon tetrabromua (132 mg, 0,4 mmol) vào huyền phù của [4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (110 mg, 0,23 mmol) và triphenylphosphin (105 mg, 0,4 mmol) trong DCM (3 mL). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung metylamin 2M trong THF (1 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được hấp phụ vào MeOH và được tải nạp trên hộp Isolute® SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Hộp này được rửa bằng MeOH trước khi được rửa giải bằng NH_3 trong MeOH 2M. Các phân đoạn bazơ được kết hợp và làm bay hơi. Phần cặn được

tinh chế bằng MDAP (Phương pháp 1), sau khi bốc hơi, nguyên liệu này được hấp phụ trong MeCN và được tải nạp trên hộp Isolute® SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeCN. Hộp này được rửa bằng MeCN trước khi được rửa giải bằng NH_3 trong MeOH 2M. Các phân đoạn bazơ được kết hợp và làm bay hơi, tạo ra hợp chất ở đề mục là chất rắn màu cam (18 mg, 15%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 503,0, R_T = 3,16 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,85 (s, 1H), 9,41 (dd, 1H, J = 7,1, 1,3 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, J = 4,4, 1,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 7,0, 4,3 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 3,61 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 211



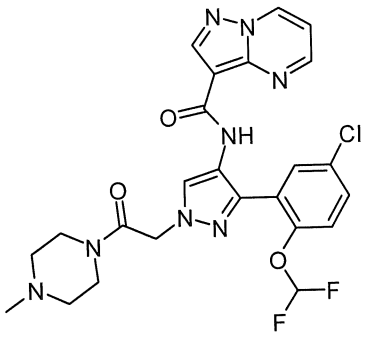
{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3,4]oct-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

{3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-(2,6-diazaspiro[3,4]oct-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng để tổng hợp {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-(hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 556,9, R_T = 2,84 phút.

{3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-(2,6-diaza-spiro[3,4]oct-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (70 mg, 0,13 mmol) và paraformaldehyt (19 mg, 0,63 mmol) được khuấy trong 2,2,2-trifloetanol trong 15 phút. Natri borohydrua (14 mg, 0,38 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội

xuống nhiệt độ trong phòng và được dừng bằng MeOH. Hỗn hợp này được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC (Phương pháp 1). Các phân đoạn tinh khiết được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Bốc hơi tạo ra bazơ tự do, bazơ này được két tinh từ MeOH/Et_2O. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (28 mg, 39%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 570,9, R_T = 2,86 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,0 Hz), 8,69 - 8,66 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 2H, J = 4,3, 7,1 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,04 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (dd, 2H, J = 6,8, 6,8 Hz).

Ví dụ 227

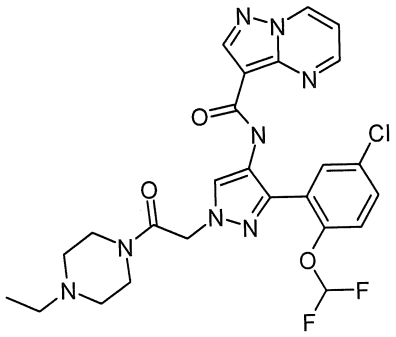


{3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)1-[2-(5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic sử dụng axit {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic và metyl piperazin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 545,1, R_T = 2,89 phút. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (ppm) 9,85 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,71 (s,

1H), 8,56 (dd, 1H, J = 1,7, 4,1 Hz), 8,41 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,6, 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 74,1 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H, J = 4,8, 4,8 Hz), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).

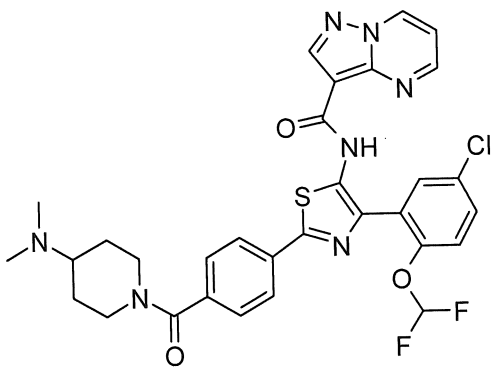
Ví dụ 233



{3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-[2-(4-etyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)1-[2-(5-metylhexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl}amit của axit cis-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic sử dụng axit {3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic và etyl piperazin để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 559,1, R_T = 2,89 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,69 - 8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,2, 7,1 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,50 - 3,49 (m, 4H), 2,41 - 2,32 (m, 6H), 1,02 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ví dụ 253



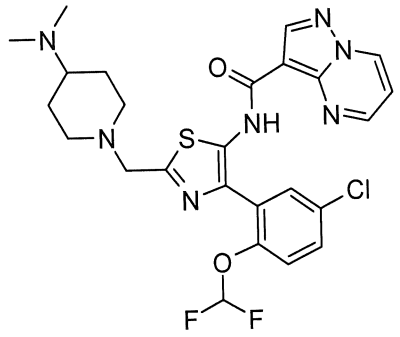
{4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-[4-(4-dimetylamino-piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-thiazol-5-yl}-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic hydroclorua

[2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (100 mg, 0,2 mmol), axit 4-carboxybenzenboronic (40 mg, 0,24 mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi diclometan (16 mg, 0,02 mmol) và kali carbonat (110 mg, 0,8 mmol) được hòa tan trong dioxan (3,2 ml) và nước (0,8 ml) trong môi trường của N_2 và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước và các pha được tách ra. Lớp chứa nước được axit hóa bằng HCl 1M và chất kết tủa tạo ra được lọc và chất rắn thu gom và làm khô.

Phần cặn tạo ra được hòa tan trong DMF (2 ml) và DIPEA (52 µl, 0,3 mmol) và HATU (91 mg, 0,24 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 mins trước khi bổ sung 4-dimetylaminopiperidin (31 mg, 0,24 mmol). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Thủy tinh màu vàng tạo ra được tinh chế bằng HPLC (MDAP, Phương pháp 1). Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac

trong MeOH 2M để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (27 mg, 21%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 652,3, R_T = 3,35 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,82 (1H, s), 9,42 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 8,80 (1H, s), 8,65 (1H, dd, J=1,4, 4,3 Hz), 8,03 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,85 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2,7, 8,8 Hz), 7,56 - 7,51 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J=4,3, 6,9 Hz), 7,25 (1H, t, J=73,5 Hz), 4,71 - 4,39 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (1H, m), 3,52 - 3,41 (1H, m), 3,13 - 3,11 (1H, m), 2,89 - 2,88 (1H, m), 2,51 (s, 6H), 2,06 - 1,74 (2H, m), 1,49 (2H, dd, J=7,6, 14,7 Hz).

Ví dụ 260



[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(4-dimetylamino-piperidin-1-ylmetyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

[2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (600 mg, 1,2 mmol), kali vinyltrifloborat (177 mg, 1,32 mmol), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi diclometan (48 mg, 0,06 mmol) và DIPEA (627 µl, 3,6 mmol) được hòa tan trong 2-propanol (9 ml) và nước (4,5 ml) trong môi trường N_2 và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 40 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ.

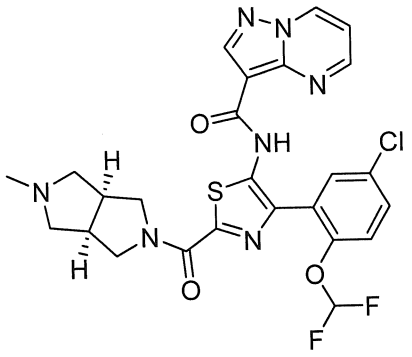
Phần cặn tạo ra được tạo huyền phù trong axeton (12 ml) và nước (1,2 ml), sau đó bổ sung kali osmat dihydrat (25 mg, 0,06 mmol) và N-metylmorpholin N-oxit (280 mg, 2,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung natri metabisulfit rắn (2 g), và sau đó được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các lớp chứa nước được kết hợp được chiết bằng etyl axetat một lần và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ.

Phần cặn tạo ra được hòa tan trong THF (15 ml) và nước (15 ml) và natri periodat (514 mg, 2,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Lớp chứa nước được kết hợp được chiết bằng etyl axetat một lần và lớp hữu cơ được thu gom, làm khô (Na_2SO_4), lọc và dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất ở đề mục là chất rắn màu cam (509 mg, 94%).

Một phần của chất rắn tạo ra (100 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong DCM (2 ml) và 4-dimetylaminopiperidin (33 mg, 0,26 mmol), axit axetic (200 µl) và xyanoborohydrua được mang trên polyme có tính xốp lớn (216 mg, 0,44 mmol) được bổ sung liên tiếp và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Thủy tinh màu vàng tạo ra được tinh chế bằng HPLC (MDAP, Phương pháp 1). Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra thủy tinh màu vàng. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng nhạt (52 mg, 42%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 562,1, R_T = 2,56 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,59 (s, 1H), 9,39 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,75 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 3,78 (s, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,19 (s, 6H), 2,17 - 2,08 (m, 3H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H).

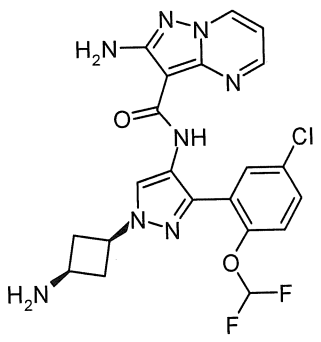
Ví dụ 264



[4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-2-(5-metyl-hexahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol-2-carbonyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

[2-bromo-4-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-thiazol-5-yl]-amit của axit pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (200 mg, 0,4 mmol), 2-metyl-octahydro-pyrolo[3,4-c]pyrol (70 mg, 0,56 mmol), chất xúc tác Herrmann (4,5 mg, 0,0048 mmol), tri-tert-butyl phosphin hydrofloborat (3,5 mg, 0,011 mmol), molybden hexacarbonyl (53 mg, 0,2 mmol) và DBU (40 µl, 0,27 mmol) được hòa tan trong THF (2 ml) và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 15 phút. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M. Thủy tinh màu vàng tạo ra được tinh chế bằng HPLC (MDAP, Phương pháp 1). Các phân đoạn thích hợp được kết hợp và được bốc hơi để tạo ra chất rắn màu vàng. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được nạp trên hộp SCX-2 mà đã được điều hòa bằng MeOH. Sau khi xối sạch bằng MeOH, sản phẩm này được rửa giải bằng amoniac trong MeOH 2M để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất răng màu vàng nhạt (18 mg, 8%). LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 574,1, R_T = 3,06 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 10,88 (s, 1H), 9,42 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,81 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H, J = 1,5, 4,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 73,1 Hz), 4,24 (dd, 1H, J = 8,6, 12,3 Hz), 4,09 (dd, 1H, J = 3,9, 12,3 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 8,9, 12,6 Hz), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,48 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

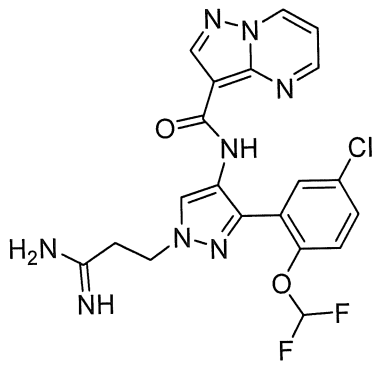
Ví dụ 297



[1-(3-amino-xyclobutyl)-3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với [3-(5-clo-2-diflometoxy-phenyl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]-amit của axit 2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic sử dụng tert-butyl (3-((3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) carbamat và este 3-tert-butoxycarbonylamino-xyclobutyl của axit *trans*-toluen-4-sulfonic để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 5) $[M+H]^+$ = 489,1, R_T = 2,87 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,53 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,37 - 8,34 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 72,6 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 4,5, 6,5 Hz), 6,56 (s, 2H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 2H).

Ví dụ 304



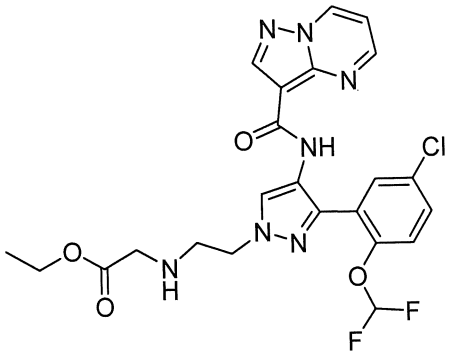
N-[1-(2-carbamimidoyletyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (500 mg, 1,24 mmol), 3-bromopropannitril (412 mg, 3,08 mmol), Cs_2CO_3 (1,21 g, 3,70 mol) trong N,N-dimetylformamit (15 mL) được làm sạch bằng dòng khí nitơ nhẹ. Hỗn hợp tạo ra này được khuấy trong ống được làm kín ở nhiệt độ 65°C trong 16 sau đó được rót vào nước (200 mL). Sản phẩm thô này được thu gom bằng cách lọc và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2). Các phân đoạn thích hợp được thu gom và làm bay hơi để tạo ra N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt (320mg, 57%). LCMS (Phương pháp 17) $[M+H]^+ = 458,1$, $R_T = 1,67$ phút.

Bổ sung từng giọt axetyl clorua (341 mg, 4,34 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (200 mg, 0,44 mmol) và metanol (280 mg, 8,74 mmol) trong toluen (10 mL) cùng với khuấy ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt dung dịch của amoni hydroxit đặc (459 mg) trong metanol (3 mL) vào dung dịch này cùng với khuấy ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng diclometan/metanol (5/1). Các phân đoạn thích hợp được thu gom và cô đặc để tạo ra

chất rắn màu trắng (130 mg), chất này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế cao để tạo ra N-[1-(2-carbamimidoyletyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)-phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (36,8 mg). LCMS (Phương pháp 17) $[M+H]^+$ = 475,1 (Lưu ý: theo phương pháp 17, quan sát thấy các sản phẩm phân hủy), LCMS (phương pháp 18) R_T = 6,52 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,36 (dd, J = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 8,68 - 8,66 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,24 (m, 3H), 6,39 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Ví dụ 306



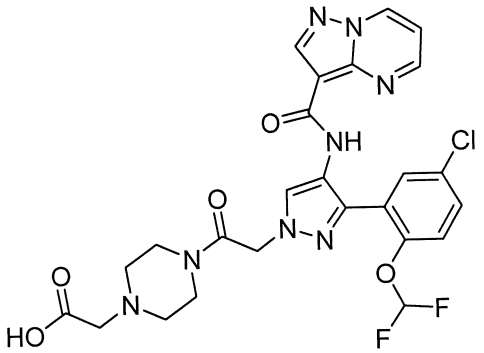
Etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino]axetat

Hỗn hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (3,00 g, 7,41 mmol), Cs_2CO_3 (9,90 g, 30,38 mmol), tetrahydrofuran (90 mL), 1,2-dibromoetan (7,00 g, 37,26 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ môi trường sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1) để tạo ra N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,2 g, 58%). TLC: R_f=0,6; etyl axetat/ete dầu mỏ =1:1; LCMS (Phương pháp 14) $[M+H]^+$ = 513,2, R_T = 1,03 phút.

Hỗn hợp của N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)-phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (200 mg, 0,39 mmol), trietylamin (394

mg, 3,89 mmol), etyl 2-aminoaxetat hydroclorua (271 mg, 1,94 mmol) trong etanol (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ sau đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế ở độ pH cao để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (31,9 mg, 15%). LCMS (Phương pháp 14) $[M+H]^+$ = 534,2, R_T = 1,13 phút. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD-d_4) δ(ppm) 9,11 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 8,66-6,65 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,5, 7,2 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 310

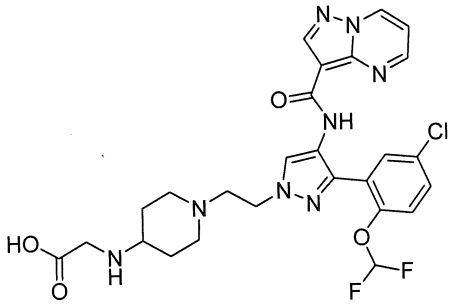


Axit 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetic

Kali hydroxit (200 mg, 3,56 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung vào dung dịch của etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat (200 mg, 0,32 mmol) trong etanol (20 mL), Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được trung hòa bằng dung dịch HCl 1M chứa nước cho đến độ pH~7. Cô dung dịch tạo ra trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (30,0% cho đến 60,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 30,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 20,6 mg (11%) axit 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-

yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetic dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 26) $[M+H]^+$ = 589,2, R_T = 0,82 phút. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD-d_4) δ (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,38 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,21 (J = 4,0, 6,8 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,30 (s, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,32-3,13 (m, 4H).

Ví dụ 311



Axit 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]amino]axetic

Hỗn hợp của t-butyl N-(piperidin-4-yl)carbamat (627 mg, 3,13 mmol) và N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-3-carboxamit (400 mg, 0,78 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước (50 mL) được bổ sung. Các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô. Quá trình này tạo ra 400 mg (81%) tert-butyl N-[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]carbamat dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 21) $[M+H]^+$ = 631,1, R_T = 1,21 phút.

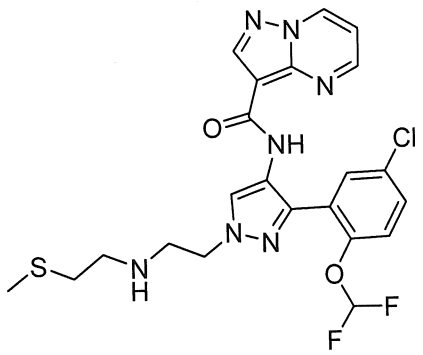
Dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được bổ sung vào tert-butyl N-[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]carbamat (400 mg, 0,63 mmol). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Giá trị độ pH của dung dịch còn lại được điều chỉnh đến 8-9 bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa. Hỗn hợp

tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng MeOH/ DCM (1:1) để tạo ra 330 mg (98%) N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+ = 531,1$, $R_T = 0,49$ phút.

Kali carbonat (98 mg, 0,71 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (290 mg, 0,55 mmol) và tert-butyl 2-bromoaxetat (96 mg, 0,49 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng 1MeOH trong DCM 5% để tạo ra 150 mg (43%) tert-butyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]amino]-axetat dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+ = 645,2$, $R_T = 1,39$ phút.

Dung dịch của este tert-butyl từ bước trước (150 mg, 0,23 mmol) trong DCM (2 mL) và TFA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với FA 0,05% và MeCN (20,0% cho đến 27,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 20,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 63,5 mg (43%) muối của axit formic là axit 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]amino]axetic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+ = 589,1$, $R_T = 0,85$ phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,79-8,65 (m, 2H), 8,46-8,35 (m, 1H), 7,64-6,98 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,10-2,82 (m, 5H), 2,54-2,53 (m, 2H), 2,17-1,93 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 2H).

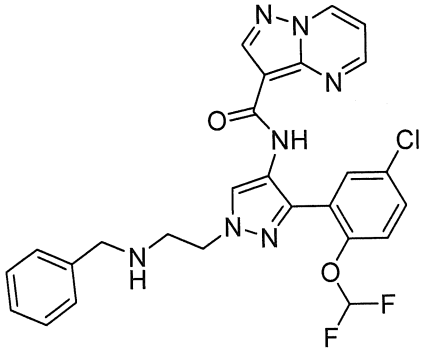
Ví dụ 312



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

2-(Metylsulfanyl)etan-1-amin (0,5 mL, 5,34 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (120 mg, 0,23 mmol) trong CH_3CN (3 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 80°C trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10 mmol NH_4HCO_3 và MeCN (40,0% cho đến 57,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 40,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 58,2 mg (48%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]-amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 522,2, R_T = 2,50 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68-7,61(m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,03 (s, 3H).

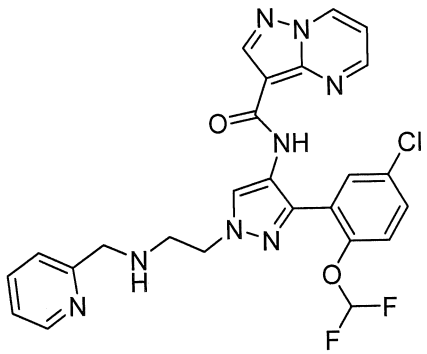
Ví dụ 313



N-[1-[2-(benzylamino)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit và phenylmetanamin. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 538,2, R_T = 2,70 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,84 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,73 (s, 2H), 2,93 (t, 2H, J = 6,4 Hz).

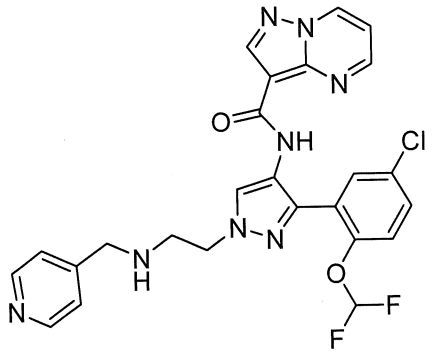
Ví dụ 314



N-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit và pyridin-2-ylmetanamin. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 539,2, R_T = 2,53 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68 (dd, 1H, J = 1,6, 4,0 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,46-7,06 (m, 5H), 4,27 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

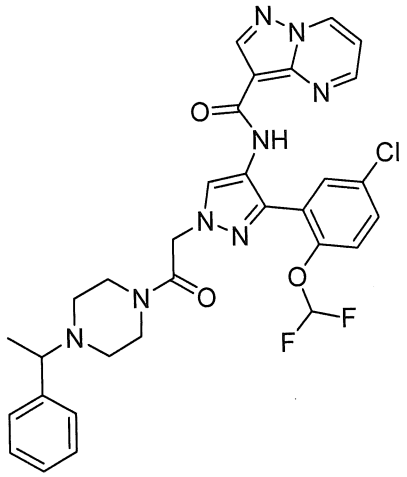
Ví dụ 315



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit và pyridin-4-ylmetanamin. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 539,1, R_T = 1,45 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,45 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,38 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,07 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,76 (s, 2H), 2,93 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 316



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

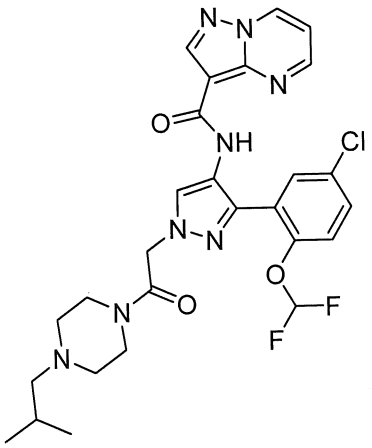
Bổ sung $NaBH_3CN$ (511 mg, 8,13 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,00 g, 5,37 mmol) và 1-phenyletan-1-on (774 mg, 6,44 mmol) trong metanol (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 50°C qua đêm. Nước (50 mL) được bổ sung. Metanol được lấy ra trong chân không. Dung dịch còn lại được chiết bằng etyl axetat (x2). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này tạo ra 750 mg (48%) tert-butyl 4-(1-phenyletyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 291,1, R_T = 1,14 phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-(1-phenyletyl)piperazin-1-carboxylat (750 mg, 2,58 mmol) và dung dịch HCl dioxan (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô. Quá trình này tạo ra 320 mg (55%) 1-(1-phenyletyl)piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung 1-(1-phenyletyl)piperazin hydroclorua (47 mg, 0,21 mmol), DIEA (67 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-

yl}axetic (100 mg) trong DMF (4 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (40,0% cho đến 65,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 40,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 31,3 mg (28%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 21) $[M+H]^+$ = 635,0, R_T = 1,56 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,28 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35-7,26 (m, 6H), 7,07 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,19 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 5H), 2,49-2,33 (m, 4H), 1,31 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 317

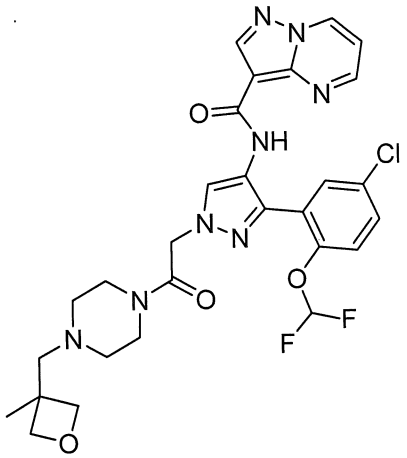


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic và 1-(2-metylpropyl)piperazin. LCMS (Phương

pháp 25) $[M+H]^+$ = 587,1, R_T = 1,80 phút. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,8, 6,9 Hz), 8,68 (dd, 1H, J = 1,5, 3,9 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 3,0, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,57-3,42 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 4H), 2,05 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,81-1,76 (m, 1H), 0,86 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

Ví dụ 318

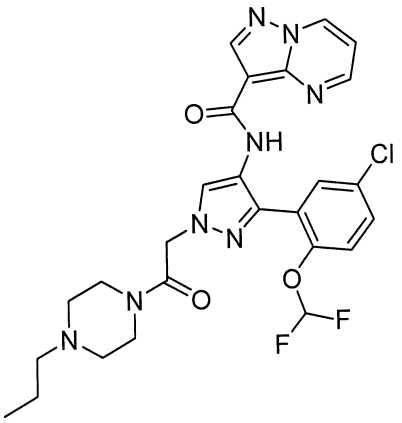


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung $NaBH_3CN$ (12,5 mg, 0,20 mmol) vào dung dịch của 3-metyloxetan-3-carbaldehyt (17,2 mg, 0,17 mmol) và N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (70 mg, 0,13 mmol) trong metanol (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 5 mL nước. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (30 mL), rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (55,0% cho đến 65,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 55,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 39,8 mg (49%) N-[3-

[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 615,2, R_T = 0,93 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,92 (s, 1H), 9,36-9,27 (m, 1H), 8,91-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,46 (m, 3H), 7,37-7,06 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,52-4,20 (m, 4H), 3,60-3,11 (m, 6H), 2,43-2,20 (m, 4H), 1,46 (s, 3H).

Ví dụ 319

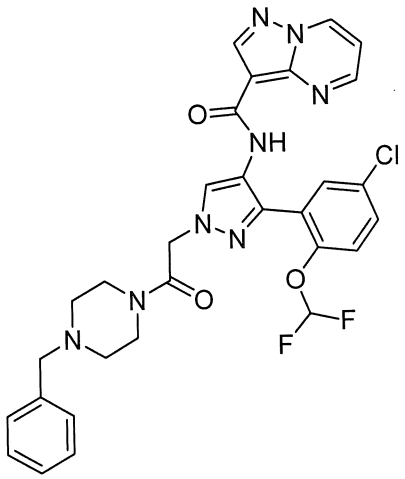


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4- propylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (112 mg, 0,866 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của 1-propylpiperazin dihydrobromua (60,4 mg, 0,21 mmol) và axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (2 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10 mmol NH_4HCO_3 và MeCN (50,0% cho đến 61,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 50,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 69,1 mg (70%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-propylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS

(Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 573,2, R_T = 2,86 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68 (dd, 1H, J = 1,6, 7,6 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,48 (t, 4H, J = 6,0 Hz), 2,40-2,34 (m, 4H), 2,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,48-1,41 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 320

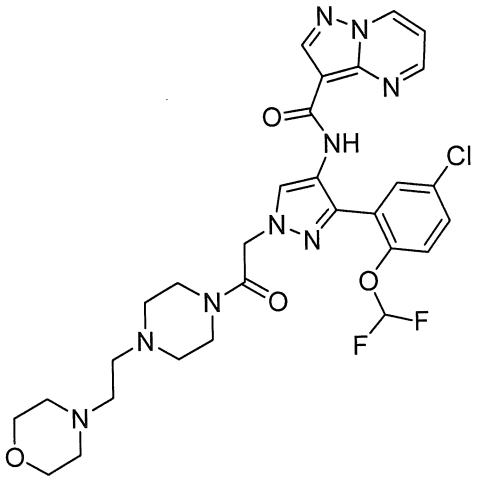


N-[1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (44,8 mg, 0,35 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit 2-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetic (100 mg, 0,17 mmol) trong DMF (4 mL) và 1-benzylpiperazin (33,6 mg, 0,19 mmol). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (37,0% MeCN cho đến 50,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 37,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 53,8 mg (50%) N-[1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 21) $[M+H]^+$ = 621,0, R_T = 1,53

phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,65-7,24 (m, 6H), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 6H), 2,49-2,33 (m, 4H).

Ví dụ 321

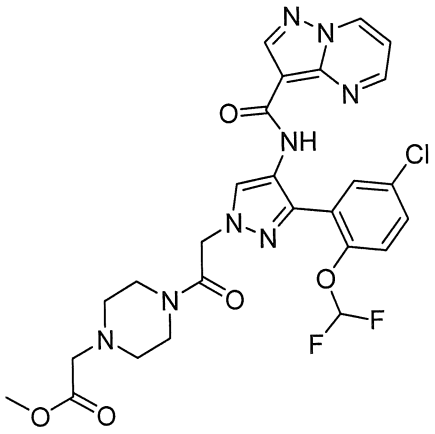


N-[3-[5-clo- 2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperazin-1-yl]- 2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (45 mg, 0,35 mmol), HATU (79 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) và 4-[2-(piperazin-1-yl)etyl]morpholin (41 mg, 0,21 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột,XBridge Prep C18 OBD 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10 mmol NH_4HCO_3 và MeCN (37,0% MeCN cho đến 52,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 37,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 62,0 mg (56%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 644,2, R_T = 2,34 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d,

1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 3,50-3,46 (m, 4H), 2,49-2,39 (m, 12H).

Ví dụ 322



metyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat

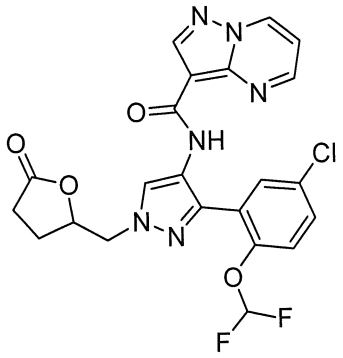
Bổ sung Cs_2CO_3 (11 g, 33,76 mmol) và metyl 2-bromoaxetat (3,4 g, 22,2 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (5 g, 26,85 mmol) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Nước (50 mL) và DCM (100 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM (100 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 7,1 g (thô) tert-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 27) $[M+H]^+$ = 259,2, R_T = 1,08 phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyl)piperazin-1-carboxylat (1,50 g, 5,81 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô. Quá trình này tạo ra 950 mg (84%) metyl 2-(piperazin-1-yl)axetat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung metyl 2-(piperazin-1-yl)axetat hydroclorua (41 mg, 0,21 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-

2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (2 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 10%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (40,0% cho đến 59,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 40,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 49,2 mg (47%) metyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 603,2, R_T = 2,83 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,67-2,51 (m, 4H).

Ví dụ 323

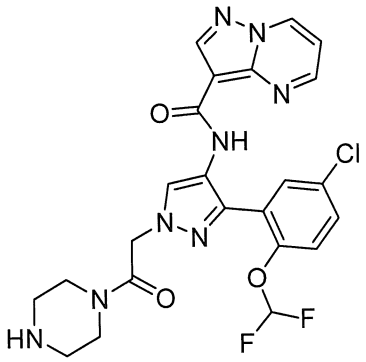


N-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Lọ vi sóng dung tích 8mL được nạp N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (150 mg, 0,37 mmol), 5-(clometyl)oxolan-2-on (74,6 mg, 0,55 mmol), Cs_2CO_3 (242 mg, 0,74 mmol) trong DMF (2 mL). Bình được tạo môi trường chân không trong chân không và được nạp lại bằng nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng cuối cùng được bức xạ bằng chiếu xạ vi ba ở 120°C

trong 30 phút. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05%FA và MeCN (39,0% cho đến 53,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 39,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 35,8 mg (19%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 503,1, R_T = 1,65 phút. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,48 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 2,46-2,23 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H).

Ví dụ 324



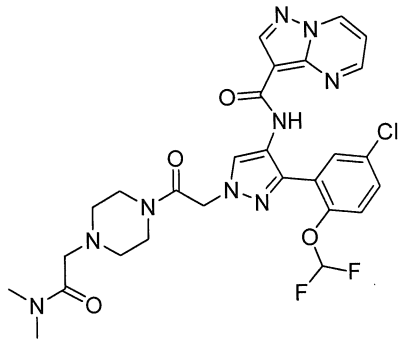
N-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (77,5 mg, 0,42 mmol), DIEA (89,6 mg, 0,69 mmol), HATU (158,3 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (200 mg) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3% để tạo ra 279 mg tert-butyl 4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-

pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 22) $[M+H]^+$ = 631,4, R_T = 1,49 phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-carboxylat (279 mg, 0,44 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan lại trong metanol và được trung hòa bằng DIEA. Dung dịch được trung hòa được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (35,0% MeCN cho đến 48,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 35,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 95,6 mg (41%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 531,2, R_T = 2,67 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 4H).

Ví dụ 325



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(dimetylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

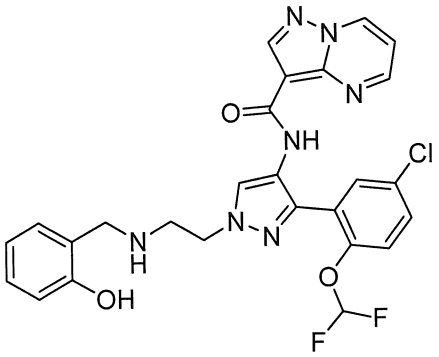
Bổ sung Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,74 mmol), 2-bromo-N,N-dimetylaxetamit (1,80 g, 10,84 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1 g, 5,37 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (40 mL) và EtOAc (100 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 880 mg (60%) tert-butyl 4-[(dimetylcarbamoyl)metyl] piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. TLC: R_f = 0,3; diclometan/ metanol = 1/10.

Dung dịch của tert-butyl 4-[(dimetylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (880 mg, 3,24 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 450 mg (67%) N,N-dimetyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung N,N-dimetyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit hydroclorua (72 mg, 0,35 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino] pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (4 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (27,0% cho đến 36,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 27,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 73,4 mg (64%) muối của axit formic là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(dimetylcarbamoyl) metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 616,3, R_T = 2,41 phút. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD-d_4) δ (ppm) 9,09 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,66-8,64 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,57

(dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,84-3,77 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 7H).

Ví dụ 326

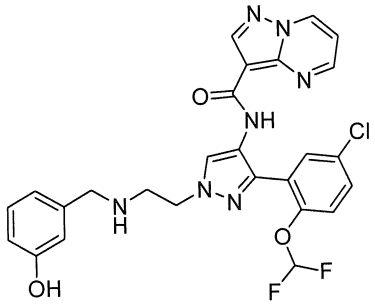


N-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(2-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

$NaBH_3CN$ (112 mg, 1,78 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch của 2-hydroxybenzaldehyt (55 mg, 0,45 mmol) và N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (200 mg, 0,45 mmol) trong metanol (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 0,5 mL nước. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (38,0% cho đến 45,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 38,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 28,8 mg (12%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(2-hydroxyphenyl) metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 554,2, R_T = 2,79 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H),

8,37 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,82 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 327

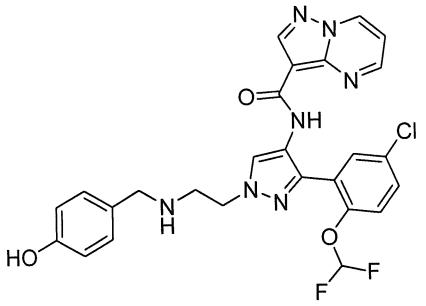


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-(2-[[(3-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

$NaBH_3CN$ (28 mg, 0,45 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (10 mL) và 3-hydroxybenzaldehyt (55 mg, 0,45 mmol). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 0,2 mL nước. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 2,5%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (32,0% cho đến 36,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 32,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 25,7 mg (19%) muối của axit formic là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(3-hydroxyphenyl)-metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit format dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 554,2, R_T = 1,58 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,37 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 73,2 Hz),

7,10-7,06 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 328

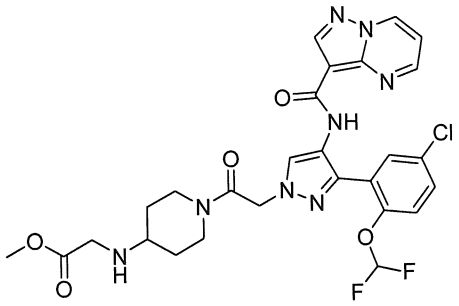


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(4- hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Dung dịch của 4-hydroxybenzaldehyt (55 mg, 0,45 mmol) và N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,22 mmol) trong THF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó $NaBH_3CN$ (28 mg, 0,45 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 0,1 mL nước. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (34,0% MeCN cho đến 38,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 34,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 31,4 mg (23%) muối của axit formic là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(4-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 554,2, R_T = 1,58 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd,

1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,63 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 329



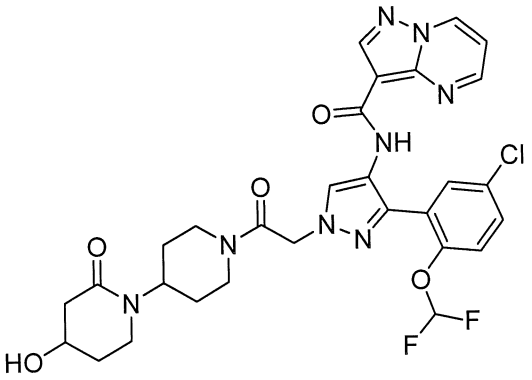
metyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat format

Bổ sung tert-butyl N-(piperidin-4-yl)carbamat (208 mg, 1,04 mmol), DIEA (224 mg, 1,73 mmol), HATU (395,9 mg, 1,04 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (500 mg) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) được bổ sung. Các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô. Quá trình này tạo ra 600 mg tert-butyl N-[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl] axetyl) piperidin-4-yl]carbamat là chất rắn thô màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 645,1, R_T = 1,02 phút.

Dung dịch của sản phẩm thô từ bước trước (600 mg) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng 100 mL metanol và được trưng hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng 30% MeOH trong DCM. Thu gom các phân đoạn thích hợp và bốc hơi dung môi tạo ra N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (520 mg) dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 545,1, R_T = 0,62 phút.

Metyl 2-bromoaxetat (30,74 mg, 0,20 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,18 mmol) trong DMF (5 mL) và kali carbonat (38,1 mg, 0,28 mmol). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm một lượng nữa của hợp chất metyl 2-bromoaxetat (30,74 mg, 0,20 mmol) và dung dịch tạo ra được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05%FA và MeCN (25,0% MeCN cho đến 32,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 25,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 68,9 mg (57%) muối của axit formic là metyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]-axetat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 617,2, R_T = 1,53 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23-5,20 (m, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H).

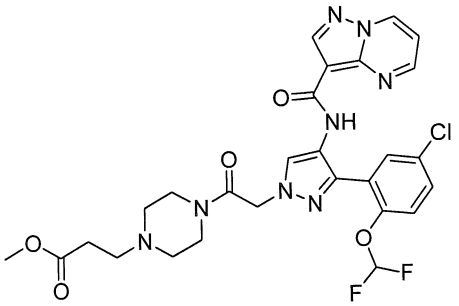
Ví dụ 330



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[2-[4-(5-hydroxy-2-oxopiperidin-1- yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl] -1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit format

DIEA (71 mg, 0,55 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,18 mmol) và (5-oxooxolan-2-yl)metyl triflometansulfonat (69 mg, 0,28 mmol) trong CH_3CN (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05%FA và MeCN (38,0% cho đến 46,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 38,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 41,6 mg (33%) of N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[2-[4-(5-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 643,2, R_T = 1,49 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,26-5,24 (m, 2H), 4,89 (br, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,25-2,97 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,46-2,21 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 3H).

Ví dụ 331



metyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat

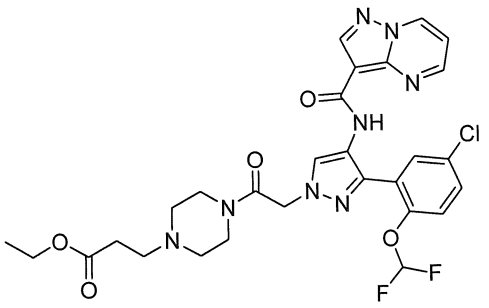
Bổ sung Cs_2CO_3 (589 mg, 1,81 mmol) và metyl 3-bromopropanoat (744 mg, 4,46 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1 g, 5,37 mmol) trong

DMF (20 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 m) và EtOAc (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng EtOAc (50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3,5%. Thu gom các phân đoạn thích hợp và bốc hơi dung môi tạo ra tert-butyl 4-(3-metoxy-3-oxopropyl)piperazin-1-carboxylat (895 mg, 74%) dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. TLC: R_f = 0,3; etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/2.

Dung dịch của tert-butyl 4-(3-metoxy-3-oxopropyl)piperazin-1-carboxylat (895 mg, 3,29 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 710 mg of metyl 3-(piperazin-1-yl)propanoat hydroclorua là chất rắn thô màu trắng.

Bổ sung metyl 3-(piperazin-1-yl)propanoat hydroclorua (44 mg, 0,21 mmol), DIEA (90 mg, 0,70 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05%FA và MeCN (40,0% cho đến 51,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 40,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 56,1 mg (49%) muối của axit formic là metyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 617,1, R_T = 1,51 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,51 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,39-2,33 (m, 4H).

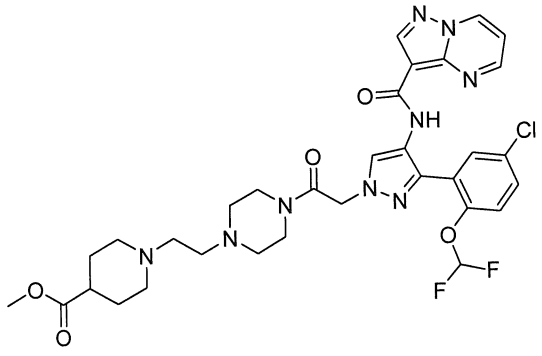
Ví dụ 332



3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của metyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 3-bromopropanoat. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 631,2, R_T = 0,89 phút. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 72,9 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,03 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,59-3,47 (m, 4H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 6H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 333



metyl1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat

Bổ sung từng giọt MsCl (817 mg, 7,13 mmol) vào dung dịch có khuấy của tert-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-carboxylat (1,5 g, 6,51 mmol) và DIEA (2,5 g,

19,34 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước (100 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 1,8 g (thô) tert-butyl 4-[2-(metansulfonyloxy)etyl] piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt.

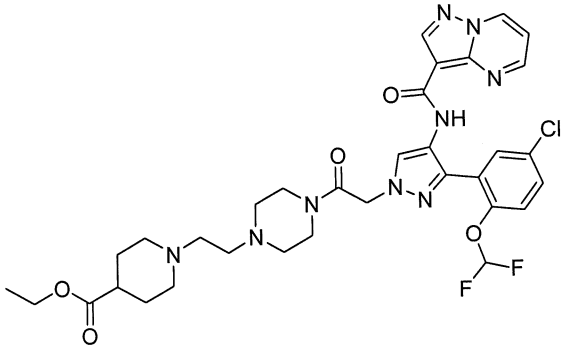
Bổ sung metyl piperidin-4-carboxylat (300 mg, 2,095 mmol) và DIEA (361 mg, 2,79 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-[2-(metansulfonyloxy)etyl]piperazin-1-carboxylat (431 mg, 1,39 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 285 mg (57%) tert-butyl 4-[2-[4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl]etyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+ = 356,2$, $R_T = 0,99$ phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-[2-[4-(metoxycarbonyl)piperidin-1-yl]etyl]piperazin-1-carboxylat (285 mg, 0,80 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 205 mg (88%) metyl 1-[2-(piperazin-1-yl)etyl]piperidin-4-carboxylat hydroclorua dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+ = 256,2$, $R_T = 0,44$ phút.

Bổ sung metyl 1-[2-(piperazin-1-yl)etyl]piperidin-4- carboxylat hydroclorua (190 mg, 0,65 mmol), DIEA (126 mg, 0,97 mmol), HATU (148 mg, 0,39 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,32 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05%

FA và MeCN (22,0% cho đến 31,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 22,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 96,5 mg (40%) muối của axit formic là metyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl] piperidin-4-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 700,2, R_T = 2,21 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 6H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H).

Ví dụ 334



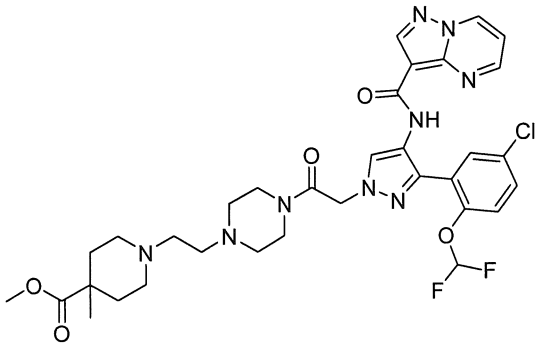
Etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat

Bổ sung DIEA (329 mg, 2,55 mmol) và etyl piperidin-4-carboxylat (300 mg, 1,91 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-[2-(metansulfonyloxy)etyl]piperazin-1-carboxylat (392 mg, 1,27 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Quá trình này tạo ra 310 mg (66%) tert-butyl 4-[2-[4-(etoxycarbonyl)piperidin-1-yl]etyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 370,3, R_T = 0,50 phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-[2-[4-(etoxycarbonyl)piperidin-1-yl]etyl]piperazin-1-carboxylat (310 mg, 0,84 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 220 mg (86%) etyl 1-[2-(piperazin-1-yl)etyl]piperidin-4-carboxylat hydroclorua dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 270,3, R_T = 0,89 phút.

Bổ sung etyl 1-[2-(piperazin-1-yl)etyl]piperidin-4-carboxylat hydroclorua (199 mg, 0,65 mmol), DIEA (126 mg, 0,97 mmol), HATU (148 mg, 0,39 mmol) vào dung dịch của axit 2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetic (150 mg, 0,32 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (18,0% MeCN cho đến 27,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 18,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 66,1 mg (27%) muối của axit formic là etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl] piperidin-4-carboxylat. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 714,2, R_T = 2,42 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (m, 2H), 4,03 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 6H), 2,47-2,26 (m, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 335

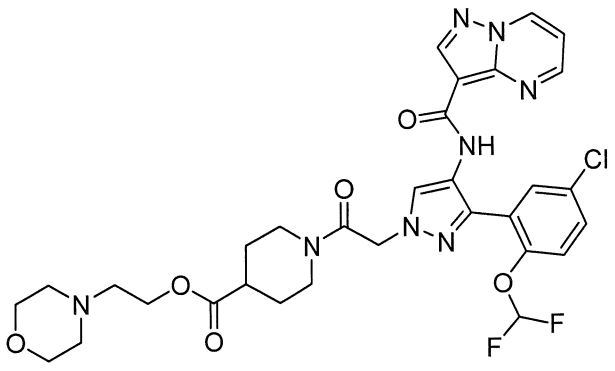


metyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat format

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua.

LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 714,2, R_T = 1,94 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,65-7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 8H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,10 (s, 3H).

Ví dụ 336



2-(morpholin-4-yl)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat

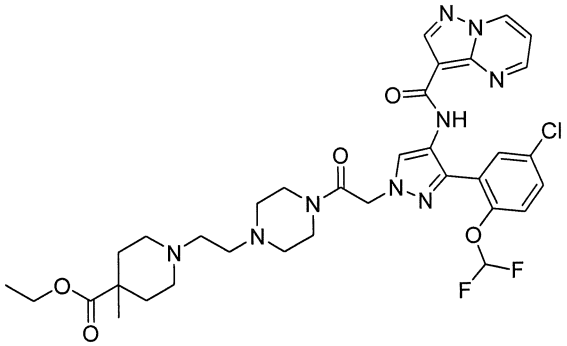
Bổ sung 2-(morpholin-4-yl)etan-1-ol (858 mg, 6,54 mmol), EDC.HCl (1,00 g, 5,22 mmol), 4-dimetylaminopyridin (53,3 mg, 0,44 mmol) vào dung dịch của axit 1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-carboxylic (1,00 g, 4,36 mmol) trong DCM (15 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (30 mL) và DCM (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng diclometan/etyl axetat (2:3). Quá trình này tạo ra 1,4 g (thô) 1-tert-butyl 4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperidin-1,4-dicarboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. TLC: R_f = 0,3; etyl axetat.

Hỗn hợp của 1-tert-butyl 4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperidin-1,4-dicarboxylat (1,4 g, 4,09 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 1,2 g (thô) 2-(morpholin-4-yl)etyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng.

Bổ sung 2-(morpholin-4-yl)etyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua (140 mg, 0,50 mmol), DIEA (101 mg, 0,78 mmol), HATU (119 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,26 mmol) trong DMF (2 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 10%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (31,0% MeCN cho đến 38,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 31,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 35,6 mg (20%) muối của axit formic là 2-(morpholin-4-yl)etyl 1-

(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl] axetyl)piperidin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 687,2, R_T = 0,86 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,27-5,22 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 2H).

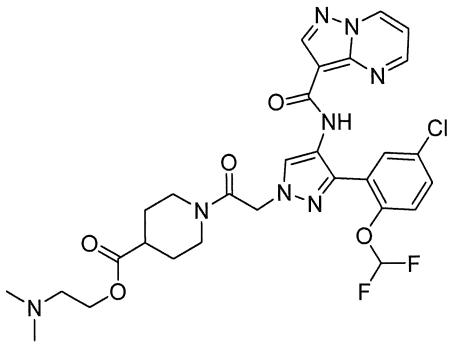
Ví dụ 337



Etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4- [pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat format

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl] axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 728,2, R_T = 1,87 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,22 (s, 2H), 4,06 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 8H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,42-1,41 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,10 (s, 3H).

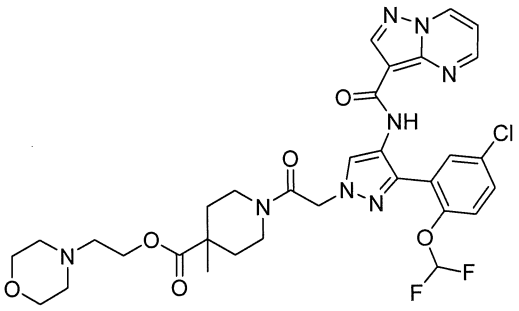
Ví dụ 338



2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của 2-(morpholin-4-yl)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-(dimetylamino)etan-1-ol. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 645,2, R_T = 2,97 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,21 (t, J = 73,1 Hz, 1H) 5,30-5,14 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 3H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,89-2,60 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,68-1,37 (m, 2H).

Ví dụ 339



2-(morpholin-4-yl)etyl1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat

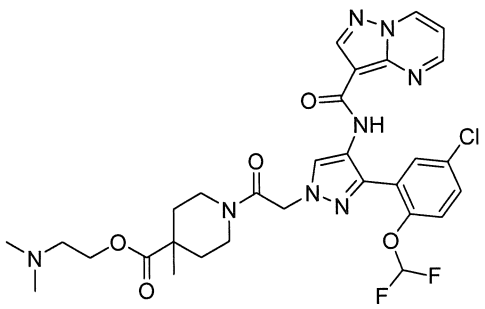
Bổ sung 2-(morpholin-4-yl)etan-1-ol (1,08 g, 8,23 mmol), HOBt (667 mg, 4,94 mmol) vào dung dịch của axit 1-[(tert-butoxy)carbonyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylic (1,00 g, 4,11 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó EDC.HCl (943 mg, 4,92 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được pha loãng bằng 30 mL DCM. Hỗn hợp tạo ra này được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Quá trình này tạo ra 800 mg (55%) 1-tert-butyl 4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 357,2, R_T = 0,64 phút.

Dung dịch của 1-tert-butyl 4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (800 mg, 2,24 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 600 mg (thô) 2-(morpholin-4-yl)etyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua là chất rắn thô màu trắng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 257,0, R_T = 0,86 phút.

Bổ sung 2-(morpholin-4-yl)etyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua (76,2 mg, 0,26 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (3 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (34,0% cho đến 38,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 34,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 43,0 mg (33%) muối của axit formic là 2-(morpholin-4-yl)etyl1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-axetyl)-4-metyl piperidin-4-carboxylat. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 701,2, R_T = 0,92 phút. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2

Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

Ví dụ 340



2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat

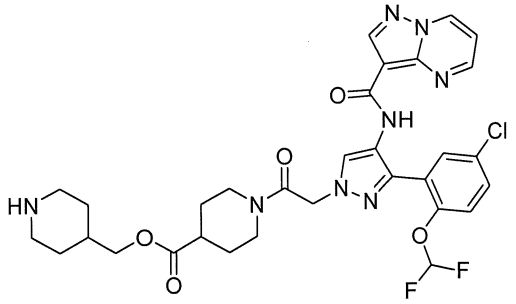
Bổ sung 2-(dimetylamino)etan-1-ol (733 mg, 8,22 mmol), HOBt (667 mg, 4,94 mmol) vào dung dịch của axit 1-[(tert-butoxy)carbonyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylic (1 g, 4,11 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó EDC.HCl (943 mg, 4,92 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và nước (30 mL) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Quá trình này tạo ra 800 mg (62%) 1-tert-butyl 4-[2-(dimetylamino)etyl] 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. TLC: R_f = 0,3; diclometan/metanol=10/1.

Hỗn hợp của 1-tert-butyl 4-[2-(dimetylamino)etyl] 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (800 mg, 2,54 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không.

Quá trình này tạo ra 340 mg (53%) 2-(dimetylamino)etyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung 2-(dimetylamino)etyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua (87 mg, 0,35 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (3 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (38,0% MeCN cho đến 42,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 38,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 49,7 mg (41%) muối của axit formic là 2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 659,2, R_T = 1,23 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,2, 7,2 Hz), 8,68-8,64 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,48-2,47 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

Ví dụ 341

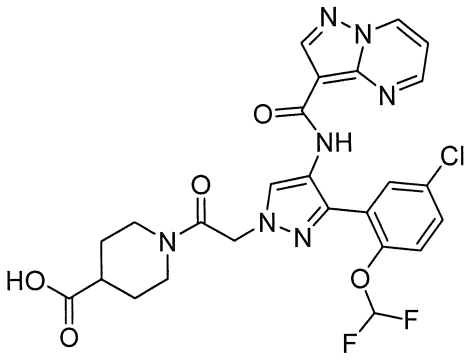


piperidin-4-ylmetyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (281 mg, 1,31 mmol), 4-dimetylaminopyridin (10 mg, 0,08 mmol), HATU (120 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch của axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylic (150 mg, 0,26 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, DIEA (68 mg, 0,53 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 150 mg (74%) [1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl]metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 771,2, R_T = 1,10 phút.

Dung dịch của [1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl]metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat (150 mg, 0,19 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng 10 mL metanol. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (30,0% cho đến 33,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 30,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 82,3 mg (59%) muối của axit formic là piperidin-4-ylmetyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 671,3, R_T = 1,58 phút. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 73,5), 5,25-5,23 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 3H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 3H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,71-1,67 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,44-1,23 (m, 2H).

Ví dụ 342



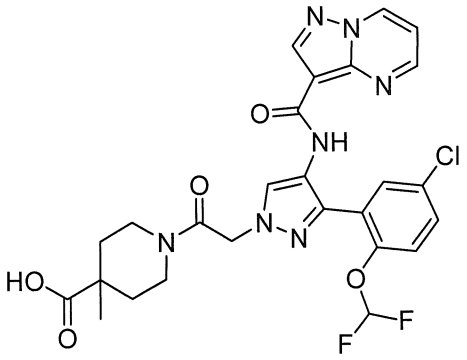
1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-axit carboxylic

Bổ sung metyl piperidin-4-carboxylat (232,1 mg, 1,62 mmol), DIEA (279,2 mg, 2,16 mmol), HATU (493,5 mg, 1,30 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (500 mg, 1,08 mmol) trong DMF (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 500 mg (79%) metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+ = 588,1$, $R_T = 0,87$ phút.

K_2CO_3 (500 mg, 3,59 mmol) in H_2O (5 mL) được bổ sung vào metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat (500 mg, 0,85 mmol) trong metanol (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 50°C qua đêm và được axit hóa bằng 1 N HCl đến độ pH = 2. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (30,0% MeCN cho đến 34,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 30,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 390 mg (80%) axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-

pyrazol-1-yl]-axetyl)piperidin-4-carboxylic dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 574,1, R_T = 1,11 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,34 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,29-5,19 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,86-1,85 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 2H).

Ví dụ 343



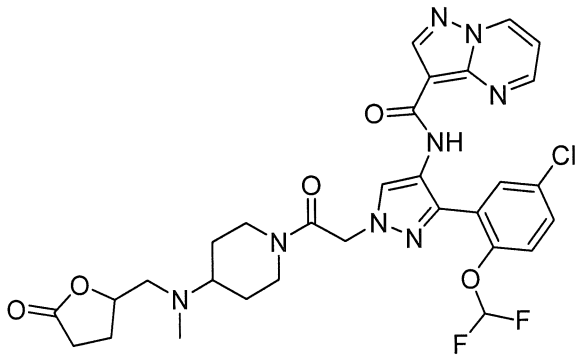
Axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic

Bổ sung metyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat (275 mg, 1,75 mmol), DIEA (419 mg, 3,24 mmol), HATU (494 mg, 1,30 mmol) vào dung dịch của axit 2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetic (500 mg, 1,08 mmol) trong DMF (4 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 500 mg (77%) metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 602,1, R_T = 0,92 phút.

Bổ sung dung dịch của kali carbonat (700 mg, 5,06 mmol) trong nước (5 mL) vào dung dịch của metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4- [pyrazolo[1,5-

a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat (500 mg, 0,83 mmol) trong metanol (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 60°C qua đêm và được axit hóa bằng 1 N HCl đến độ pH = 2. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (30,0% MeCN cho đến 35,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 30,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 26,6 mg axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 588,2, R_T = 2,79 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,5 (br, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,28-5,18 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

Ví dụ 344



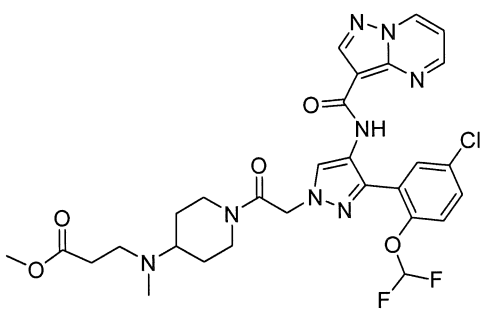
N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung Tf_2O (247 mg, 0,88 mmol) vào dung dịch lạnh của 5-(hydroxymetyl)oxolan-2-on (100 mg, 0,86 mmol), DIEA (340 mg, 2,63 mmol) trong DCM (5mL) ở 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được dừng bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Dung dịch tạo ra được chiết bằng

diclometan (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 180 mg (84%) (5-oxooxolan-2-yl)metyl triflometansulfonat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng.

Bổ sung DIEA (70 mg, 0,54 mmol) và (5-oxooxolan-2-yl)metyl triflometansulfonat (66,5 mg, 0,27 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(metylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,18 mmol) trong CH_3CN (5 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05%FA và MeCN (30,0% cho đến 36,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 30,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 37 mg (31%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl] amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 657,2, R_T = 1,68 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,2, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24-5,17 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H).

Ví dụ 345



metyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat

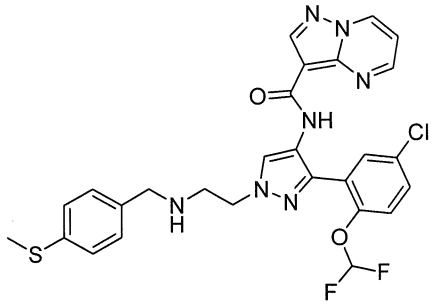
Bổ sung kali carbonat (1,38 g, 9,99 mmol) và metyl 3-bromopropanoat (3,34 g, 20,00 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (1,00 g, 4,99 mmol) trong CH_3CN (20 mL). Dung dịch tạo ra được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 20 giờ và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước (100 mL) và DCM (100 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Quá trình này tạo ra 300 mg (21%) tert-butyl 4-[(3-metoxy-3-oxopropyl)amino] piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 287,0, R_T = 1,06 phút.

Bổ sung polyformaldehyt (HCHO)n (90 mg, 3,00 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-[(3-metoxy-3-oxopropyl)amino]piperidin-1-carboxylat (300 mg, 1,05 mmol) trong metanol (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, sau đó $NaBH_3CN$ (130 mg, 2,07 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được dừng bằng nước (0,5 mL). Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Quá trình này tạo ra 300 mg (thô) tert-butyl 4-[(3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl) amino]piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 301,0, R_T = 1,08 phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-[(3-metoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino] piperidin-1-carboxylat (300 mg, 1,00 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 300 mg (thô) metyl 3-[metyl(piperidin-4-yl)amino]propanoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 201,0, R_T = 0,31 phút.

Bổ sung metyl 3-[metyl(piperidin-4-yl)amino] propanoat hydroclorua (62 mg, 0,26 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch trifloaxetat của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (100 mg, 0,17 mmol) trong DMF (3 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (10:1). Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (37,0% cho đến 43,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 37,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 45,2 mg (38%) muối của axit formic là metyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl) piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 645,2, R_T = 1,64 phút. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,33-5,27 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,86-2,51 (m, 6H), 2,28-1,99 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H).

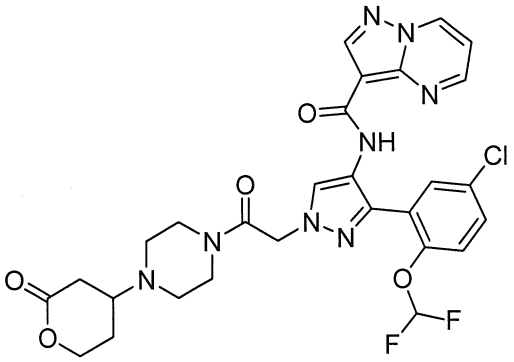
Ví dụ 346



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-([[4-(metylsulfanyl)phenyl]metyl]amino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit format

Bổ sung 4-(metylsulfanyl)benzaldehyt (66,3 mg, 0,44 mmol) vào dung dịch của N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (130 mg, 0,29 mmol) trong metanol (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, sau đó $NaBH_3CN$ (27,5 mg, 0,44 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được dừng bằng nước (1 mL). Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (30,0% cho đến 37,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 30,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 39,6 mg (23%) muối của axit formic là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-([[4-(metylsulfanyl)phenyl]metyl]amino)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 584,2, R_T = 2,23 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,70 (s, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ví dụ 347



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

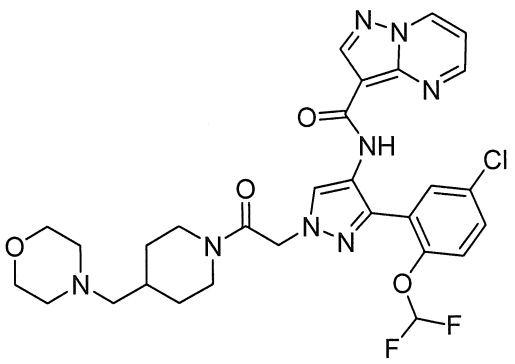
Bổ sung 5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (530 mg, 5,40 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (500 mg, 2,68 mmol) trong MeOH (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được

cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 550 mg (72%) tert-butyl 4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+ = 285,0$, $R_T = 0,53$ phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-carboxylat (550 mg, 1,93 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (10 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 335 mg (78%) 4-(piperazin-1-yl)oxan-2-on hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bổ sung 4-(piperazin-1-yl)oxan-2-on hydroclorua (76 mg, 0,34 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic trifloaxetat (100 mg, 0,17 mmol) trong DMF (3 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (35,0% cho đến 39,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 35,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 14,5 mg (13%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+ = 629,1$, $R_T = 1,44$ phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 2,0, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, 6H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H).

Ví dụ 348



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

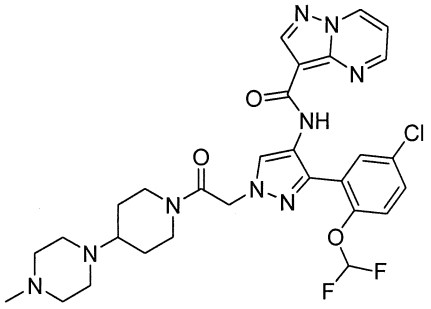
Bổ sung morpholin (613 mg, 7,04 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (1,00 g, 4,69 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy trong 6 giờ, sau đó $NaBH_3CN$ (444 mg, 7,07 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được dừng bằng H_2O (1 mL). Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 1,0 g (75%) tert-butyl 4-(morpholin-4-ylmetyl) piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 285,0, R_T = 0,59 phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (1,0 g, 3,52 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Quá trình này tạo ra 660 mg (85%) 4-(piperidin-4-ylmetyl)morpholin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 185,0, R_T = 0,30 phút.

Bổ sung 4-(piperidin-4-ylmetyl)morpholin hydroclorua (69 mg, 0,31 mmol), DIEA (101,2 mg, 0,78 mmol), HATU (119,2 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,26 mmol) trong DMF (2 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô

trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10 mmol NH_4HCO_3 và MeCN (25,0% MeCN cho đến 36,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 25,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 61mg (37%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit là chất rắn. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 629,2, R_T = 1,55 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,56 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,13-2,12 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 3H), 1,20-1,08 (m, 1H), 0,97-0,95 (m, 1H).

Ví dụ 349



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

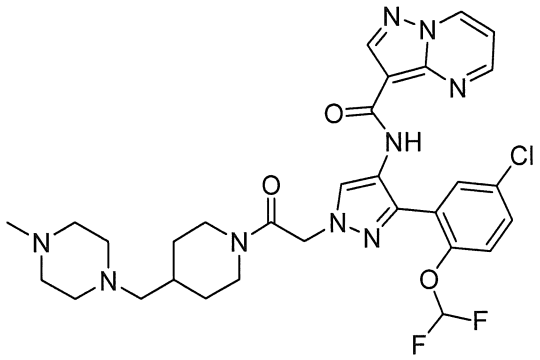
Bổ sung 1-metylpiperazin (1,0 g, 9,98 mmol) và AcOH (0,1 mL, 1,75 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,00 g, 5,02 mmol) trong MeOH (50 mL). Phản ứng này được khuấy 3 giờ và $NaBH_3CN$ (378 mg, 6,02 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Phản ứng này sau đó được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (2 mL). Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 8%. Quá trình này tạo ra 800 mg (39%) tert-butyl 4-

(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 284,0, R_T = 0,97 phút.

Dung dịch của tert-butyl 4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperazin-1-carboxylat (800 mg, 1,97 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô. Quá trình này tạo ra 600 mg (83%) 1-metyl-4-(piperazin-1-yl)piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 184,0, R_T = 0,32 phút.

Bổ sung 1-metyl-4-(piperidin-4-yl)piperazin hydroclorua (170 mg, 0,77 mmol), DIEA (134,4 mg, 1,04 mmol), HATU (160 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (200 mg, 0,35 mmol) trong DMF (4 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (25,0% cho đến 34,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 25,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 74,3 mg (32%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit format dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 628,2, R_T = 2,20 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,36-9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,25-5,21 (m, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,98-3,79 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H).

Ví dụ 350



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

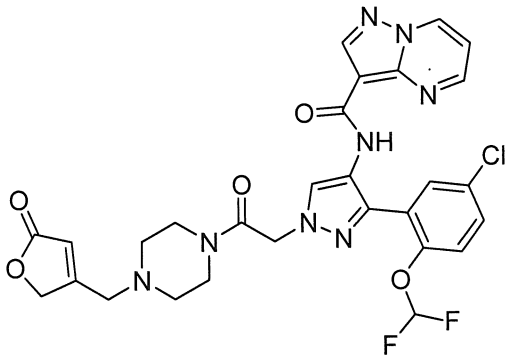
Dung dịch của tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (1 g, 4,69 mmol) và 1-metylpiperazin (703 mg, 7,02 mmol) trong metanol (10 mL) được khuấy trong 6 giờ, sau đó $NaBH_3CN$ (444 mg, 7,07 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được dừng bằng nước (1 mL). Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Quá trình này tạo ra 1,1 g (79%) tert-butyl 4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+ = 298,0$, $R_T = 0,46$ phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat (1,1 g, 3,70 mmol,) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 560 mg (65%) 1-metyl-4-(piperidin-4-ylmetyl) piperazinhydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+ = 198,0$, $R_T = 0,32$ phút.

Bổ sung 1-metyl-4-(piperidin-4-ylmetyl)piperazin hydroclorua (49 mg, 0,21 mmol), DIEA (67,2 mg, 0,52 mmol), HATU (79,2 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (2 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18

OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (20,0% MeCN cho đến 30,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 20,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 52,7 mg (47%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 642,2, R_T = 1,55 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,26-5,16 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,49-2,23 (m, 8H), 2,16-2,12 (m, 5H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H).

Ví dụ 351

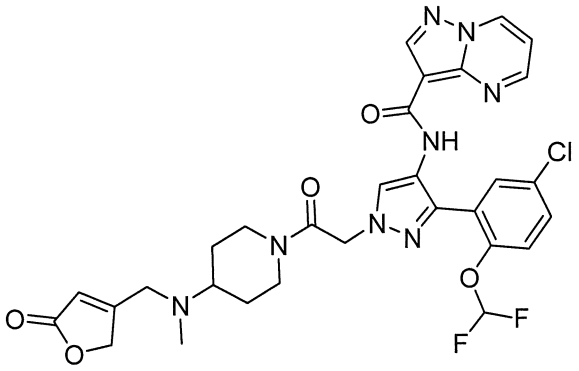


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxo-2,5- dihydrofuran-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (48,8 mg, 0,38 mmol), 4-(bromometyl)-2,5-dihydrofuran-2-on (66,4 mg, 0,38 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,19 mmol) trong DMF (3 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (34,0% cho đến 39,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống

34,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 53,4 mg (45%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl] piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 627,1, R_T = 1,55 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,12 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,51 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 3,41 (s, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H).

Ví dụ 352

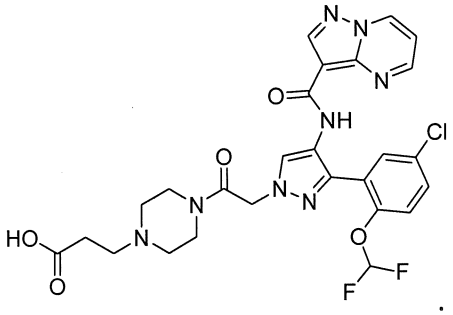


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (46 mg, 0,36 mmol), 4-(bromometyl)-2,5-dihydrofuran-2-on (63mg, 0,36 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(metylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100mg, 0,18 mmol) trong DMF (4 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (40,0% cho đến 48,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 40,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này

tạo ra 15,5 mg (13%) of N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 655,2, R_T = 1,91 phút. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,04 (s, 1H), 5,24-5,22 (m, 2H), 4,86 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 4,39-3,37 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 1H).

Ví dụ 353

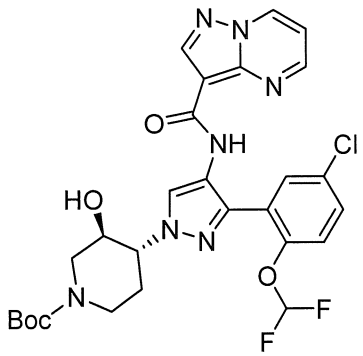


Axit 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoic

Bổ sung etyl 3-(piperazin-1-yl)propanoat hydroclorua (90 mg, 0,40 mmol), DIEA (179,25 mg, 1,39 mmol), HATU (158,20 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (200 mg, 0,35 mmol) trong DMF (4 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 10%. Quá trình này tạo ra 270 mg (thô) etyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 631,2, R_T = 0,66 phút.

Bổ sung KOH (200 mg, 3,56 mmol) và nước (4 mL) vào dung dịch của etyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat (270 mg, 0,43 mmol) trong etanol (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được trung hòa bằng dung dịch 1 N HCl. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (Prep-HPLC-005): Cột, cột XBridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; pha động, nước với 0,05% FA và MeCN (27,0% cho đến 35,0% trong 10 phút, cho đến 95,0% trong 1 phút, giữ 95,0% trong 1 phút, giảm xuống 27,0% trong 2 phút); bộ dò UV 254/220 nm. Quá trình này tạo ra 31,5 mg (11%) muối của axit formic là axit 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-axetyl)piperazin-1-yl]propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 603,1, R_T = 0,81 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,4, 7,0 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,24 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,57 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,49-2,39 (m, 6H).

Ví dụ 354

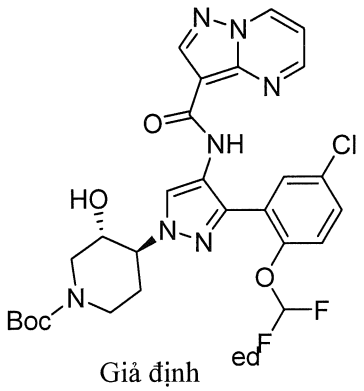


Giả định

tert-butyl (3R,4R)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Bổ sung $Yb(OTf)_3$ (300 mg, 0,484 mmol), tert-butyl 7-oxa-3-azabixyclo [4,1,0]heptane-3-carboxylat (1,20 g, 6,02 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (600 mg, 1,482 mmol) trong 1,2-dicloetan (15 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 65°C qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (4/1). Các hỗn hợp chất đồng phân vùng/chất đồng phân đối ảnh (500 mg) được tách ra bằng HPLC điều chế không đối xứng theo các điều kiện sau: Cột, Phenomenex Lux 5u Xenluloza-4£¬AXIA Packed 250*21,2mm,5um; pha động, Pha động A: Hexan, Pha động B: Etanol; Tốc độ chảy: 20 mL/phút; Gradien: 35 B đến 35 B trong 28 phút; RT 1:10; RT 2:13; Thiết bị phát hiện, 254/220 nm. 30 mg sản phẩm thu được mà Alpha (25°C, Hex : EtOH = 60:40) tạo ra 31,3 mg (3,5%) tert-butyl (3R,4R)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat là chất rắn. (Chất đồng phân đơn này là đỉnh thứ nhất trong HPLC không đối xứng với điều kiện trên). LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 604,3, R_T = 2,08 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,4, 6,9 Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 6,59 (t, 1H, J = 73,7 Hz), 4,37-4,03 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,52 (m, 9H).

Ví dụ 355

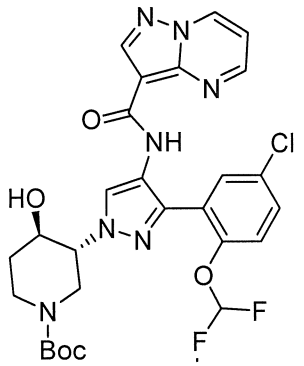


Giả định

tert-butyl (3S,4S)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat

(Chất đồng phân đơn này là đỉnh thứ hai trong HPLC không đối xứng với điều kiện trên) để tạo ra 30,5 mg (3,5%) tert-butyl (3S, 4S)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat là chất rắn. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 604,3, R_T = 2,08 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,59 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,37-4,03 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,52 (m, 9H).

Ví dụ 356

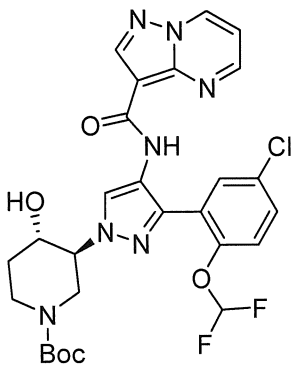


Giả định

tert-butyl (3R,4R)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

(Chất đồng phân đơn này là đỉnh thứ ba trong HPLC không đối xứng với điều kiện trên) để tạo ra 24,8 mg (2,8%) tert-butyl (3R, 4R)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat là chất rắn. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 604,3, R_T = 2,08 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,83 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,53 (m, 9H).

Ví dụ 357

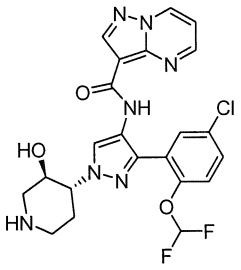


Giả định

tert-butyl (3S,4S)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

(Chất đồng phân đơn này là đỉnh thứ tư trong HPLC không đối xứng với điều kiện trên) để tạo ra 24,9 mg (2,8%) tert-butyl (3S, 4S)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat là chất rắn. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 604,3, R_T = 2,08 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,42-7,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,58 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,15-2,14 (m, 2H), 1,53 (m, 9H).

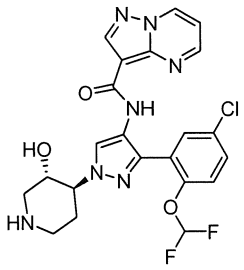
Ví dụ 358



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (giả định)

Hỗn hợp của đỉnh thứ nhất từ sự tách không đối xứng Ví dụ 357 (20 mg, 0,033 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (4 m) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 18 mg (100%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit hydroclorua (giả định) là chất rắn. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 504,2, R_T = 1,38 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,67-8,65 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,4, 7,1 Hz), 6,85 (t, 1H, J = 73,4Hz), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H).

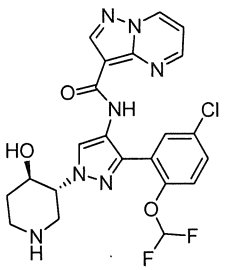
Ví dụ 359



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[(3S, 4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (giả định)

Hỗn hợp của đỉnh thứ hai từ sự tách không đối xứng Ví dụ 357 (Ví dụ 358) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 20 mg (86%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S,4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit hydroclorua (giả định) dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 504,2, R_T = 1,71 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,10 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,66-8,64 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,1, 6,9 Hz), 6,60 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 4H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H).

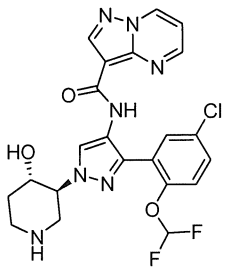
Ví dụ 360



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (Hoàn toàn giả định)

Hỗn hợp của đỉnh thứ ba từ sự tách không đối xứng Ví dụ 357 (Ví dụ 359) (20 mg, 0,033 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 11,3 mg (63%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit hydroclorua là chất rắn. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 504,2, R_T = 1,38 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,12 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,73-8,66 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7Hz), 7,42 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,23(dd, 1H, J = 4,4, 7,1 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 4,46-4,4,28 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26(m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,72-2,24 (m, 2H).

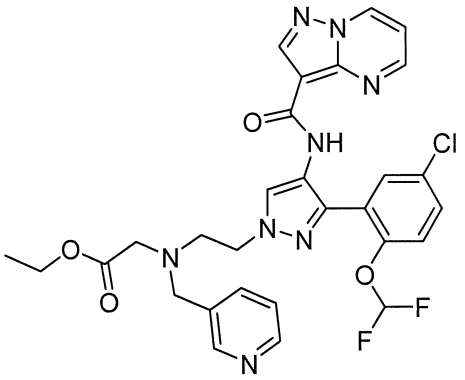
Ví dụ 361



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S, 4S)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của đỉnh thứ tư từ hợp chất Ví dụ 357 (Ví dụ 360) (26 mg) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 22,4 mg (96%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S,4S)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl] pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit hydroclorua dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 504,2, R_T = 1,73 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,08 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,64-8,63 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 4,8, 6,3 Hz), 6,58 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,39-4,4,27 (m, 2H), 3,74-3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 2H).

Ví dụ 362



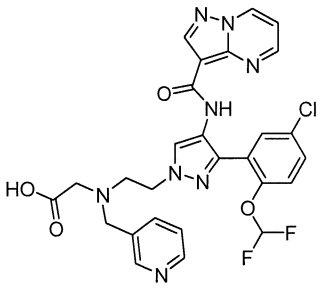
Etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetat

Bổ sung trietylamin (1,01 g, 9,98 mmol) và etyl 2-aminoaxetat hydroclorua (681 mg, 4,88 mmol) vào dung dịch của N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (510 mg, 1,00 mmol) trong EtOH (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Quá trình này tạo ra 420 mg (79%) etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino]axetat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu

màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 534,0, R_T = 1,18 phút.

Bổ sung AcOH (0,1 mL, 1,75 mmol), pyridin-3-carbaldehyt (126 mg, 1,18 mmol) vào dung dịch của etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino]axetat (420 mg, 0,79 mmol) trong EtOH (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và $NaBH_3CN$ (99 mg, 1,58 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Các chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 3%. Sản phẩm thô (100 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-2): Cột, C_{18} silicagel; pha động, $CH_3CN:H_2O$ = 5:95 tăng đến $CH_3CN:H_2O$=24:40 trong vòng 12 phút; bộ dò UV 254 nm. 26 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 25,6 mg (5%) etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 625,3, R_T = 1,68 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,35 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,39-8,37 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,04 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 4,30-4,27 (m, 2H), 4,07 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 1,17 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

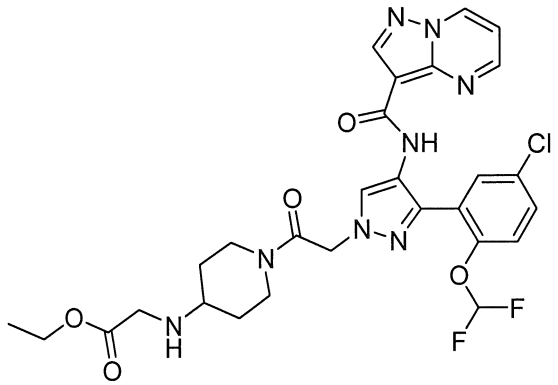
Ví dụ 363



Axit 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetic

Hỗn hợp của etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetat (180 mg, 0,29 mmol), etanol (10 mL) và natri hydroxit 1 N (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được axit hóa bằng 1 HCl đến độ pH = 5. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô (200 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18 silicagel; pha động, CH3CN:H2O=5:95 tăng đến $CH_3CN:H_2O$ = 24:40 trong vòng 12 phút; bộ dò UV 254 nm. 8,6 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 8,6 mg (5%) axit 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetic format dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 597,2, R_T = 2,72 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,39-8,37 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,32-7,22 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,334 (s, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H).

Ví dụ 364



Etyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat

Bổ sung tert-butyl N-(piperidin-4-yl)carbamat (300 mg, 1,50 mmol), trietylamin (700 mg, 6,92 mmol), HATU (670 g, 2,78 mol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (665 mg, 1,44 mmol) trong DMF (7 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở

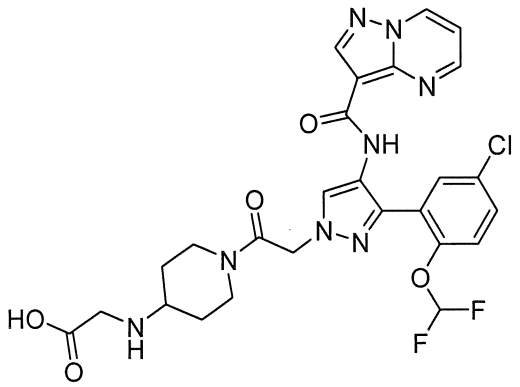
nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. EtOAc (100 mL) và nước (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/hexan (1/1). Quá trình này tạo ra 600 mg (65%) tert-butyl N-[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl) piperidin-4-yl]carbamat dưới dạng chất răng màu vàng. TLC: R_f = 0,3; etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/1.

TFA (2,0 mL, 26,93 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl N-[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]carbamat (600 mg, 0,93 mmol) trong diclometan (8 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (100 mL), và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 450 mg (89%) N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng. TLC: R_f = 0,3; MeOH/DCM = 1/5.

Bổ sung kali carbonat (76 mg, 0,55 mmol), etyl 2-bromoaxetat (0,03 mL, 0,27 mmol) vào dung dịch của N-[1-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (126 mg, 0,24 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và được pha loãng bằng 100 mL etyl axetat. Nước (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột: Xbridge C18, 19*150 mm, 5 um; Pha động A: Nước/0,05% NH_4HCO_3, Pha động B: ACN; Tốc độ chảy: 30 mL/phút; Gradien: 20%B đến 85%B trong 10 phút; 254nm. Quá trình này tạo ra 29,3 mg (98%) etyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl) piperidin-4-yl]amino]axetat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 631,2, R_T = 1,89 phút. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD-d_4) δ:

(ppm) 8,98 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,53-8,52 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 6,51 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,20-5,13 (m, 2H), 4,32 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,91 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 3,36 (s, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 365

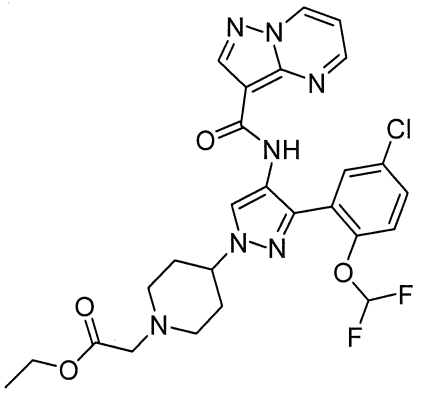


Axit 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetic

Hỗn hợp của etyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]-axetat (200 mg, 0,32 mmol), KOH (100 mg, 1,78 mmol) trong metanol (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột: Xbridge C_{18}, 19*150 mm, 5 um; Pha động A: Nước/0,05% NH_4HCO_3, Pha động B: ACN; Tốc độ chảy: 30 mL/phút; Gradien: 20%B đến 85%B trong 10 phút; 254nm. Quá trình này tạo ra 28,5 mg (15%) axit 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetic dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 603,1, R_T = 1,39 phút. ^1H NMR (400MHz, CD3OD-d_4) δ: (ppm) 8,98 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8 Hz), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,54 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,05 (d, 1H, J =

13,6 Hz), 3,45 (s, 2H), 3,30-3,11 (m, 4H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H).

Ví dụ 366



Etyl 2-(4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-yl)axetat

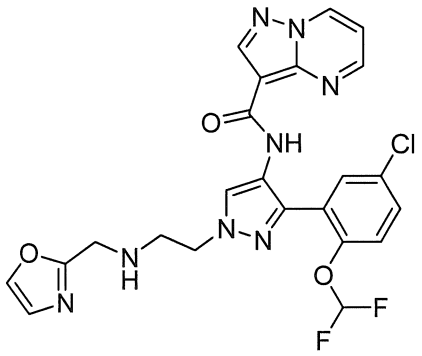
Bổ sung DIEA (2,00 g, 15,47 mmol), 4-dimetylaminopyridin (10 mg, 0,08 mmol) và MsCl (862 mg, 7,53 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1 g, 4,97 mmol) trong DCM (50 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1/1). Quá trình này tạo ra 860 mg (62%) tert-butyl 4-(metansulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 224,0, R_T = 1,42 phút.

Bổ sung Cs_2CO_3 (1,21 g, 3,71 mmol), tert-butyl 4-(metansulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (828 mg, 2,96 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (500 mg, 1,24 mmol) trong MeCN (50 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Các chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 2%. Quá trình này tạo ra 1,1 g (thô) tert-butyl 4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 588,0, R_T = 1,17 phút.

Hỗn hợp của sản phẩm thô từ bước trước tert-butyl 4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-carboxylat (1,1 g) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etanol (20 mL) và được trung hòa bằng NaOH 2N đến độ pH =~8. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 1N trong DCM 5%. Quá trình này tạo ra 320 mg (35%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng.

Bổ sung 50% etyl 2-oxoaxetat hydrat (268 mg, 1,31 mmol), AcOH (0,1 mL, 1,75 mmol) và $NaBH_3CN$ (83 mg, 1,32 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (320 mg, 0,66 mmol) trong etanol (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 60°C trong 12 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 2%. Sản phẩm thô (100 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, silicagel; pha động, $CH_3CN:H_2O$ = 5:95 tăng đến $CH_3CN:H_2O$ = 55:75 trong vòng 12 phút; bộ dò UV 254 nm. 25,3 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 25,3 mg (7%) etyl 2-(4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-yl)axetat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 574,2, R_T = 2,70 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,63-7,25 (m, 5H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,28-3,27 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 3H).

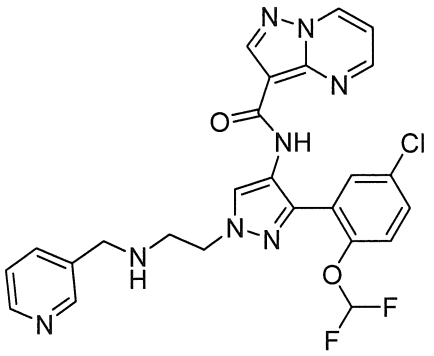
Ví dụ 367



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung 1,3-oxazol-2-carbaldehyt (21,7 mg, 0,22 mmol), tiếp theo là $NaBH_3CN$ (16 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch của N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (15 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, XBridge BEH130 Prep C18 OBD Cột, 19&#65533;100mm 5um 13nm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và ACN (20% ACN cho đến 50% trong 6 phút); bộ dò UV 254/220nm. 52,7 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 52,7 mg (45%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 529,2, R_T = 2,42 phút. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ: (ppm) 9,08 (dd, 1H, J = 1,7, 7,1 Hz), 8,66-8,63 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 6,55 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

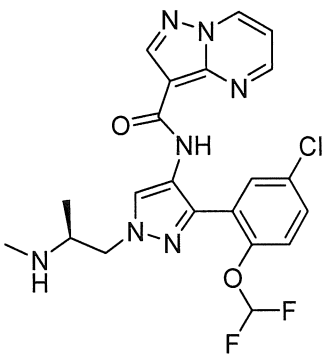
Ví dụ 368



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (150 mg, 0,29 mmol) và pyridin-3-ylmetanamin (158 mg, 1,46 mmol) trong MeCN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-2): Cột, C_{18} silicagel; pha động, CH_3CN:H_2O = 5:95 tăng đến CH_3CN:H_2O = 30:42 trong vòng 12 phút; bộ dò UV 254 nm. Quá trình này tạo ra 57,7 mg (37%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 539,1, R_T = 0,87 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,50 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,41 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz), 8,38 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,27 (br, 1H).

Ví dụ 369



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(metylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung, 4-metoxybenzaldehyt (1,8 g, 13,22 mmol) vào dung dịch của (2S)-2-aminopropan-1-ol (1,0 g, 13,31 mmol) trong MeOH (30 mL). $NaBH_3CN$ (600 mg) sau đó được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Các chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 2,1 g (thô) (2S)-2-[[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]propan-1-ol dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 27) $[M+H]^+$ = 196,0, R_T = 0,95 phút.

Bổ sung AcOH (0,1 mL, 1,75 mmol) và $NaBH_3CN$ (1,8 g, 28,64 mmol) vào dung dịch của (2S)-2-[[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]propan-1-ol (2,1 g, 10,75 mmol) và formaldehyt 37% (900 mg) trong metanol (50 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, được dừng bằng nước (10 mL) và cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (100 mL), rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 10%. Quá trình này tạo ra 1,0 g (44%) (2S)-2-[[(4-metoxyphenyl)metyl](metyl)amino]propan-1-ol dưới dạng dầu không màu. LCMS (Phương pháp 21) $[M+H]^+$ = 210,0, R_T = 0,92 phút.

MsCl (250 mg, 2,18 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch có khuấy của (2S)-2-[[(4-metoxyphenyl)metyl](metyl)amino]propan-1-ol (400 mg, 1,91 mmol) và

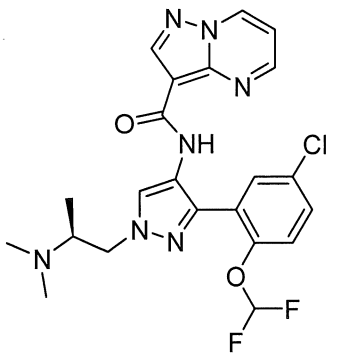
DIEA (516 mg, 3,99 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và được dừng bằng nước (50 mL). Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 510 mg (thô) [(2S)-1-clopropan-2-yl][(4-metoxyphenyl)metyl]metylamin là dầu màu đỏ nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 228,0, R_T = 0,55 phút.

Lọ nhỏ vi sòng dung tích 20mL được nạp N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-3-carboxamit (400 mg, 0,99 mmol), Cs_2CO_3 (652 mg, 2,00 mmol), DMF (10 mL) và [(2S)-1-clopropan-2-yl][(4-metoxyphenyl)metyl]metylamin (454 mg, 1,99 mmol). Bình được tạo môi trường chân không và được nạp lại bằng nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng cuối cùng được chiếu bức xạ bằng chiếu xạ vi sóng trong 30 phút 120°C. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 50 mL nước. Dung dịch tạo ra được chiết bằng diclometan (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp và các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng diclometan/etyl axetat (1:1). Quá trình này tạo ra 420 mg hỗn hợp N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-[[(4-metoxyphenyl)metyl](metyl)amino]propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit và N-[5-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-[[(4-metoxyphenyl)metyl](metyl)amino]propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 596,0, R_T = 0,81 phút.

Bổ sung clo(1-cloetoxy)metanon (240 mg, 1,68 mmol) vào hỗn hợp chất đồng phân vùng từ bước trước (200 mg) trong CH_3CN (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không và được hòa tan bằng 20 mL metanol. Dung dịch tạo ra được khuấy ở 80°C trong 12 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Sản phẩm thô (120 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C_{18} OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (26,0%

MeCN cho đến 40,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Hai phần chiết thu được với chất đồng phân chính (36,3 mg) là hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 476,2, R_T = 2,53 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,11 (dd, 1H, J = 6,3, 13,5 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 6,0, 13,5 Hz), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (br, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

Ví dụ 370

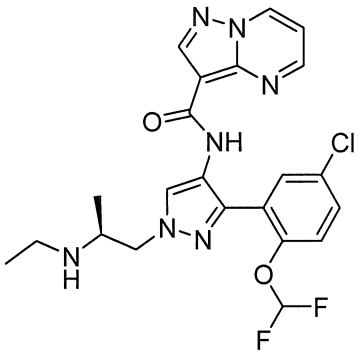


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(dimetylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung formaldehyt 37% dung dịch (16,6 mg, 0,55 mmol), $NaBH_3CN$ (23,3 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch của N-[1-[(2S)-2-aminopropyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (170 mg, 0,37 mmol) trong MeOH (15 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 10%. Sản phẩm thô (80 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C18 OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và MeCN (20,0% MeCN cho đến 35,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Quá trình này tạo ra 29 mg (16%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(dimetylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 10) $[M+H]^+$ = 490,1, R_T = 0,84 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, *J* = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,66 (m, 2H),

8,34 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 7,2, 13,8 Hz), 4,02 (dd, 1H, J = 6,9, 13,8 Hz), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 0,88 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 371

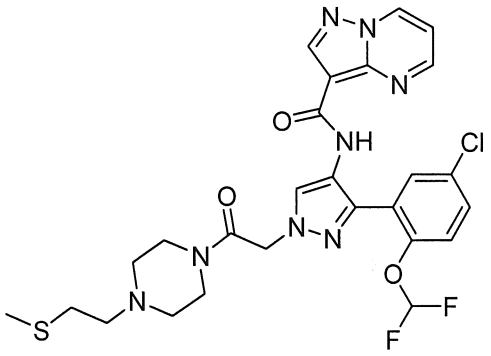


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(etylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung axetaldehyt (48 mg, 40% dung dịch chứa nước) và $NaBH_3CN$ (32,7 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch của N-[1-[(2S)-2-aminopropyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (200 mg, 0,43 mmol) trong EtOH (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Sản phẩm thô (60 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C_{18} OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và MeCN (26,0% MeCN cho đến 40,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. 24,2 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 24,2 mg (11%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(etylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 490,1, R_T = 0,86 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 7,2 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,11

(dd, 1H, J = 6,0, 13,6 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 6,2, 13,6 Hz), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H), 1,52 (br, 1H), 0,97 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 372



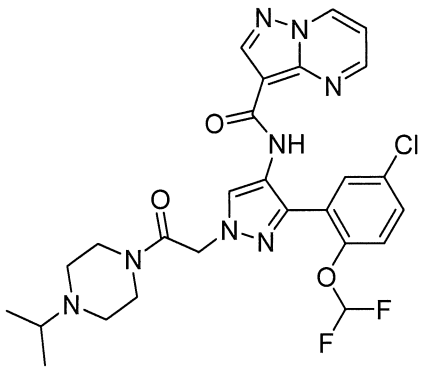
N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung1-clo-2-(metylsulfanyl)etan (710 mg, 6,42 mmol), Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,98 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,00 g, 5,37 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Nước (50 mL) và EtOAc (30 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng etyl axetat (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2). Quá trình này tạo ra 180 mg (13%) tert-butyl 4-[2-(metylsulfanyl)etyl] piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+ = 261$, $R_T = 0,63$ phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin-1-carboxylat (180 mg, 0,69 mmol) trong DCM (5 mL) và axit trifloaxetic (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 5 mL dioxan-HCl. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 120 mg (88%) 1-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin hydroclorua dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+ = 161,1$, $R_T = 0,21$ phút.

Bổ sung 1-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin hydroclorua (102 mg, 0,52 mmol), HATU (119 mg, 0,31 mmol), DIEA (168 mg, 1,30 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (120 mg, 0,26 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Nước (50 mL) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (150 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C18 OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 10mmol NH_4HCO_3 và MeCN (20,0% MeCN cho đến 35,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Quá trình này tạo ra 44,2 mg (28%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(metylsulfanyl)etyl]-piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 605,2, R_T = 1,61 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 4H), 2,2,47-2,33 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

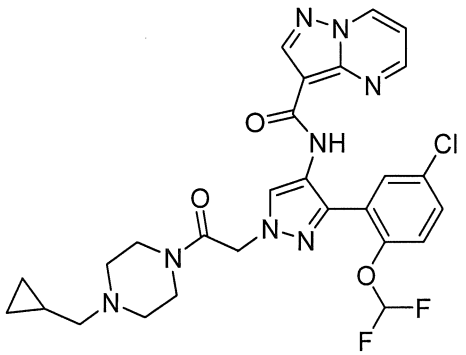
Ví dụ 373



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (126 mg, 0,97 mmol), 1-(propan-2-yl)piperazin (126 mg, 0,98 mmol) và HATU (185 mg, 0,49 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,32 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (200 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18 silicagel; pha động, CH_3CN:H2O=5:95 tăng đến CH_3CN:H_2O=40:60 trong vòng 14 phút; bộ dò UV 254 nm. Quá trình này tạo ra 51,6 mg (28%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 573,2, R_T = 1,80 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 4H), 1,09-0,97 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 374

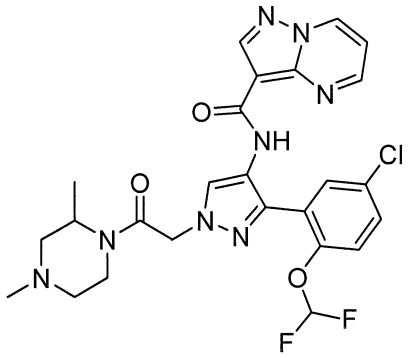


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung DIEA (83 mg, 0,64 mmol), 1-(xyclopropylmetyl)piperazin (60,6 mg, 0,43 mmol) và HATU vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (120 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo

các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C_{18} silicagel; pha động, $CH_3CN:H_2O$ = 5:95 tăng đến $CH_3CN:H_2O$ = 24:40 trong vòng 14 phút; bộ dò UV 254 nm. Quá trình này tạo ra 47,6 mg (38%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 585,2, R_T = 2,40 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, *J* = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,51-3,49 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 4H), 2,23-2,21 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 1H), 0,50- 0,44 (m, 2H), 0,13-0,08 (m, 2H).

Ví dụ 375



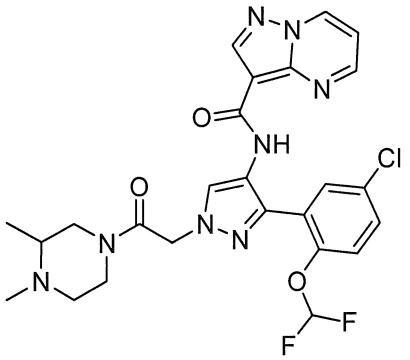
N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung dung dịch formaldehyt 37% chứa nước (405 mg) và AcOH (0,02 mL, 0,35 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (500 mg, 2,50 mmol) trong EtOH (20 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ và $NaBH_3CN$ (315 mg, 5,01 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Quá trình này tạo ra 430 mg (80%) tert-butyl 2,4-dimetylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 215,0, R_T = 1,45 phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (430 mg, 2,15 mmol), và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 520 mg (thô) 1,3-dimetylpiperazin hydroclorua dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 115,0, R_T = 0,25 phút.

Bổ sung DIEA (209 mg, 1,62 mmol), 1,3-dimetylpiperazin hydroclorua (146 mg, 0,97 mmol) và HATU (16 mg, 0,04 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,32 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) và DCM (30 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-2): Cột, C18 silicagel; pha động, CH_3CN:H_2O=5:95 tăng đến CH_3CN:H_2O = 24:40 trong vòng 12 phút; bộ dò UV 254 nm. Quá trình này tạo ra 59,1 mg (33%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 559,2, R_T = 1,63 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,31-5,11 (m, 2H), 4,52-4,47 (m, 0,5H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 0,5H), 3,32-3,21 (m, 0,5H), 2,97-2,83 (m, 0,5H), 2,75 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 2,63 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,20-1,71 (m, 5H), 1,38-1,12 (m, 3H).

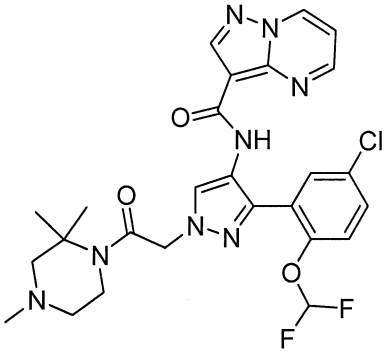
Ví dụ 376



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 559,2, R_T = 2,23 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,35-5,13 (m, 2H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,26-1,91 (m, 5H), 1,01 (d, 3H, J = 6,0 Hz).

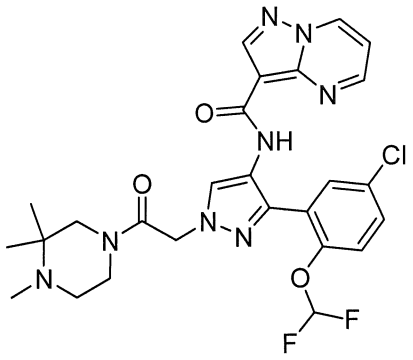
Ví dụ 377



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(2,2,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl 2,2-dimetylpiperazin-1-carboxylat. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 573,2, R_T = 0,97 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,5, 6,9 Hz), 7,03 (t, 1H, 73,1 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

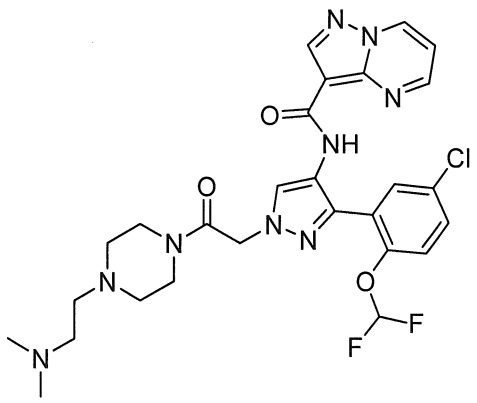
Ví dụ 378



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tert-butyl 3,3-dimetylpiperazin-1-carboxylat. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 573,2, R_T = 2,51 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,26 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,22 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

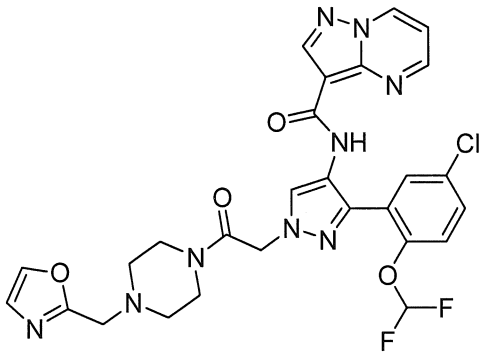
Ví dụ 379



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung dimetyl[2-(piperazin-1-yl)etyl]amin (68 mg, 0,43 mmol), DIEA (125 mg, 0,97 mmol) và HATU (123 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch của axit 2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetic (100 mg, 0,22 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, XBridge BEH130 Prep C18 OBD Cột, 19&#65533;100mm 5um 13nm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và ACN (15% ACN cho đến 40% trong 6 phút); bộ dò UV 254/220nm. Quá trình này tạo ra 79,1 mg (61%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 602,2, R_T = 0,89 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,7, 7,1 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 8H), 2,13 (s, 6H).

Ví dụ 380



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

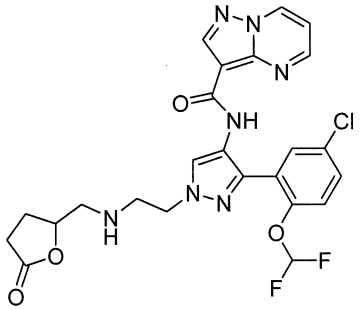
Bổ sung 1,3-oxazol-2-carbaldehyt (172 mg, 1,77 mmol), AcOH (0,01 mL, 0,17 mmol), và $NaBH_3CN$ (152 mg, 2,42 mmol) vào dung dịch của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (300 mg, 1,61 mmol) trong MeOH (15 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Quá trình này tạo ra 480 mg (89%) of tert-butyl 4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl) piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. TLC: R_f = 0,4; MeOH/DCM = 1/10.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin-1-carboxylat (480 mg, 1,44 mmol) dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Quá trình này tạo ra 300 mg (82%) 1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 168,0, R_T = 0,32 phút.

Bổ sung 1-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin hydroclorua (132 mg, 0,65 mmol), HATU (123 mg, 0,32 mmol), DIEA (139 mg, 1,08 mmol) vào dung dịch của axit 2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetic (100 mg, 0,22 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) và DCM (30 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc

trong chân không. Sản phẩm thô (150 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, XBridge BEH130 Prep C18 OBD Cột, 19&#65533;100mm 5um 13nm; pha động, Nước với 10 mM NH_4HCO_3 và ACN (28% ACN cho đến 38% trong 6 phút); bộ dò UV 254/220nm. Quá trình này tạo ra 68,2 mg (52%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 612,1, R_T = 1,70 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,7, 7,1 Hz), 8,69- 8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 4H), 2,45-2,42 (m, 4H).

Ví dụ 381



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Metansulfonyl clorua (2,5 g, 21,8 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch có khuấy của tert-butyl N-(2-hydroxyetyl)carbamat (3,0 g, 18,61 mmol) và DIEA (7,2 g, 55,71 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 100 mL natri bicarbonat. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2). Quá

trình này tạo ra 3,4 g (76%) tert-butyl N-[2-(metansulfonyloxy)- etyl]carbamat là chất rắn màu đỏ. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 225,0, R_T = 0,77 phút.

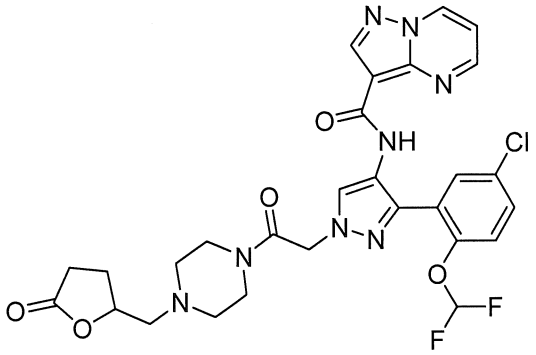
Bổ sung Cs_2CO_3 (2,00 g, 6,14 mmol) và tert-butyl N-[2-(metansulfonyloxy)-etyl]carbamat (1,20 g, 5,01 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (1,00 g, 2,47 mmol) trong CH_3CN (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 70°C qua đêm. Các chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM/EtOAc (3:1). Quá trình này tạo ra 680 mg (50%) tert-butyl N-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)carbamat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 548,0, R_T = 1,33 phút.

Hỗn hợp của tert-butyl N-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)carbamat (420 mg, 0,77 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 15 mL etanol. Giá trị độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8 bằng natri hydroxit (2 mol/L). Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được áp dụng lên trên cột silicagel bằng diclometan/metanol (85/15). Quá trình này tạo ra 260 mg (76%) N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 448,0, R_T = 0,76 phút.

Bổ sung (5-oxooxolan-2-yl)metyl triflometansulfonat (166 mg, 0,67 mmol) và DIEA (173 mg, 1,34 mmol) vào dung dịch của N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (200 mg, 0,45 mmol) trong CH_3CN (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Sản phẩm thô (100 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect

CSH Prep C_{18} OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 0,05% FA và MeCN (24,0% MeCN cho đến 40,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. 31,6 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 32 mg (12%) muối của axit formic là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]-amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 546,1, R_T = 0,82 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,23 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H).

Ví dụ 382

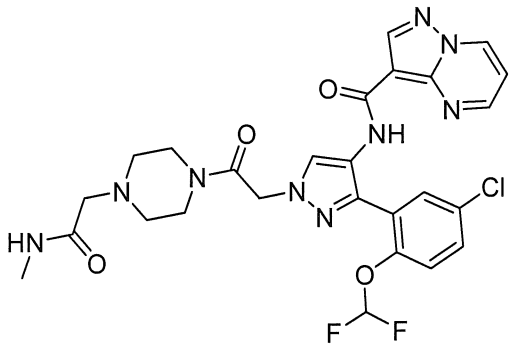


N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Anhydrit triflic nguyên chất Tf_2O (486 mg, 1,72 mmol) được bổ sung từng giọt dung dịch của 5-(hydroxymetyl)oxolan-2-on (200 mg, 1,72 mmol) và DIEA (665 mg, 5,15 mmol) trong DCM (20 mL) trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ -5°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 280 mg (thô) (5-oxooxolan-2-yl)metyl triflometansulfonat dưới dạng chất lỏng màu vàngdưới dạng chất lỏng màu vàng. TLC: R_f = 0,5; etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/2.

Bổ sung DIEA (73,03 mg, 0,57 mmol), và (5-oxooxolan-2-yl)metyl triflometansulfonat (93,49 mg, 0,38 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,19 mmol) trong CH_3CN (15 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (180 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, Cột XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19&#65533;100mm 5um 13nm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và ACN (30% ACN cho đến 40% trong 6 phút); bộ dò UV 254/220nm. 65 mg sản phẩm thu được. Phần cặn được áp dụng lên trên cột silicagel bằng MeOH trong DCM 5%. Quá trình này tạo ra 29,5 mg N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 629,1, R_T = 0,81 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 4H), 2,58 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 2,60-2,46 (m, 6H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H).

Ví dụ 383



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

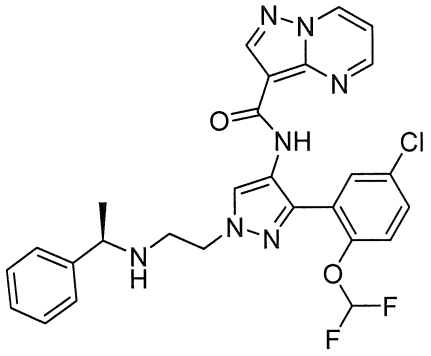
Bổ sung metanamin hydroclorua (406 mg, 6,01 mmol), DIEA (793 mg, 6,14 mmol) và HATU (1,17 g, 3,08 mmol) vào dung dịch của axit 2-[4-[(tert-butoxy)carbonyl]piperazin-1-yl]axetic (500 mg, 2,05 mmol) trong DMF (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Nước (50 mL) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 5%. Quá trình này tạo ra 500 mg tert-butyl 4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 258,0, R_T = 0,52 phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (500 mg, 1,94 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 300 mg (thô) N-metyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit hydroclorua.. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 158,0, R_T = 0,37 phút.

Bổ sung N-metyl-2-(piperazin-1-yl)axetamit hydroclorua (125 mg, 0,65 mmol), HATU (185 mg, 0,49 mmol), DIEA (126 mg, 0,97 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,32 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 8%. Sản phẩm thô (180 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C18 OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 10 mM NH4CO3 và MeCN (26,0% MeCN cho đến 40,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Quá trình này tạo ra 73,9 mg (38%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 602,2, R_T = 3,66 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s,

1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,75 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,95 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H).

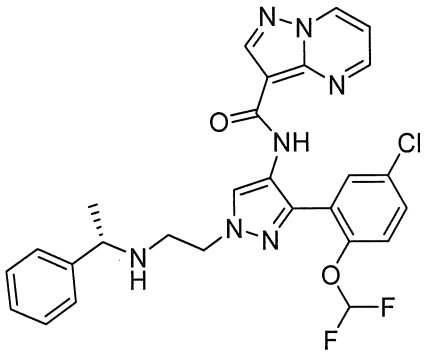
Ví dụ 384



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (100 mg, 0,20 mmol) và (1R)-1-phenyletan-1-amin (242 mg, 2,00 mmol) trong MeCN (3 mL, 57,07 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sản phẩm thô (120 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (2#-Analyse HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Cột, cột XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19&#65533;100mm 5um 13nm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và ACN (40% ACN cho đến 58% trong 6 phút); bộ dò UV 254/220nm. Quá trình này tạo ra 38 mg N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 552,1, R_T = 1,16 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,31-7,17 (m, 6H), 6,98 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,22 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

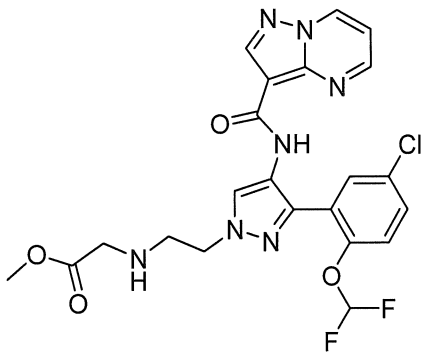
Ví dụ 385



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1S)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl] pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (1S)-1-phenyletan- 1-amin. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 552,1, R_T = 1,15 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,9, 8,9 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,31-7,16 (m, 6H), 6,98 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,22 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 386

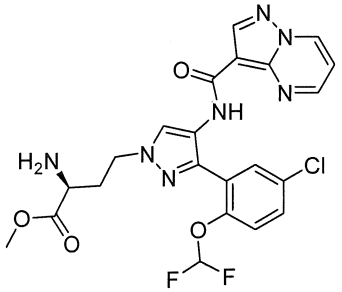


metyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino]axetat

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-

yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 2-aminoaxetat hydroclorua và DIEA. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 520,1, R_T = 0,85 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,8, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,27 (br, 1H).

Ví dụ 387



metyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]butanoat

Bổ sung DIEA (2,58 g, 19,96 mmol), tiếp theo là từng mẻ TBDMS-Cl (1,65 g, 10,95 mmol) vào dung dịch của axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-hydroxybutanoic (2,20 g, 10,03 mmol) trong DCM (80 mL) ở 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Nước (100 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (4:1). Quá trình này tạo ra 800 mg axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]butanoic dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 275,0, R_T = 1,16 phút.

Bổ sung 4-dimetylaminopyridin (29 mg, 0,24 mmol), EDC.HCl (550 mg, 2,87 mmol) và metanol (5 mL) vào dung dịch của axit (2S)-2-[[(tert-

butoxy)carbonyl]amino]-4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]butanoic (800 mg, 2,40 mmol) trong DCM (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4). Quá trình này tạo ra 600 mg (72%) metyl (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-[(tert-butyldimetylsilyl) oxy]butanoat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 348,0, R_T = 1,21 phút.

Dung dịch của metyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]butanoat (600 mg, 1,73 mmol) trong THF (2 mL), nước (2 mL) và AcOH (8 mL, 139,61 mmol, 80,90 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, được chiết bằng DCM (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 400 mg metyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-hydroxybutanoat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 175, R_T = 0,65 phút.

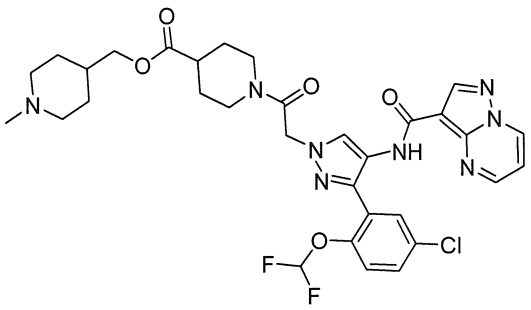
Bổ sung từng giọt DIEA (387 mg, 2,99 mmol), tiếp theo là MsCl (114 mg, 1,00 mmol) vào dung dịch có khuấy của metyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-hydroxybutanoat thô (400 mg,) trong DCM (20 mL) cùng với khuấy ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 510 mg (80%) metyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-(metansulfonyloxy)butanoat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 212,0, R_T = 0,76 phút.

Bổ sung Cs_2CO_3 (326 mg, 1,00 mmol), và metyl (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl] amino]-4-(metansulfonyloxy)butanoat (400 mg, thô) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (200 mg, 0,49 mmol) trong CH_3CN (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Các chất rắn được lọc ra. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng diclometan/etyl axetat (70/30). Quá trình này tạo ra 280 mg (73%) metyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]butanoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 620,0, R_T = 0,98 phút.

Hỗn hợp của metyl (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-butanoat (280 mg), trong DCM/TFA (15 mL, 2:1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô (200 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, Cột XSelect CSH Prep C18 OBD,5um,19*150mm; pha động, Nước với 0,05% FA và MeCN (24,0% MeCN cho đến 40,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. 150 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 148,4 mg (73%) metyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]butanoat format dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 520,1, R_T = 0,82 phút. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H).

Ví dụ 388



(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat

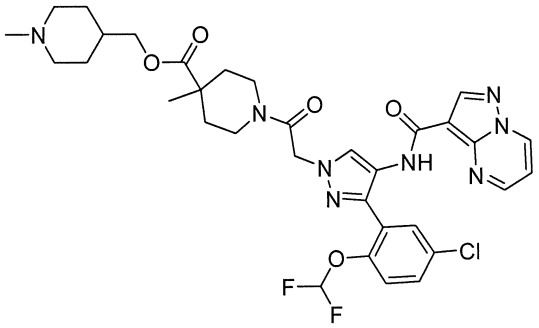
Bổ sung (1-metylpiperidin-4-yl)metanol (1,13 g, 8,75 mmol), EDC.HCl (1,0 g, 5,22 mmol), 4-dimetylaminopyridin (54 mg, 0,44 mmol) vào dung dịch của axit 1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-carboxylic (1,00 g, 4,36 mmol) trong DCM (50 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) được bổ sung. Các pha được tách ra. Pha chứa nước này được chiết bằng DCM (x2) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 6% MeOH trong DCM. Quá trình này tạo ra 1,2g 1-tert-butyl 4-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl piperidin-1,4-dicarboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 341,0, R_T = 0,58 phút.

Hỗn hợp của 1-tert-butyl 4-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1,2 g, 3,52 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 1,5 g (thô) (1-metylpiperidin-4-yl)metyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 241,0, R_T = 0,19 phút.

Bổ sung (1-metylpiperidin-4-yl)metyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua (178 mg, 0,64 mmol), DIEA (126 mg, 0,97 mmol), HATU (160 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (150 mg, 0,32 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 8%. Sản phẩm thô (80 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, Cột XSelect CSH Prep C_{18} OBD,5um,19*150mm; pha động, Nước với 0,05% FA và MeCN (32,0% MeCN cho đến 50,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Quá trình này tạo ra 37 mg (16%) muối của axit formic là (1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-

yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 685,2, R_T = 1,05 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,36-5,18 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 2H).

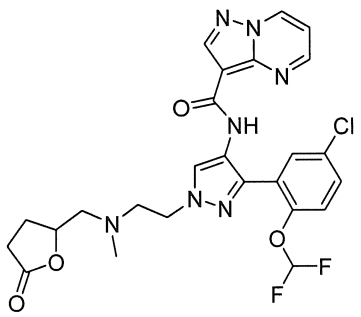
Ví dụ 389



(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của (1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 1-[(tert-butoxy)carbonyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylic. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 699,2, R_T = 0,95 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,85- 2,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 4H), 1,54-1,48(m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

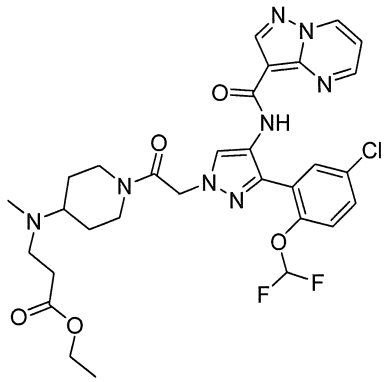
Ví dụ 390



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung formaldehyt 37% trong nước (23 mg), tiếp theo là $NaBH_3CN$ (24,6 mg, 0,39 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (140 mg, 0,26 mmol) trong MeOH (20 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 8%. Sản phẩm thô (60 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C18 OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 0,05% FA và MeCN (18,0% MeCN cho đến 36,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Quá trình này tạo ra 22,4 mg muối của axit formic là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 560,2, R_T = 0,94 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H).

Ví dụ 391



etyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat

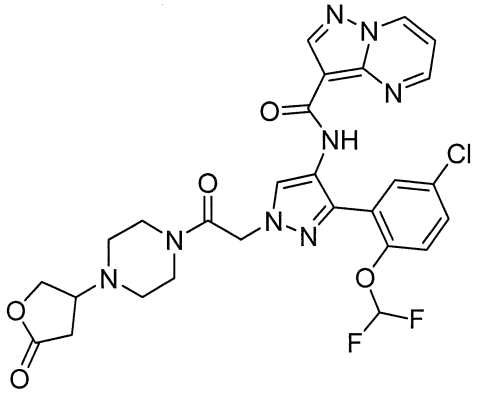
Bổ sung AcOH (0,1 mL, 1,75 mmol) và etyl 3-oxopropanoat (1,63 g, 14,04 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 4-(metylamino)piperidin-1-carboxylat (1,00 g, 4,67 mmol) trong etanol (50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và $NaBH_3CN$ (882 mg, 14,04 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4%. Quá trình này tạo ra 580 mg tert-butyl 4-[(3-etoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino]piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+ = 315,0$, $R_T = 1,14$ phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-[(3-etoxy-3-oxopropyl)(metyl)amino]piperidin-1-carboxylat (580 mg, 1,84 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền mịn với EtOAc. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 200 mg (thô) etyl 3-[metyl(piperidin-4-yl)amino] propanoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+ = 215,0$, $R_T = 0,45$ phút.

Bổ sung HATU (123 mg, 0,32 mmol), DIEA (83 mg, 0,64 mmol), và etyl 3-[metyl(piperidin-4-yl)amino]propanoat hydroclorua (200 mg) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg, 0,22 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) được bổ sung. Hỗn hợp tạo ra này được chiết bằng DCM (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (82 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C18 OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 0,05% FA và MeCN (18,0% MeCN cho đến 36,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. 20,3 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 20,3 mg (13%) muối của axit formic là etyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 659,2, R_T = 0,90 phút. ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,36-5,15 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,02 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,61-1,25 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Ví dụ 392



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,0 g, 5,37 mmol), oxolan-2,4-dion (1,07 g, 10,69 mmol) và AcOH (0,2 mL) trong THF (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. $NaBH_3CN$ (508 mg, 8,08 mmol) được bổ sung. Dung dịch

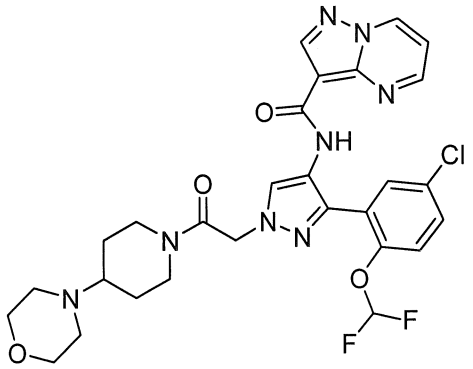
tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng diclometan/etyl axetat (1/4). Quá trình này tạo ra 400 mg (28%) tert-butyl 4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 10) $[M+H]^+$ = 271,0, R_T = 0,56 phút.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-carboxylat (400 mg, 1,48 mmol) và dung dịch HCl dioxan bão hòa (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 380 mg (thô) 4-(piperazin-1-yl)oxolan-2-on hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 22) $[M+H]^+$ = 171,0, R_T = 0,38 phút.

Bổ sung 4-(piperazin-1-yl)oxolan-2-on hydroclorua (250 mg, 1,21 mmol), HATU (247 mg, 0,65 mmol), DIEA (167 mg, 1,29 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino] pyrazol-1-yl}axetic (200 mg, 0,43 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50 mL) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (x3) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được cho qua tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM 8%. Sản phẩm thô (80 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, XSelect CSH Prep C18 OBD Cột,5um,19*150mm; pha động, Nước với 0,05% FA và MeCN (32,0% MeCN cho đến 60,0% trong 10 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. 37 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 36,7 mg (14%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 28) $[M+H]^+$ = 615,0, R_T = 0,99 phút. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H),

4,26-4,18 (m, 1H), 3,49 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 4H).

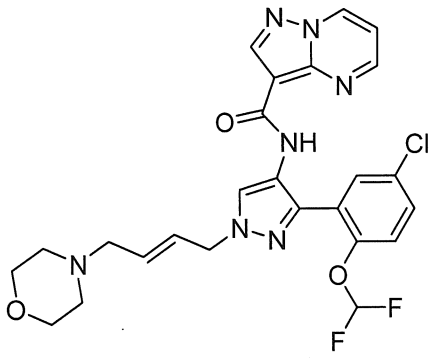
Ví dụ 393



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung HATU (100 mg, 0,26 mmol), DIEA (85 mg, 0,66 mmol), và 4-(piperidin-4-yl)morpholin hydroclorua (67 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch của axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)amino]pyrazol-1-yl}axetic (100 mg) trong DMF (2 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô (60 mg) được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): Cột, Cột XSelect CSH Prep C18 OBD. 5μm, 19*150mm; pha động, Nước với 10 mM NH_4CO_3 và MeCN (20,0% MeCN cho đến 35,0% trong 8 phút); Thiết bị phát hiện, 254/220. Quá trình này tạo ra 28,3 mg (21%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 615,2, R_T = 1,84 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24- 5,21 (m, 2H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,55 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 5H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,54- 1,21 (m, 2H).

Ví dụ 394



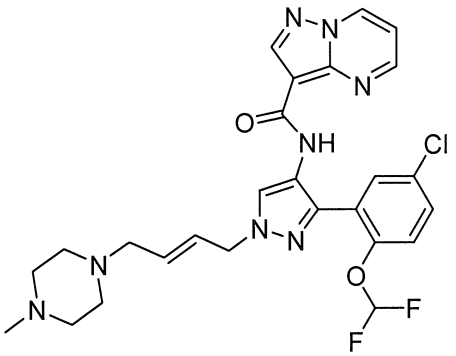
N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(morpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Hỗn hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (400 mg, 0,99 mmol), (2E)-1,4-diclobut-2-en (370 mg, 2,96 mmol) và xesi carbonat (1 g, 3,07 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), và được rửa bằng H_2O (x3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/hexan (1:1). Các phần chiết thích hợp được kết hợp và cô đặc trong chân không. Quá trình này tạo ra 320 mg (66%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-clobut-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. TLC: R_f = 0,4; etyl axetat/ete dầu mỏ = 1:1.

Dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[(2E)-4-clobut-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (160 mg, 0,324 mmol) và morpholin (0,5 mL) trong DMF (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Sản phẩm thô (200 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, silicagel; pha động, CH_3CN/H_2O=20% tăng đến CH_3CN/H_2O=50% trong vòng 20 phút; bộ dò UV 254 nm. 35,4 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 35,4 mg (20%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(morpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS

(Phương pháp 23) $[M+H]^+$ = 544,0, R_T = 2,37 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,74 (s, 1 H), 9,34 (dd, 1 H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68-8,66 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1 H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,94-5,84 (m, 1 H), 5,79-5,69 (m, 1 H), 4,82 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,56 (t, 4 giờ, J = 4,6 Hz), 2,96 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,40-2,30 (m, 4 giờ).

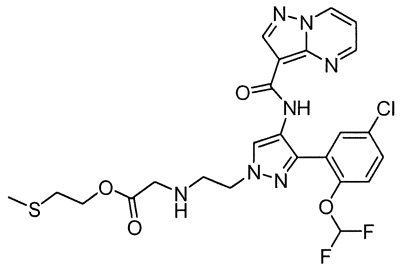
Ví dụ 395



N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự với phương pháp tổng hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(morpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1 đến metylpiperazin. LCMS (Phương pháp 23) $[M+H]^+$ = 557,1, R_T = 1,76 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,74 (s, 1 H), 9,34 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,68-8,66 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,92-5,80 (m, 1 H), 5,78-5,66 (m, 1 H), 4,81 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,94 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,45-2,20 (m, 8 H), 2,13 (s, 3 H).

Ví dụ 396



2-(metylthio)etyl 2-(2-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-4-(pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamido)-1H-pyrazol-1-yl)etylamino)axetat

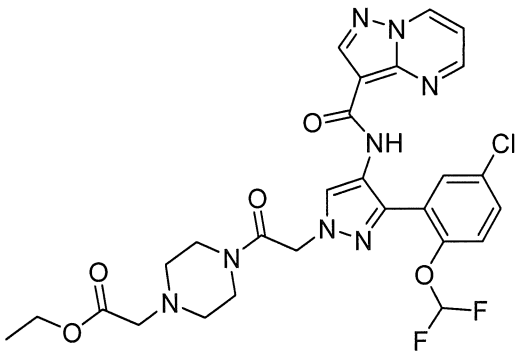
Bổ sung axit 2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino axetic (3,19 g, 18,21 mmol), HOBt (2,82 g, 20,87 mmol), EDC.HCl (3,99 g, 20,81 mmol) và DIEA (2mL) vào dung dịch của 2-(metylsulfanyl)etan-1-ol (2,40 g, 26,04 mmol) trong DMF (15mL). Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (3/1). Quá trình này tạo ra 2,00 g (31%) 2-(metylsulfanyl)etyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino] axetat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 21): $[M+H]^+ = 250$, R_T=1,37min.

Bổ sung dung dịch HCl dioxan bão hòa (10mL) vào dung dịch của 2-(metylsulfanyl)etyl 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]axetat (2,00 g, 8,02 mmol) trong dioxan (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này tạo ra 1,2 g muối 2-(metylsulfanyl)etyl 2-aminoaxetat HCl dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 25): $[M+H]^+$= 150, R_T=0,28 phút.

Bổ sung N-[1-(2-bromoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (364 mg, 0,71 mmol) và DIEA (1,57 g, 12,15 mmol) vào dung dịch của muối 2-(metylsulfanyl)etyl 2-aminoaxetat HCl (792 mg, 3,57 mmol) trong CH_3CN. Dung dịch tạo ra được khuấy ở 75°C qua đêm và cô đặc

trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng Prep-HPLC theo các điều kiện sau (2#-Waters 2767-2 (HPLC-08)): Cột, Xbridge Prep Phenyl, 5 um, 19x150 mm; pha động, Nước với 50 mmol amoni bicarbonat và axetonitril (10,0% axetonitril cho đến 33,0% trong 2 phút, cho đến 53,0% trong 8 phút, cho đến 100,0% trong 1 phút, giảm xuống 10,0% in 1 min); bộ dò UV 220 nm. Quá trình này tạo ra 53,1 mg (2%) muối của axit formic là 2-(metylsulfanyl)etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl] etyl)amino]axetat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàngdưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20): $[M+H]^+$ = 580,15, R_T = 2,76 phút. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,27-4,18 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,99 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,07 (s, 3H).

Ví dụ 397

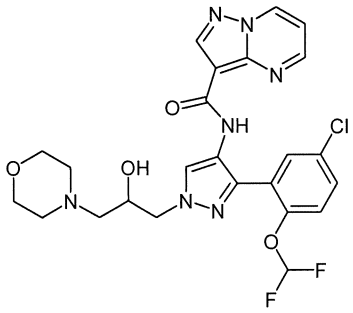


Etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat

Axit {3-(5-clo-2-diflometoxyphenyl)-4-[(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl) amino]pyrazol-1-yl}axetic (500 mg), DIEA (440 mg, 3,40 mmol), HATU (460 mg, 1,21 mmol) vào dung dịch của etyl 2-(piperazin-1-yl)axetat hydroclorua (400 mg, 1,92 mmol) trong DMF (10 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng MeOH trong DCM 4,5% để tạo ra 59,4 mg (11%) etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-

yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 617,2, R_T = 2,68 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 4H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 403

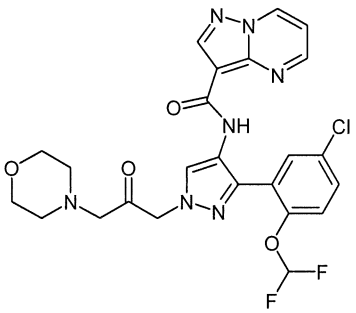


N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung Cs_2CO_3 (970 mg, 2,977 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (1,00 g, 2,47 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL), và được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 2-(clometyl)oxiran (2,28 g, 24,64 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra này được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng etyl axetat (100mL), rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (60/40) để tạo ra 500 mg (44%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(oxiran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 24), $[M+H]^+$ = 461,1, R_T = 1,30 phút.

Bổ sung DIEA (67 mg, 0,518 mmol) và morpholin (14 mg, 0,161 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(oxiran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (50 mg, 0,11 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy ở 60°C qua đêm, làm lạnh, được pha loãng bằng 30 mL etyl axetat, rửa bằng 2x10 mL nước và 2x10mL nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng diclometan/metanol (95/5). Quá trình này tạo ra 50 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; Pha động A:Nước/0,05% NH_4HCO_3, Pha động B: ACN; Tốc độ chảy: 20 mL/phút; Gradien: 30%B đến 70%B trong 10 phút; 254nm để thu được 40 mg (67%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-hydroxy-3-(morpholin-4-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 35) $[M+H]^+$= 548,2, R_T=2,28 phút. ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,56 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,42 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,32 (d, 2H, J = 4,8 Hz).

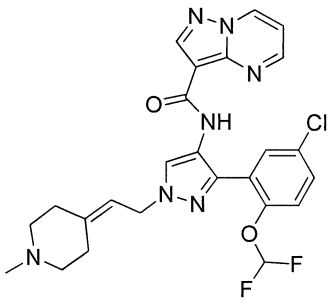
Ví dụ 414



N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung từng giọt dung dịch của DMSO (144 mg) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch có khuấy của oxalyl diclorua (0,46 mL, 0,923 mmol, 2 M) trong diclometan (6 mL) ở – 78°C, trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa ở nhiệt độ này và dung dịch của N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (253 mg, 0,461 mmol) trong 2 mL diclometan được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ này. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ này. Sau đó, DIEA (476 mg, 3,683 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ này. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 0,5 giờ ở -78°C và sau đó đuược để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng 50 mL etyl axetat, rửa bằng 2x20 mL nước và 2x20 mL nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (200 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau: Cột: X Bridge RP, 19*150 mm, 5 um; Pha động A:Nước/0,05% NH_4HCO_3, Pha động B: ACN; Tốc độ chảy: 30 mL/phút; Gradien: 25%B đến 44%B trong 10 phút; 254nm để tạo ra 108,6mg (43%) -(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$= 546,2, R_T = 1,68min. ^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$-*d*): δ (ppm) 9,89 (s, 1H), 8,77 (dd, 1H, *J* = 1,5, 6,9 Hz), 8,72 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H, *J* = 1,5, 4,2 Hz), 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,99 (dd, 1H, *J* = 4,2, 7,2 Hz), 6,47 (t, 1H, *J* = 73,8 Hz), 5,07 (s, 1H), 3,76 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 3,26 (s, 2H), 2,56 (t, 4H, *J* = 4,8 Hz).

Ví dụ 415



N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metylpiperidin-4-yliden)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

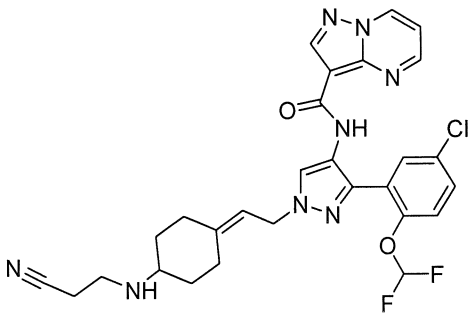
Bổ sung tert-butyl 4-[2-(metansulfonyloxy)etyliden]piperidin-1-carboxylat (650 mg, 2,128 mmol) vào hỗn hợp của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (215,20 mg, 0,532 mmol), Cs_2CO_3 (694,8 mg, 2,132 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm, và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (9/1). Quá trình này tạo ra 310 mg (95%) tert-butyl 4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyliden)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu trắng nhạtdưới dạng dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 614,2, R_T = 1,11 phút.

Bổ sung axit trifloaxetic (6 mL) vào dung dịch của tert-butyl 4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyliden) piperidin-1-carboxylat (310 mg, 0,505 mmol) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 514,1, R_T = 0,91 phút.

Dung dịch chứa nước của formaldehyt 40% (210 mg) được bổ sung vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(piperidin-4-yliden)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (360,00 mg, 0,700 mmol) trong metanol (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ và

$NaBH_3CN$ (44,02 mg, 0,700 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được áp dụng lên trên tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng diclometan/MeOH (10/1). Sản phẩm thô (60 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, silicagel; pha động, ACN/10mmolNH_4HCO_3=40% tăng đến ACN/10mmolNH_4HCO_3=75% trong vòng 6 phút; bộ dò UV 254 nm để thu được 4,3 mg (1%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1-metylpiperidin-4-yliden)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 32): $[M+H]^+$ = 528,1, R_T = 2,21 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,32 (s, 1 H), 7,67-7,61 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,44 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H).

Ví dụ 421



N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanoetylamino)xyclohexyliden)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Metansulfonyl clorua (1,87 g, 16,325 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 2-[1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yliden]etan-1-ol (2,00 g, 10,86 mmol) và DIEA (4,21 g, 32,57 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9). Quá trình này tạo ra 1,95 g (68%) 2-[1,4-

dioxaspiro[4,5]decan-8-yliden]etyl metansulfonat dưới dầu màu trắng nhạt. TLC: R_f = 0,6; etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/2.

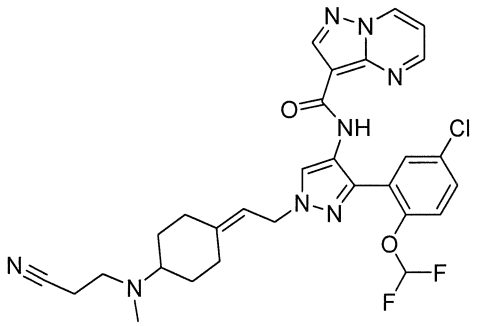
Bổ sung Cs_2CO_3 (3,62 g, 11,11 mmol) và 2-[1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yliden]etyl metansulfonat (1,94 g, 7,39 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (1,50 g, 3,71 mmol) trong N,N-dimetylformamit (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (3/2) để tạo ra 1,59 g (75%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yliden]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin -3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 31) $[M+H]^+$ = 571,4, R_T = 1,21 phút.

Dung dịch chứa nước HCl đặc (16 mL) được bổ sung vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yliden]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (1,59 g, 2,785 mmol) trong 1,4-dioxan (160 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan, rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô, và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (3/2). Quá trình này tạo ra 930 mg (63%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-oxoxyclohexyliden)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 25) $[M+H]^+$ = 527,1, R_T = 0,94 phút.

Bổ sung 3-aminopropannitril (199,5 mg, 2,85 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-oxoxyclohexyliden)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (300,0 mg, 0,569 mmol) trong metanol (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, $NaBH_3CN$ (71,56 mg, 1,14 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đặc trong chân không. Phần cặn được áp dụng lên trên tấm ngắn của silicagel rửa giải bằng etyl axetat. Sản phẩm thô (60 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, silicagel; pha động, ACN/0,05%NH_4HCO_3=30% tăng đến ACN/0,05%NH_4HCO_3=55% trong vòng 8 phút; bộ dò UV 254 nm. 6,7 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 6,7 mg (2%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(2-xyanoetyl)amino] xyclohexyliden]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp 34) $[M+H]^+$ = 581,4, R_T = 2,44 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 5,45 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 4,80 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,79-2,72 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 5H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H).

Ví dụ 420

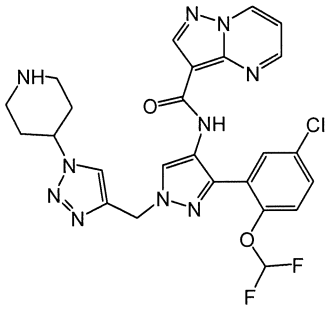


N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyanoetyl)(metyl)amino)xyclohexyliden)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung 40% HCHO dung dịch chứa nước (75 mg, 0,96 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(2-xyanoetyl)amino] xyclohexyliden]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (140,0 mg, 0,241 mmol) trong metanol (20 mL,). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, $NaBH_3CN$ (15,14 mg, 0,241 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và cô đặc

trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng diclometan/MeOH (10/1). Quá trình này tạo ra 34,7 mg (24%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(2-xyanoetyl)(metyl) amino]xyclohexyliden]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 33) $[M+H]^+$ = 595,4, R_T = 1,43 phút. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,5, 7,5 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 5,43 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,81 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 5H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 2H).

Ví dụ 452



N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Natri azit (246 mg, 2,79 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4-bromopiperidin-1-carboxylat (1,00 g, 3,79 mmol) và natri iodua (113 mg, 0,753 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được khuấy ở 60°C qua đêm, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Cảnh báo: phản ứng này cần được thực hiện phía sau màn chống nổ. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 10 mL dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa. Dung dịch tạo ra được chiết bằng 2x50 mL etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không. Phần cặn được áp dụng lên trên cột silicagel bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4). Quá trình này tạo ra 800 mg (93%) tert-butyl 4-azidopiperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. TLC: R_f = 0,6; etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/4.

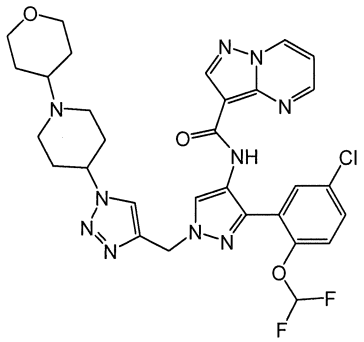
Bổ sung Cs_2CO_3 (3,23 g, 9,913 mmo) và 3-cloprop-1-yn (720 mg, 9,663 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (2g, 4,941 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 mL). Hỗn hợp tạo ra này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat. Quá trình này tạo ra 1,74 g (80%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 23) $[M+H]^+$ = 443,0, R_T = 1,45 phút.

Bổ sung DIEA (980,6 mg, 7,587 mmol), CuI (143,7 mg, 0,755 mmol), tert-butyl 4-azidopiperidin-1-carboxylat (858,8 mg, 3,795 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (1,68 g, 3,794 mmol) trong N,N-dimetylformamit (40 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat. Quá trình này tạo ra 1,98 g (78%) tert-butyl 4-[4-([3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 24) $[M+H]^+$ = 669,2, R_T = 1,34 phút.

Bổ sung dung dịch HCl chứa nước đặc (15 mL) vào dung dịch của tert-butyl 4-[4-([3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (1,98 g, 2,96 mmol) trong metanol (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra này được cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 1,85g sản phẩm thô, sản phẩm này đủ cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Một phần nhỏ được tinh chế để biệt hóa và bổ sung sinh học. Sản phẩm thô (100 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, silicagel; pha động, ACN/H_2O (10mmol NH_4HCO_3)=18% tăng đến ACN/H_2O (10mmol NH_4HCO_3) = 49% trong 9 phút; bộ dò UV 254 nm. 42,1 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 42,0 mg N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[[1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl]-1H-

pyrazol-4-yl]pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 36) $[M+H]^+$ = 569,2, R_T = 2,59 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,69 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,68-8,64 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,49 (s, 2 H), 4,58-4,51 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,30-2,25 (br, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H).

Ví dụ 457

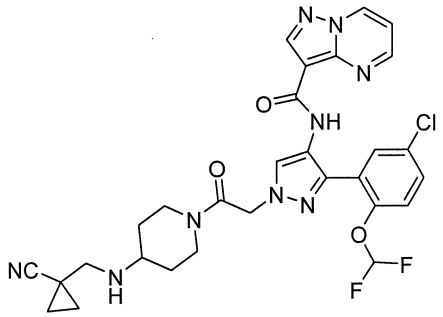


N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung oxan-4-on (264,9 mg, 2,646 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[[1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit hydroclorua (200 mg, 0,330 mmol) trong diclometan (30 mL). Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Then $NaBH(OAc)_3$ (280,8 mg, 1,325 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ và cô đặc trong chân không. Phần cặn được áp dụng lên trên cột rửa giải silicagel bằng DCM/MeOH (80:20). Sản phẩm thô (150 mg) được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, silicagel; pha động, ACN/H_2O (10mmol NH_4HCO_3) = 20% tăng đến ACN/H_2O (10mmol NH_4HCO_3)=49% trong vòng 8 phút; bộ dò UV 254 nm. 56,9 mg sản phẩm thu được. Quá trình này tạo ra 56,9 mg (26%) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-

([1-[1-(oxan-4-yl)piperidin-4-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit dưới dạng chất răng màu vàng nhạt. LCMS (Phương pháp 20) $[M+H]^+$ = 653,3, R_T = 1,74 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,67-8,66 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,58-4,45 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,51-2,33 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,70-1,67 ((m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H).

Ví dụ 468



N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

Bổ sung trietylamin (11,2 mL, 80,5 mmol) vào dung dịch của 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (9,80 g, 67,1 mmol) trong diclometan (150 mL) trong môi trường nitơ. Dung dịch này sau đó được làm lạnh xuống 0^0C và được bổ sung từng giọt cùng với khuấy 2-cloaxetyl clorua (6,53 mL, 80,5 mmol) trong diclometan (50 mL) vào dung dịch này trong hơn 1,5 giờ. Dung dịch này sau đó được khuấy qua đêm, để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong quá trình xử lý. Phản ứng này sau đó được dừng bằng cách bổ sung 1 N HCl (100 mL). Dung dịch này sau đó được chiết bằng etyl axetat và các lớp etyl axetat được làm khô bằng bột magie sulfat khan, rắn, lọc và cô đặc để tạo ra 2-clo-1-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)etan-1-on là dầu màu nâu (15,44 g). Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế cho bước tiếp theo.

Bổ sung N,N-Dimetylformamit (40 mL) vào N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (4,65 g, 11,5 mmol) và xesi carbonat (10,08 g, 30,94 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung 2-clo-1-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)etan-1-on (5,34 g, 20,2 mmol) trong N,N-dimetylformamit (4,5 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. LC/MS (phương pháp 31) thể hiện hoàn thành phản ứng. Phản ứng này sau đó được lọc và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu đỏ. Hỗn hợp này sau đó được hòa tan trong 30 mL diclometan và được tinh chế bằng ISCO sử dụng cột silic oxit và rửa giải bằng etyl axetat trong heptan 0-100% trong 5 phút tiếp theo là metanol trong diclometan 0-15% để tạo ra 5,16 g (8,78 mmol) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit là chất rắn dạng bọt màu vàng. LC/MS (phương pháp 39) $[M+H]^+$ = 589,2, R_T = 1,91 phút.

Bổ sung axit p-toluensulfonic (359 mg, 2,06 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (1,01 g, 1,72 mmol) trong axeton (20 mL) và được làm hồi lưu lại trong 6 giờ. LC/MS (phương pháp 31) thể hiện sản phẩm và sự có mặt của lượng nhỏ nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được dừng bằng nước. Dung dịch này sau đó được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng bột magie sulfat khan, rắn và lọc để tạo ra dầu màu đỏ. Chất này sau đó được tinh chế bằng ISCO với cột silic oxit và được rửa giải bằng metanol trong diclometan 0-15% để tạo ra 0,43 g (0,78 mmol) N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-oxo-1-piperidyl) etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit là chất rắn có bọt màu trắng nhạt. LC/MS (phương pháp 39) $[M+H]^+$ = 544,1, R_T = 1,91 phút.

Bổ sung axit axetic (0,3 mL, 5,24 mmol) vào dung dịch của N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-oxo-1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit (201,7 mg 0,38 mmol) trong diclometan (1,0 mL). Sau đó, bổ sung 1-(aminometyl)xyclopropancarbonitril (47,2 mg, 0,466 mmol) vào dung dịch này. Dung dịch này sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Phản ứng

này sau đó được làm lạnh xuống 0^0C và bổ sung natri triaxetyoxyborohydrua (124,1 mg, 0,56 mmol) vào dung dịch này và được khuấy trong 3 giờ và để ấm đếm nhiệt độ trong phòng trong quá trình xử lý. LC/MS (phương pháp 31) thể hiện sản phẩm là đỉnh chính. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung 2 mL nước, tiếp theo là 10 mL dung dịch atri bicarbonat bão hòa. Dung dịch này được chiết bằng diclometan và các lớp hữu cơ được làm khô bằng bột magie sulfat khan, rắn, lọc và cô đặc để tạo ra chất rắn màu trắng. 20,6 mg sau đó được tinh chế bằng cách tinh chế HPLC pha đảo để tạo ra 10,2 mg N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit. LC/MS (phương pháp 38) $[M+H]^+$ = 624,2, R_T = 2,80 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (dd, J= 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,83 (t, J = 16,2 Hz, 2H), 1,33 1,12 (m, 4H), 0,94 (m, 2H).

Thử nghiệm enzym

Thử nghiệm enzym JAK được tiến hành như sau:

Hoạt tính của miền JAK1 và JAK2 kinaza tái tổ hợp được phân lập được xác định bằng cách theo dõi sự phosphoryl hóa của peptit thu được từ JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr, được gắn nhãn huỳnh quang trên đầu tận N có 5-carboxyfloresxein) sử dụng kỹ thuật Caliper LabChip® (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Để xác định các hằng số ức chế (K_i), các hợp chất được pha loãng theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào 50 µL phản ứng kinaza chứa enzym được tinh chế (1,5 nM JAK1, hoặc 0,2 nM JAK2), 100 mM dung dịch đệm HEPES (pH 7,2), Brij-35 0,015%, 1,5 µM cơ chất peptit, ATP (25 µM), 10 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT ở nồng độ DMSO cuối cùng là 2%. Các phản ứng được ủ ở nhiệt độ 22^oC trong các đĩa vi chuẩn độ polypropylen 384 lỗ trong 30 phút và sau đó dừng bằng cách bổ sung 25 µL dung dịch chứa EDTA (100 mM dung dịch đệm HEPES (pH 7,2), Brij-35 0,015%,

150 mM EDTA), tạo ra nồng độ EDTA cuối cùng là 50 mM. Sau khi kết thúc phản ứng kinaza, tỷ lệ của sản phẩm phosphoryl hóa được xác định bằng phân số của toàn bộ cơ chất peptit sử dụng Caliper LabChip® 3000 theo mô tả của nhà sản xuất. Các trị số K_i sau đó được xác định sử dụng mô hình gắn kết chặt Morrison (Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. and Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)) được biến đổi để ức chế cạnh tranh ATP [$K_i = K_{i,app} / (1 + [ATP] / K_{m,app})$].

Thử nghiệm con đường JAK1 trong các dòng tế được tiến hành như sau:

Hiệu quả chất ức chế (EC_{50}) được xác định trong các thử nghiệm gốc tế bào được xác định để xác định sự phosphoryl hóa STAT phụ thuộc JAK1. Như lưu ý ở trên, sự ức chế tín hiệu IL-4, IL-13, và IL-9 bằng cách phong bế con đường tín hiệu JAK/STAT có thể làm dịu các triệu chứng hen ở các mô hình viêm phổi tiền lâm sàng (Mathew et al., 2001, J Exp Med 193(9): 1087-1096; Kudlacz et. al., 2008, Eur J. Pharmacol 582(1-3): 154-161).

Trong một phương pháp thử nghiệm, các tế bào bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào ở người TF-1 thu được từ the American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA) được sử dụng để đo xuôi dòng sự phosphoryl hóa STAT6 phụ thuộc JAK1 của sự kích thích IL-13. Trước khi sử dụng trong các thử nghiệm, các tế bào TF-1 bị bỏ đói GM-CSF qua đêm trong môi trường OptiMEM (Life Technologies, Grand Island, NY) đã được bổ sung 0,5% huyết thanh bào thai bê dải than/dextran (FBS), 0,1 mM axit amin không cơ bản (NEAA), và 1 mM natri pyruvat. Các thử nghiệm được chạy trong các đĩa 384 lỗ trong môi trường OptiMEM không có huyết thanh sử dụng 300.000 tế bào trong một lỗ. Trong phương pháp thử nghiệm thử hai, các tế bào biểu mô phế quản ở người BEAS-2B thu được từ ATCC được dàn mỏng ở mức 100.000 tế bào trong một lỗ của đĩa có 96 lỗ một ngày trước thử nghiệm. Thử nghiệm BEAS-2B được chạy trong môi trường phát triển hoàn chỉnh (môi trường gốc biểu mô phế nang cộng với bulletkit; Lonza; Basel, Thụy Sĩ).

Các hợp chất thử nghiệm pha loãng theo dãy 1:2 trong DMSO và sau đó được pha loãng theo tỷ lệ 1:50 trong môi trường chỉ trước khi sử dụng. Các hợp chất được

pha loãng được bổ sung vào các tế bào, trong nồng độ DMSO cuối cùng là 0,2%, và được ủ trong 30 phút (đối với thử nghiệm TF-1) hoặc 1 giờ (đối với thử nghiệm BEAS-2B) ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng xytokin tái tổ hợp ở người ở các nồng độ EC_{90} tương ứng của chúng, như được xác định trước đây cho từng lô riêng. Các tế bào được kích thích bằng IL-13 (R&D Systems, Minneapolis, MN) trong 15 phút ở nhiệt độ 37°C. Các phản ứng tế bào TF-1 được dừng bằng cách bổ sung trực tiếp 10x dung dịch đệm phân giải (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA), trong khi những lần ủ tế bào BEAS-2B được dừng lại bằng cách loại bỏ môi trường và bổ sung 1x dung dịch đệm phân giải. Các mẫu tạo ra được làm đông lạnh trong các đĩa ở nhiệt độ -80°C. Sự ức chế qua trung gian hợp chất của sự phosphoryl hóa STAT6 được đo trong các chất phân giải tế bào sử dụng kỹ thuật MesoScale Discovery (MSD) (Gaithersburg, MD). Các trị số EC_{50} được xác định bằng nồng độ của hợp chất cần để ức chế 50% sự phosphoryl hóa so với nồng độ của hợp chất được đô để khống chế DMSO.

Bảng 2 đưa thông tin JAK1 K_i, JAK2 K_i và IL-13-pSTAT6 IC_{50} đối với các ví dụ được lưu ý của các bảng đã chỉ cũng như thông tin LCMS (ESI).

Bảng 2:

Ví dụ	LCMS (ESI) m/z [M+H]+	Phương pháp LCMS	LCMS RT (Min)	JAK1 Ki (uM)	JAK2 Ki (uM)	IL13-pSTAT6 EC50_TF-1 (uM)	IL13-pSTAT6 EC50 (uM)_BEAS-2B
1	488,0	5	2,93	0,00162	0,00046	0,0211	
2	503,3	5	2,32	0,00072	0,00019	0,0052	0,0195
3	570,9	5	2,82	0,00079	0,00081	0,0167	0,0324
4	556,9	5	2,83	0,00066	0,00080	0,5473	

5	585,0	5	2,88	0,00084	0,00078	0,0111	
6	611,1	5	3,02	0,00071	0,00075	0,0059	
7	586,0	5	2,58	0,00110	0,00096	1,0402	
8	585,0	5	3,03	0,09634	0,11951	0,7456	
9	586,0	11	0,90	0,00071	0,00028	0,0156	0,5543
10	571,9	11	0,90	0,00065	0,00032		
11	600,1	11	0,93	0,00105	0,00030	0,0118	
12	599,1	5	2,96	0,00130	0,00117	0,0150	
13	661,1	5	3,38	0,00073	0,00066	0,0220	
14	615,0	5	2,86	0,00114	0,00113	0,3348	
15	659,0	5	3,58	0,00053	0,00093	0,3345	
16	647,0	5	3,24	0,00062	0,00056	0,0081	
17	788,3	5	3,57	0,00071	0,00085	0,0809	
18	682,1	5	2,91	0,00056	0,00056	0,2743	
19	684,2	5	2,85	0,00072	0,00071	0,3792	
20	570,9	5	2,87	0,00051	0,00121	0,3435	
21	570,9	5	2,90	0,00047	0,00116	3,0382	
22	696,1	5	2,87	0,00094	0,00095	0,1575	
23	726,2	5	3,20	0,00070	0,00081	0,0086	

24	584,9	5	2,88	0,00078	0,00202	0,0049	
25	585,0	5	2,90	0,00066	0,00161	0,1214	
26	655,1	5	2,93	0,00077	0,00094	0,0062	
27	677,0	5	2,84	0,00046	0,00055	0,1444	
28	613,1	5	3,06	0,00082	0,00084	0,0035	0,1770
29	584,9	5	2,85	0,00101	0,00176	0,0056	
30	584,9	5	2,85	0,00070	0,00169		
31	663,1	5	2,84	0,00037	0,00053	0,1024	
32	684,4	5	2,87	0,00046	0,00050	0,0985	
33	689,3	5	3,29	0,00066	0,00049	0,0062	0,0485
34	732,2	5	3,00	0,00047	0,00046		
35	766,4	5	2,94	0,00051	0,00073	0,2346	
36	725,3	5	2,99	0,00084	0,00062	0,0576	
37	677,2	5	3,26	0,00110	0,00078	0,0118	
38	629,2	5	2,94	0,00088	0,00078	0,0085	
39	641,2	5	2,86	0,00055	0,00087	0,0066	
40	625,2	5	3,13	0,00065	0,00061	0,0038	0,1280
41	585,2	5	2,86	0,00091	0,00147	0,0080	
42	585,2	5	2,86	0,00069	0,00067	0,0031	

43	647,2	5	3,24	0,00066	0,00036	0,0150	
44	647,2	5	3,24	0,00054	0,00022	0,0067	
45	585,2	5	2,87	0,00074	0,00178	0,0071	0,0245
46	669,3	5	3,14	0,00058	0,00070	0,0082	
47	678,3	5	3,39	0,00033	0,00054	0,0110	
48	585,2	5	2,87	0,00094	0,00185	0,0137	0,0594
49	585,2	5	2,86	0,00050	0,00096	0,0113	
50	643,2	5	2,93	0,00099	0,00074	0,0320	
51	728,3	5	2,99	0,00109	0,00106	0,0779	
52	653,4	5	3,39	0,00065	0,00062	0,0054	0,0388
53	585,2	5	2,85	0,00061	0,00122	0,0109	
54	730,4	5	3,23	0,00076	0,00067	0,0151	
55	697,3	5	3,29	0,00085	0,00072	0,0210	
56	600,1	5	2,90	0,00074	0,00026	0,0069	
57	626,2	5	3,07	0,00059	0,00013	0,0150	
58	704,2	5	3,34	0,00060	0,00033	0,0256	
59	639,2	5	4,10	0,00050	0,00080	0,0037	
60	725,2	5	3,62	0,00110	0,00070	0,0462	
61	585,2	5	2,91	0,00023	0,00068	0,0275	0,0324

62	585,2	5	2,91	0,00207	0,00268	0,0558	0,0892
63	612,2	5	2,84	0,00034	0,00070	0,0057	0,0122
64	545,0	5	2,81	0,00066	0,00084		
65	559,0	5	2,89	0,00054	0,00069	0,0094	
66	545,0	5	2,84	0,00058	0,00178	0,0356	0,3345
67	573,0	5	2,88	0,00089	0,00187	0,0146	0,0715
68	617,0	5	2,98	0,00074	0,00168	0,0134	
69	599,1	5	2,95	0,00086	0,00245	0,0204	
70	587,0	5	2,94	0,00067	0,00238	0,0161	
71	587,0	5	3,01	0,00106	0,00466		
72	587,1	5	3,01	0,00117	0,00407	0,0072	
73	617,1	5	3,01	0,00071	0,00171		
74	603,1	5	2,87	0,00097	0,00242	0,0385	
75	587,9	11	0,91	0,00066	0,00061	0,0787	
76	630,2	11	0,89	0,00050	0,00052		
77	630,2	11	0,88	0,00060	0,00051	0,2095	
78	587,9	12	1,18	0,00208	0,00138	0,0524	
79	587,9	12	1,18	0,00454	0,00211	0,1582	
80	663,2	5	3,26	0,00043	0,00087	0,0049	

81	545,1	5	2,92	0,00535	0,00324	0,2532	
82	602,2	5	3,01	0,00117	0,00053	0,0087	
83	559,2	5	2,84	0,00107	0,00159	0,0423	0,1425
84	599,2	5	3,02	0,00091	0,00147	0,0246	
85	663,3	5	3,37	0,00086	0,00166	0,0153	0,1003
86	664,3	5	3,10	0,00072	0,00160	0,0252	
87	598,2	5	2,97	0,00040	0,00073	0,0154	0,0140
88	672,2	5	3,03	0,00172	0,00191	0,2987	
89	649,2	5	3,38	0,00088	0,00145	0,0227	
90	679,3	5	3,12	0,00095	0,00131	0,0233	
91	665,2	5	3,10	0,00075	0,00115	0,1487	
92	683,2	5	3,50	0,00092	0,00203	0,0556	
93	717,3	5	3,63	0,00128	0,00258	0,0959	
94	697,3	5	3,57	0,00120	0,00207	0,0424	0,0931
95	693,3	5	3,38	0,00080	0,00260	0,0173	
96	643,3	5	2,90	0,00063	0,00140	0,0041	
97	731,3	5	3,70	0,00116	0,00197	0,1869	
98	649,3	5	3,22	0,00079	0,00181	0,0038	0,0381
99	641,2	5	4,39	0,00040	0,00076	0,0017	0,0305

100	679,3	5	3,35	0,00084	0,00201	0,0054	
101	669,3	5	3,63	0,00067	0,00177	0,0165	
102	699,2	5	3,71	0,00062	0,00110	0,0085	0,0347
103	731,3	5	5,49	0,00398	0,00795	0,2649	
104	757,2	5	3,65	0,00093	0,00211	0,0202	
105	757,2	5	3,52	0,00145	0,00317	0,0500	
106	713,3	5	3,48	0,00109	0,00229	0,0155	
107	713,2	5	3,55	0,00097	0,00249	0,0176	
108	735,4	5	3,81	0,00247	0,00366	0,0431	
109	719,5	5	3,64	0,00322	0,00730	0,0429	
110	693,5	5	3,51	0,00104	0,00203	0,0089	0,0875
111	739,4	5	4,00	0,00310	0,01061	0,2030	
112	693,4	5	3,38	0,00045	0,00101	0,0963	
113	741,4	5	3,74	0,00119	0,00215	0,0306	
114	680,4	5	3,43	0,00052	0,00134	0,0153	
115	683,3	5	5,43	0,00128	0,00248	0,0577	
116	717,3	5	5,38	0,00376	0,00704	0,0233	
117	725,4	5	3,97	0,00051	0,00113	0,0086	0,0546
118	731,4	5	4,01	0,00257	0,00445	0,1001	0,3030

119	727,2	5	3,45	0,00121	0,00051	0,0208	
120	705,4	5	3,78	0,00030	0,00023	0,1179	
121	717,3	5	3,56	0,00024	0,00031	0,1397	
122	727,3	5	3,43	0,00027	0,00017	0,0249	
123	677,3	5	3,49	0,00223	0,00163	0,0076	0,0487
124	691,3	5	3,48	0,00121	0,00290	0,0879	0,5355
125	707,4	5	3,55	0,00061	0,00220	0,0117	
126	683,3	5	3,40	0,00063	0,00180	0,0149	
127	721,4	5	3,80	0,00078	0,00244	0,0724	
128	717,3	5	3,51	0,00112	0,00309	0,0425	
129	677,3	5	3,46	0,00114	0,00333	0,0142	
130	699,3	5	3,50	0,00110	0,00291	0,0323	
131	745,3	5	3,46	0,00107	0,00268	0,0237	
132	703,3	5	4,87	0,00057	0,00127	0,0031	0,0973
133	731,3	5	5,56	0,00651	0,00833		
134	637,2	5	3,09	0,00033	0,00069	0,0023	0,0118
135	681,3	5	3,32	0,00052	0,00115	0,0269	
136	574,0	12	1,18	0,00064	0,00025	0,0367	
137	632,0	11	0,94	0,00053	0,00072		

138	560,2	11	0,87	0,00052	0,00026		
139	588,2	5	2,93	0,00078	0,00036	0,0402	
140	617,9	11	0,88	0,00046	0,00039	0,0293	
141	632,1	11	0,90	0,00068	0,00059	0,0150	
142	587,0	5	2,91	0,00165	0,00038	0,0363	
143	656,1	5	3,47	0,00076	0,00018	0,0204	
144	628,0	7	0,98	0,00054	0,00017	0,0128	0,0213
145	664,0	9	1,26	0,00057	0,00016	0,0148	
146	628,0	9	1,20	0,00045	0,00013	0,0039	
147	658,0	9	1,19	0,00055	0,00014	0,0118	
148	616,0	11	0,99	0,00064	0,00010	0,0094	
149	601,9	13	1,75	0,00081	0,00020	0,0083	0,0198
150	602,0	11	0,98	0,00073	0,00017	0,0201	
151	678,0	11	1,04	0,00200	0,00042	0,0938	
152	657,3	5	3,03	0,00108	0,00019	0,0119	
153	629,2	5	2,91	0,00155	0,00027	0,0365	
154	628,3	5	3,06	0,00142	0,00023	0,0027	
155	613,2	5	3,01	0,00156	0,00024	0,0051	
156	601,2	5	3,05	0,00153	0,00019	0,0318	

157	559,1	5	2,93	0,00132	0,00075	0,0092	
158	615,3	5	2,47	0,00212	0,00026	0,0388	
159	631,2	5	2,53	0,00232	0,00024	0,0578	
160	573,3	5	2,90	0,00302	0,00039	0,0193	
161	663,3	5	2,92	0,00123	0,00013	0,0223	
162	588,1	5	2,93	0,00059	0,00018	0,0154	
163	629,1	5	2,99	0,00069	0,00019	0,0073	
164	643,1	5	3,13	0,00044	0,00006	0,0056	
165	574,2	5	2,88	0,00038	0,00015	0,0069	
166	719,4	5	3,60	0,00091	0,00026	0,0229	
167	678,3	5	3,49	0,00053	0,00018	0,0197	
168	587,3	5	3,03	0,00147	0,00029	0,0077	
169	643,2	5	3,03	0,00116	0,00022	0,0068	
170	573,3	5	2,86	0,00167	0,00025	0,0114	
171	516,9	11	0,98	0,00072	0,00017	0,0219	
172	530,9	11	0,99	0,00088	0,00015	0,0159	
173	642,3	5	3,00	0,00058	0,00013	0,0048	
174	559,1	5	3,27	0,00067	0,00009	0,0123	
175	617,2	5	3,32	0,00078	0,00013	0,0134	

176	561,2	5	2,96	0,00068	0,00012	0,0127	
177	623,2	5	3,02	0,00045	0,00009	0,0150	
178	593,2	5	3,43	0,00123	0,00043	0,0839	
179	635,2	5	3,79	0,00304	0,00090	0,1302	
180	637,3	5	3,65	0,00125	0,00035	0,0384	
181	679,3	5	3,79	0,00199	0,00048	0,0956	
182	502,9	12	1,23	0,00049	0,00020	0,0089	
183	502,9	11	1,00	0,00049	0,00023	0,0068	
184	547,3	11	1,00	0,00076	0,00018	0,0035	
185	489,1	11	0,91	0,00059	0,00031		
186	488,9	12	1,10	0,00071	0,00020	0,0123	
187	742,4	5	3,94	0,00705	0,00903		
188	548,1	5	3,20	0,00126	0,00084	0,0058	0,0349
189	587,2	5	3,19	0,00259	0,00161	0,0053	0,0200
190	562,1	5	3,18	0,00269	0,00202	0,0146	0,0098
191	576,1	5	3,29	0,00293	0,00292	0,0105	
192	638,2	5	3,73	0,00500	0,00372	0,2723	
193	619,1	5	3,03	0,00223	0,00146	0,0235	
194	578,2	5	3,15	0,00228	0,00144	0,0174	

195	560,1	5	3,07	0,00136	0,00086	0,0165	
196	596,1	5	3,71	0,00174	0,00105	0,0174	
197	586,3	5	3,10	0,00089	0,00086	0,0062	
198	616,1	5	5,36	0,00272	0,00217	0,0291	
199	590,3	5	3,51	0,00122	0,00107	0,0073	
200	618,2	5	3,17	0,00124	0,00107	0,0059	0,0254
201	624,2	5	3,55	0,00505	0,00376	0,1837	
202	727,4	5	4,89	0,00110	0,00182	0,0158	
203	655,3	5	3,96	0,00548	0,00415		
204	766,4	5	3,77	0,00200	0,00141	0,0079	0,1715
205	520,2	5	3,02	0,00080	0,00058	0,0044	0,0338
206	610,2	5	3,64	0,01404	0,00867		
207	560,1	5	3,26	0,00101	0,00069	0,0236	
208	588,0	5	5,29	0,00138	0,00108	0,0335	
209	503,0	5	3,16	0,00078	0,00028	0,0074	0,0415
210	545,1	5	3,48	0,00016	0,00010	0,2397	
211	570,9	5	2,86	0,00110	0,00138	0,0209	
212	585,1	5	2,92	0,00091	0,00193	0,0306	
213	615,2	5	2,97	0,00149	0,00234		

214	556,9	5	2,82	0,00117	0,00129		
215	630,2	12	1,12	0,00133	0,00126		
216	585,0	5	2,87	0,00113	0,00182	0,0125	
217	570,9	5	2,87	0,00107	0,00137		
218	585,0	5	2,92	0,00101	0,00308	0,0756	
219	556,9	5	2,87	0,00056	0,00128	1,0320	
220	556,9	5	2,84	0,00122	0,00271	1,1706	
221	570,9	5	2,88	0,00092	0,00168	0,1305	
222	599,0	5	2,94	0,00054	0,00159	0,0289	
223	584,9	5	2,94	0,00044	0,00072	0,1867	
224	599,0	5	2,96	0,00056	0,00147	0,0193	
225	641,3	5	3,15	0,00039	0,00129	0,0050	0,0423
226	816,4	5	3,59	0,00041	0,00111	0,0415	
227	545,1	5	2,89	0,00055	0,00093	0,0036	0,0271
228	575,1	5	2,84	0,00047	0,00089	0,0111	0,0655
229	589,1	5	2,98	0,00038	0,00084	0,0033	0,0516
230	589,1	5	2,84	0,00061	0,00071		
231	619,2	5	2,85	0,00054	0,00118		
232	637,1	5	3,05	0,00074	0,00146		

233	559,1	5	2,89	0,00078	0,00143	0,0100	0,0181
234	575,0	5	2,83	0,00058	0,00122		
235	575,1	5	2,82	0,00058	0,00108	0,0213	0,1140
236	607,0	5	4,68	0,00041	0,00074		
237	632,1	5	4,47	0,00032	0,00076		
238	646,1	5	3,32	0,00045	0,00055		0,0218
239	559,1	5	2,87	0,00155	0,00238	0,0086	
240	589,1	5	2,88	0,00100	0,00168		
241	585,1	5	2,98	0,00087	0,00125		
242	571,0	5	2,89	0,00095	0,00103		
243	560,0	5	2,88	0,00049	0,00036		
244	589,9	11	0,90	0,00049	0,00024		
245	604,0	11	0,94	0,00035	0,00022		
246	573,9	11	0,91	0,00108	0,00057	0,0488	
247	574,1	11	0,91	0,00055	0,00030		
248	600,2	11	0,94	0,00062	0,00039		
249	545,9	12	1,09	0,00073	0,00044	0,0323	
250	572,0	11	0,89	0,00139	0,00048		
251	574,0	11	1,01	0,00083	0,00046		

252	571,9	11	0,99	0,00081	0,00015	0,0430	
253	652,3	5	3,35	0,00056	0,00041	0,0183	
254	499,0	5	3,87	0,00163	0,00077	0,1174	
255	555,1	5	3,39	0,00056	0,00040	0,0862	
256	585,2	5	3,45	0,00131	0,00095	0,0920	
257	603,1	5	4,28	0,00293	0,00210	1,0000	
258	596,1	5	3,46	0,00117	0,00072	0,0710	
259	624,2	5	3,29	0,00093	0,00056	0,0130	
260	562,1	5	2,56	0,00774	0,00265	0,0685	
261	569,1	5	3,62	0,01790	0,01024		
262	560,1	5	2,85	0,00584	0,00173	0,0627	
263	519,0	5	3,23	0,00150	0,00203	0,0192	
264	574,1	5	3,06	0,00269	0,00238	0,0198	
265	576,1	5	3,09	0,00363	0,00429	0,0228	
266	575,2	5	3,64	0,00024	0,00010	0,0059	
267	576,1	5	3,50	0,00066	0,00062	0,0358	
268	546,1	5	3,68	0,00049	0,00046	0,0055	
269	545,9	5	3,55	0,00033	0,00083		
270	547,0	11	1,01	0,00024	0,00020		

271	517,2	11	1,06	0,00021	0,00013		
272	576,0	5	3,30	0,00033	0,00078		
273	577,1	12	1,17	0,00049	0,00023		
274	560,0	5	3,58	0,00034	0,00091	0,0032	0,0131
275	590,1	5	3,54	0,00031	0,00089		
276	623,1	5	3,05	0,00023	0,00018		
277	562,0	5	3,43	0,00051	0,00083		
278	546,0	5	3,51	0,00024	0,00063		0,0050
279	651,2	12	1,35	0,00039	0,00022		
280	560,0	5	3,69	0,00039	0,00081	0,0043	0,0215
281	631,0	5	4,75	0,00048	0,00045	0,0022	
282	567,0	11	1,10	0,00017	0,00012		
283	646,1	11	1,19	0,00055	0,00029		
284	528,0	5	4,28	0,00015	0,00037	0,0016	0,0125
285	637,1	11	1,20	0,00061	0,00047		
286	637,0	11	1,23	0,00054	0,00026		
287	552,0	5	4,22	0,00035	0,00065		
288	532,0	5	3,77	0,00058	0,00111	0,0028	0,0363
289	622,0	5	4,22	0,00030	0,00038		

290	547,0	11	1,04	0,00024	0,00011		
291	546,0	5	3,69	0,00054	0,00055	0,0036	0,0317
292	503,0	5	4,52	0,00039	0,00040	0,0014	0,0210
293	546,0	5	3,83	0,00029	0,00038	0,0030	0,0081
294	506,0	5	3,00	0,00089	0,00057	0,0062	0,0367
295	463,0	5	2,81	0,00049	0,00021	0,0055	0,0345
296	531,2	5	3,10	0,00026	0,00021	0,0056	0,0283
297	489,1	5	2,87	0,00032	0,00007	0,0071	0,0308
298	503,2	5	2,93	0,00052	0,00018	0,0044	0,0215
299	595,2	5	3,08	0,00038	0,00039	0,0041	0,0104
300	615,0	5	4,42	0,00028	0,00018	0,0040	0,0142
301	581,2	5	3,22	0,00033	0,00036	0,0034	0,0095
302	635,2	5	3,27	0,00060	0,00111	0,0162	
303	703,3	5	5,09	0,00190	0,00328	0,0784	
304	475,1	17	6,52	0,00078	0,00039	0,0059	0,0469
305	489,1	18	7,75	0,00061	0,00032	0,0109	0,0426
306	534,2	14	1,13	0,00115	0,00054	0,0062	0,0659
307	574,2	15	2,23	0,00145	0,00059	0,0061	0,0250
308	530,1	5	4,27	0,00024	0,00055	0,0015	0,0236

309	534,1	16	2,68	0,00134	0,00047	0,0163	0,0490
310	589,2	26	0,82	0,00052	0,00059		8,8300
311	589,1	25	0,85	0,00125	0,00073		2,6000
312	522,2	20	2,5	0,00040	0,00032		0,0719
313	538,2	20	2,7	0,00021	0,00021		0,0218
314	539,2	20	2,53	0,00062	0,00039		0,0995
315	539,1	25	1,45	0,00072	0,00040		0,0823
316	635	21	1,56	0,00048	0,00104		0,1420
317	587,1	25	1,8	0,00064	0,00116		0,0229
318	615,2	25	0,93	0,00056	0,00111		0,0283
319	573,2	20	2,86	0,00050	0,00086		0,0577
320	621	21	1,53	0,00031	0,00060		0,0473
321	644,2	20	2,34	0,00040	0,00090		0,0133
322	603,2	20	2,83	0,00031	0,00080		0,0411
323	503,1	20	1,65	0,00068	0,00033		0,0209
324	531,2	20	2,67	0,00095	0,00161		0,0566
325	616,3	20	2,41	0,00041	0,00103		0,0651
326	554,2	20	2,79	0,00021	0,00028		0,0070
327	554,2	20	1,58	0,00025	0,00020		0,0077

328	554,2	20	1,58	0,00021	0,00023		0,0102
329	617,2	24	1,53	0,00030	0,00076		0,0115
330	643,2	25	1,49	0,00039	0,00088		0,0343
331	617,1	25	1,51	0,00039	0,00077		0,0176
332	631,2	28	0,89	0,00049	0,00091		0,0692
333	700,2	24	2,21	0,00069	0,00196		0,0065
334	714,2	24	2,42	0,00069	0,00181		0,0061
335	714,2	24	1,94	0,00084	0,00222		0,0121
336	687,2	28	0,86	0,00049	0,00105		0,0145
337	728,2	24	1,87	0,00083	0,00252		0,0232
338	645,2	24	2,97	0,00036	0,00116		0,0177
339	701,2	20	0,92	0,00041	0,00101		0,0094
340	659,2	28	1,23	0,00044	0,00179		0,0090
341	671,3	20	1,58	0,00053	0,00262		0,5340
342	574,1	28	1,11	0,00019	0,00020		1,8100
343	588,2	20	2,79				
344	657,2	24	1,68	0,00070	0,00190		0,0484
345	645,2	24	1,64	0,00059	0,00147		0,0166
346	584,2	20	2,23	0,00037	0,00031		0,1150

347	629,1	28	1,44	0,00039	0,00076		0,0307
348	629,2	20	1,55	0,00040	0,00102		0,0120
349	628,2	20	2,2	0,00055	0,00165		0,0155
350	642,2	24	1,55	0,00043	0,00142		0,0094
351	627,1	24	1,55	0,00046	0,00094		0,0365
352	655,2	20	1,91	0,00033	0,00075		0,0124
353	603,1	28	0,81	0,00032	0,00036		3,6100
354	604,3	20	2,08	0,00072	0,00105		0,0240
355	604,3	20	2,08	0,00332	0,00372		0,0678
356	604,3	20	2,08	0,00264	0,00237		0,0396
357	604,3	20	2,08	0,00122	0,00106		0,0216
358	504,2	20	1,38	0,00093	0,00066		0,0133
359	504,2	20	1,71	0,00385	0,00270		0,0309
360	504,2	20	1,38	0,00469	0,00170		0,0366
361	504,2	20	1,71	0,00294	0,00205		0,0273
362	625,3	20	1,68	0,00504	0,00327		
363	597,2	20	2,72	0,00415	0,00121		3,7800
364	631,2	25	1,89	0,00077	0,00160		0,0952
365	603,1	25	1,39	0,00041	0,00055		7,5600

366	574,2	20	2,7	0,00107	0,00099		0,3120
367	529,2	20	2,42	0,00083	0,00050		0,0352
368	539,1	25	0,87	0,00072	0,00051		0,0560
369	476,2	20	2,53	0,00113	0,00125		0,0093
370	490,1	28	0,84	0,00137	0,00137		0,0402
371	490,1	28	0,86	0,00114	0,00119		0,0146
372	605,2	20	1,61	0,00025	0,00051		0,0197
373	573,2	20	1,8	0,00070	0,00124		0,0342
374	585,2	20	2,4	0,00045	0,00088		0,0295
375	559,2	25	1,63	0,00075	0,00154		0,0716
376	559,2	20	2,23	0,00066	0,00103		0,0325
377	573,2	25	0,97	0,00056	0,00130		0,0528
378	573,2	20	2,51	0,00093	0,00160		0,0874
379	602,2	25	0,89	0,00086	0,00233		0,0755
380	612,1	25	1,7	0,00030	0,00068		0,0481
381	546,1	28	0,82	0,00107	0,00055		0,0298
382	629,1	28	0,81	0,00034	0,00075		0,0257
383	602,2	20	3,66	0,00039	0,00066		0,2770
384	552,1	25	1,16	0,00030	0,00023		0,1390

385	552,1	25	1,15	0,00045	0,00030		0,1630
386	520,1	28	0,85	0,00106	0,00056		0,0297
387	520,1	28	0,82	0,00124	0,00046		0,0107
388	685,2	25	1,05	0,00051	0,00242		0,0241
389	699,2	28	0,95	0,00040	0,00216		0,0175
390	560,2	28	0,94	0,00128	0,00084		0,0424
391	659,2	28	0,9	0,00091	0,00249		0,0206
392	615	28	0,99	0,00040	0,00077		0,0261
393	615,2	20	1,84	0,00038	0,00089		0,0115
394	544	23	2,37	0,00087	0,00061		0,0311
395	557,1	23	1,76	0,00129	0,00096		0,0224
396	580,1	20	2,76	0,00329	0,00129		0,0382
397	617,2	20	2,68	0,00028	0,00077		0,0270
398	656,4	20	1,45	0,00050	0,00145		0,0183
399	518,1	23	1,46	0,00090	0,00039		0,0232
400	644,3	20	2,38	0,00058	0,00173		0,0309
401	630,2	20	2,34	0,00075	0,00203		0,1520
402	518,2	20	1,45	0,00083	0,00040		0,0187
403	548,2	35	2,28	0,00146	0,00071		0,0283

404	506,1	24	2,41	0,00168	0,00061		0,0078
405	546,2	24	1,96	0,00173	0,00068		0,0257
406	584,3	20	2,32	0,00046	0,00099		0,0333
407	628,3	20	1,41	0,00036	0,00071		0,1720
408	642,2	30	0,93	0,00059	0,00229		0,1210
409	624,1	32	1,65	0,00036	0,00089		0,0196
410	629,3	20	1,46	0,00060	0,00125		0,0183
411	504,2	24	2,57	0,00170	0,00043		0,0228
412	546,2	24	1,68	0,00170	0,00096		0,0395
413	626,4	33	1,24	0,00025	0,00074		0,0209
414	638,3	29	1,56	0,00030	0,00076		0,0182
415	528,1	32	2,21	0,00299	0,00209		0,0460
416	642,5	31	1,35	0,00041	0,00084		0,0316
417	531,2	35	2,3	0,00291	0,00137		0,0934
418	544,2	24	2,36	0,00243	0,00080		0,0609
419	612,4	33	1,23	0,00041	0,00106		0,0313
420	595,4	33	1,43	0,00057	0,00081		0,0301
421	581,4	34	2,44	0,00065	0,00089		0,0498
422	528,2	20	1,59	0,00089	0,00177		0,0610

423	684,4	19	1,86	0,00073	0,00279		0,0312
424	670,3	20	1,5	0,00112	0,00344		0,0987
425	670,4	20	2,51	0,00060	0,00164		0,0411
426	656,3	20	1,46	0,00053	0,00125		0,0394
427	713,3	25	0,95	0,00042	0,00125		0,0224
428	713,3	25	0,9	0,00079	0,00251		0,0453
429	615,2	20	1,45	0,00048	0,00099		0,0074
430	571,2	25	1,11	0,00051	0,00077		0,0058
431	624,2	24	1,76	0,00029	0,00074		0,0029
432	629,2	20	2,68	0,00040	0,00120		0,0326
433	645,2	24	1,58	0,00042	0,00116		0,0360
434	631,2	20	1,52	0,00031	0,00067		0,0187
435	652,2	24	2,9	0,00034	0,00098		0,0074
436	610,1	24	2,73	0,00025	0,00075		0,0103
437	601,2	24	1,46	0,00038	0,00088		0,0126
438	659,1	25	1,06	0,00059	0,00192		0,0150
439	571,2	20	1,49	0,00071	0,00078		0,0353
440	585,2	24	1,59	0,00046	0,00054		0,0068
441	629,4	20	2,54	0,00052	0,00148		0,0084

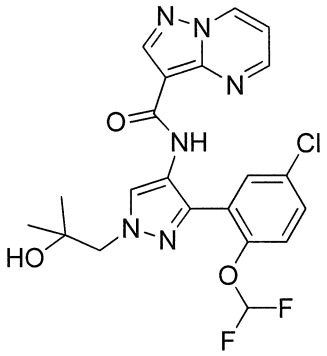
442	629,2	20	2,68	0,00033	0,00084		0,0194
443	647,1	24	1,34	0,00023	0,00063		0,0663
444	557,2	20	1,45	0,00076	0,00089		0,0540
445	628,4	20	1,43	0,00035	0,00087		0,3000
446	610,3	20	2,46	0,00045	0,00130		0,0121
447	627,2	25	0,96	0,00049	0,00125		0,0161
448	642,2	24	1,43	0,00036	0,00088		0,0425
449	629,3	20	1,46	0,00038	0,00110		0,0136
450	627,2	25	0,97	0,00037	0,00097		0,0126
451	629,3	20	2,29	0,00045	0,00156		0,0201
452	569,2	36	2,59	0,00071	0,00065		0,0809
453	673,3	25	1,14	0,00041	0,00130		0,0304
454	583,2	24	1,58	0,00040	0,00023		0,0235
455	639,2	24	2,47	0,00030	0,00015		0,0210
456	612,2	20	1,49	0,00049	0,00111		0,0410
457	653,3	20	1,74	0,00045	0,00026		0,0156
458	629,2	20	2,53	0,00047	0,00090		0,0081
459	615,2	20	1,46	0,00030	0,00072		0,0075
460	660,2	24	1,63	0,00039	0,00110		0,0068

461	598,2	20	2,34	0,00040	0,00084		0,0117
462	638,1	23	2,55	0,00038	0,00086		0,0108
463	623,1	25	1,28	0,00031	0,00070		0,0070
464	626,3	20	2,41	0,00049	0,00141		0,0095
465	640,2	25	2,94	0,00024	0,00056		0,0114
466	626,2	24	1,85	0,00027	0,00074		0,0140
467	639,2	37	3,15	0,00024	0,00064		0,0075
468	624,2	38	2,8	0,00036	0,00092		0,0060

Ô trống: Không xác định

Thử nghiệm thanh thải

Trong một số trường hợp nhất định, sự thanh thải toàn thân cao của dược chất có thể là có lợi. Ví dụ, trong việc điều trị các bệnh phổi, có thể có lợi để có nồng độ thuốc cao trong phổi, có nồng độ thấp hơn trong máu hoặc các cơ quan ngoại vi. Trong các trường hợp này, có thể có lợi khi dùng dược chất có độ thanh thải toàn thân cao thông qua đường phân phối xông hít. Phương pháp có thể làm tối đa hoạt tính dược lý của dược chất trong phổi trong khi giảm thiểu khả năng gây độc cho đích ở một mức cụ thể trong cơ thể. Các nhóm chức gắn vào khung sườn 5-clo-2-diflometoxyphenyl pyrazolopyrimidin tác động đến sự thanh thải toàn thân. Ví dụ, hợp chất i thể hiện mức thanh thải trong tĩnh mạch (IV) ở chuột là 5,3 mL/phút/kg, hoặc 6% trong máu ở gan chuột. Các mức thanh thải IV ở chuột đại diện cho các ví dụ trong sáng chế được thể hiện trong Bảng 3.



Hợp chất i.

Bảng 3. Các mức thanh thải IV ở chuột của các hợp chất trong sáng chế.

Ví dụ	Mức thanh thải IV ở chuột, mL/phút/kg	Mức thanh thải IV ở chuột, % dòng máu ở gan
2	580	>100%
3	216	>100%
59	39	43%
63	139	>100%
67	205	>100%
85	55	61%
98	178	>100%
99	234	>100%
102	140	>100%
134	222	>100%
198	326	>100%

205	46	51%
209	64	71%
233	153	>100%
278	133	>100%
284	219	>100%
294	95	>100%
313	51	57%
338	>200	>100%
348	143	>100%
372	93	>100%
397	141	>100%
466	72	80%
468	140	>100%

Các con chuột cái BALB/c thu được từ phòng thí nghiệm Charles River Labs (Hollister, CA USA). Mười hai con chuột được cho dùng một liều IV duy nhất là 1 mg/kg hợp chất thông qua tĩnh mạch đuôi. Dung dịch liều đại diện được pha chế như sau: hợp chất được hòa tan trong hỗn hợp của dimetylsulfoxit 5% (DMSO), polyetylen glycol 35% (PEG 400), và nước 60% (thể tích/thể tích/thể tích), tương ứng, và được sử dụng ở thể tích định lượng là 5 mL/kg. Các con chuột được cân khoảng 20-25 g khi bắt đầu nghiên cứu. Sau khi áp dụng hợp chất trong tĩnh mạch, mỗi động vật được lấy máu hai lần thông qua chọc sau mắt và chọc tim. Các thời điểm PK được thu gom sau định lượng ở 2 phút, 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, và 8 giờ. Các mẫu huyết tương được lưu giữ ở nhiệt độ khoảng -80°C cho đến khi tan băng để phân tích LC-

MS/MS. Phân tích các số liệu PK được thực hiện trên các số liệu nồng độ-thời gian huyết tương trung bình và các thông số PK được xác định bằng các phương pháp không ngăn sử dụng WinNonlin® Enterprise, version 5.2.1 (Pharsight Corporation; Mountain View, CA).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl] pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-etyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(xyclopropylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-6-metyl-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-etyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-isopropyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(2-phenyletyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c] pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-hydroxypropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c] pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

3-hydroxypropyl (3aR,6aS)-2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-5-carboxylat,

N-[1-[2-[(3aR,6aR)-2-metyl-3a-phenyl-3,4,6,6a-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

benzyl 4-[[(3aR,6aS)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino) pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-morpholinopropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,7aS)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydropyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,7aR)-1,2,3,3a,4,6,7,7a-octahydropyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-axetyl-4-piperidyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 4-[[(3aS,6aR)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat,

N-[1-[2-[(3aS,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,7aS)-2-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(3-metylsulfonylpropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-isobutyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(2-metylsulfonyletyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[3-(2-oxooxazolidin-3-yl)propyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(1-metylsulfonyl-4-piperidyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[[1-(tetrahydropyran-4-cacbonyl)-4-piperidyl]metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[[1-(dimetylcarbamoyl)-4-piperidyl]metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,4S,6R,6aR)-6-(hydroxymetyl)-2-metyl-4-phenyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-metoxypropyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(xyclobutylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,7aS)-1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,7aR)-1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aS)-2-metyl-3a-phenyl-3,4,6,6a-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aR)-2-metyl-3a-phenyl-3,4,6,6a-tetrahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,7aS)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,7aS)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

3-[(3aR,6aS)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]propyl morpholine-4-carboxylat,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(xyclohexylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyridin-2-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[3-(2-oxoindolin-1-yl)propyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

3-[(3aS,6aR)-5-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-yl]propyl xyclobutanecarboxylat,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(1-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-5-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(xyclopropylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[2-[(4-clophenyl)metoxy]etyl]-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,7aR)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,7aS)-5-metyl-3,3a,4,6,7,7a-hexahydro-2H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(4-amino-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-metoxyetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-pyrolidin-1-yl-1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R)-3-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(dimetylamino)metyl]-4-hydroxy-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(etylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2R)-2-[(dimetylamino) metyl]pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2S)-2-[(dimetylamino) metyl]pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(dimetylamino)metyl]-4-phenyl-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(2S)-2-(aminometyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-[(dimetylamino) metyl]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(metylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclobutylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-phenyletyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[2-(2-pyridyl)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-xyanoetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[[4-(dimetylamino)-4-oxo-butyl]-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-phenyletylamino)-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-hydroxyphenyl)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-hydroxyphenyl)etylamino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-clophenyl)etylamino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-[2-[4-(triflometyl)phenyl] etylamino]-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-clophenyl)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-metoxyphenyl)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[2-[4-(triflometyl)phenyl] etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[benzyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-phenoxyetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyclohexyletyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(2,2-diflo-2-phenyl-etyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-[2-phenyletyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[2-(4-bromophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[2-(2-bromophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(2-clophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(4-clophenoxy)etyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[butyl-[2-(4-metylphenoxy)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[alyl-[2-(4-metylphenoxy)etyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[2-(4-metylphenoxy)etyl] amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4,4-diflo-1-piperidyl)metyl]-4-phenyl-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[1,3-benzodioxol-2-ylmetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[(3-phenoxyphenyl)metyl] amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[butyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[benzyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl-(3,3,3-triflopropyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[benzyl(3,3,3-triflopropyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[(4-bromophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[(4-tert-butylphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(3,4-diclophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[(3-bromophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(3-phenylpropyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4-isopropoxyphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4-clophenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[(4-butoxyphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl-[[3-(triflometyl)phenyl] metyl]amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(2,4-dimetylphenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-naphthylmetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[(3-bromo-4-flo-phenyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-[(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)amino]-1-piperidyl]etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[(1-benzyl-2,2,2-triflo-etyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2,2-diflopropyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(5-cloisoindolin-2-yl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-metoxyetyl(metyl) amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[1-(3-axetamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-oxo-4-(1-piperidyl)butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[1-(1-axetyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-(3-benzamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(4-morpholino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(dimetylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(metylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[1-(3-axetamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-[3-[benzoyl(metyl)amino]propyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-oxo-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(oxetan-3-ylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(etylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[2-(metylamino)-2-oxo-etyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-morpholinopropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-thiomorpholinopropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(metylamino)-3-oxo-propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-(4-amino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[3-(3-metyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-(3-amino-3-oxo-propyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-[3-(3-benzyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-[4-(benzylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(metylamino)-4-oxo-butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(4-morpholino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[1-(4-amino-4-oxo-butyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-(azepan-4-yl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(1-metylazepan-4-yl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[1-[(1-axetyl-4-piperidyl)metyl]-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]-2-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(1-isobutyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 4-[4-[4-[(2-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonyl)amino]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]butanoat,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-hydroxypropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(3-metylsulfonylpropyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-(1-benzyl-4-piperidyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-(4-phenylbutyl)-4-piperidyl] pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[1-(2-benzyloxyetyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[1-[4-(2-phenyletoxy)butyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(1-metyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R)-pyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S)-pyrolidin-3-yl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]piperidin-1-cacbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(dimetylamino)metyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl(2-phenyletyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[4-[(4-amino-4-oxo-butyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(3-floazetidin-1-yl)-1-piperidyl] thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[3-(1-piperidyl)azetidin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[4-[butyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[4-[benzyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl] thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino] piperidin-1-cacbonyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-[(1-xyanoxyclohexyl)metyl-metyl-amino]piperidin-1-cacbonyl]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(2-phenyletyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[3-[butyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(9-metyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(6-metyl-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(9-metyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(8-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-isobutyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

benzyl 4-[[8-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]axetyl]-2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metylsulfonyletyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R)-3-(hydroxymetyl)-4-metyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-4-metyl-piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-xyanophenyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(4-xyanophenyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetyl)-1,4-diazepan-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(1,3,4,6,7,8,9,9a-octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1S,5R)-8-metyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-etyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1R,4R)-5-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(4-pyridyl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(dimetylamino)metyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]metyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[[metyl(2-phenyletyl)amino]metyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]metyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-piperidylmetyl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-cacbonyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(hydroxymetyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2S)-2-(1,2-dihydroxyetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3-hydroxy-3-metyl-pyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-hydroxy-4-(hydroxymetyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(hydroxymetyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-hydroxyetoxy)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-hydroxy-4-(4-pyridyl)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-[2-(4-benzyl-4-hydroxy-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-4-metyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-xyano-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-xyano-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-phenoxy-1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-morpholino-2-oxo-etyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-morpholino-2-oxo-etyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metylamino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(1-hydroxyxyclopentyl)metyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-metyl-amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metoxyetylamino)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-(2-aminoetyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(1S,3R)-3-(metylamino)xyclohexyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-(3-aminoxyclobutyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[3-(metylamino)xyclobutyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[etyl-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(2-clo-4-pyridyl)metyl-etyl-amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[etyl(3-pyridylmetyl)amino]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]piperidin-1-cacbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-(3-amino-3-imino-propyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-(4-amino-4-imino-butyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]etylamino]axetat,

xyclopentyl 2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]etylamino]axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(1-piperidyl)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]butanoat,

2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetic axit,

2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]amino]axetic axit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(benzylamino)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4-propylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperazin-1-yl]- 2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(dimetylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(2-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(3-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(4-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(5-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl] -1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat,

3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat,

metyl1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat,

etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat,

metyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

2-(morpholin-4-yl)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

2-(morpholin-4-yl)etyl1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

piperidin-4-ylmetyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

Axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylic,

Axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-([[4-(metylsulfanyl)phenyl]metyl]amino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxo-2,5- dihydrofuran-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

Axit 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoic,

tert-butyl (3R,4R)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

(3S,4S)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

(3R,4R)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

tert-butyl (3S,4S)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1- [(3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[(3S, 4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S, 4S)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetat,

Axit 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetic,

etyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat,

Axit 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetic,

etyl 2-(4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-yl)axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(metylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(dimetylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(etylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(2,2,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1S)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino]axetat,

metyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]butanoat,

(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(morpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-(metylthio)etyl 2-(2-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamido)-1H-pyrazol-1-yl)etylamino)axetat,

etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((S)-tetrahydrofuran-3-ylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((R)-tetrahydrofuran-3-ylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanoetyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(3-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(piperazin-1-cacbonyl)piperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-metyl-4-morpholinopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-(dimetylamino)-2-oxopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(3-morpholino-2-oxopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyanopropyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((S)-3-xyano-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metylpiperidin-4-ylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(2-oxopiperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyanoetyl)(metyl)amino)xyclohexylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanoetylamino)xyclohexylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(1-(2-(4-aminoxyclohexylidene)etyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((S)-2-(dimetylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((S)-2-(dimetylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((S)-2-(metylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((S)-2-(metylcarbamoyl)pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metyl-hexahydropyrolo[3,4-b]pyrol-5(1H)-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((1-xyanoxyclopropyl)(metyl) amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl((R)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(1-(2-(4-(((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-thiomorpholinopiperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-(xyanometyl)xyclopropyl)metyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(1-xyanoxyclopropylamino) piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl((2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(octahydropyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metyl-octahydropyrolo[3,4-b] pyridin-6-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(1-(2-(4-(1,4-oxazepan-4-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl((S)-tetrahydrofuran-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-thiomorpholinopiperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((3aS,6aS)-hexahydropyrolo[3,4-b] pyrol-5(1H)-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(2-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanoazetidin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(1-(2-(4-((1S,4S)-5-oxa-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((R)-3-metylmorpholino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(1-(2-(4-(6-oxa-3-aza-bixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((S)-3-metylmorpholino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-morpholino-2-oxoetoxy)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(metyl(oxetan-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-oxo-2-(4-(2-thiomorpholinoetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(3-xyanopropyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-xyano-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2,2-diflopropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((3-xyanopropyl)(metyl)amino) piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyano-2-metylpropyl)(metyl) amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyano-2-metylpropylamino) piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, and

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl) amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm sau:

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-etyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(xyclopropylmetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-5-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]-6-metyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[1-(3-axetamidopropyl)-4-piperidyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(7-metyl-2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl]phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]metyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[2-[(3aR,6aS)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-cacbonyl]-4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-amino-N-[1-(3-aminoxyclobutyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[4-[4-(dimetylamino)piperidin-1-cacbonyl]phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-(3-amino-3-imino-propyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 2-[2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-cacbonylamino)pyrazol-1-yl]etylamino]axetat,

2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetic axit,

2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)piperidin-4-yl]amino]axetic axit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[2-(metylsulfanyl)etyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(benzylamino)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-4-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(2-metylpropyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(4- propylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo- 2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(morpholin-4-yl)etyl] piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-1-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(dimetylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(2-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(3-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(4-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(5-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl] -1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat,

3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoat,

metyl1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat,

etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]piperidin-4-carboxylat,

metyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2- (diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

2-(morpholin-4-yl)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

etyl 1-[2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]etyl]-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

2-(morpholin-4-yl)etyl1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

piperidin-4-ylmetyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylic,

axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic ,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl) piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-([[4-(metylsulfanyl)phenyl]metyl] amino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(2-oxooxan-4-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]piperidin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

Axit 3-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]propanoic,

tert-butyl (3R,4R)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

(3S,4S)-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

(3R,4R)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

tert-butyl (3S,4S)-3-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1- [(3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy) phenyl]-1-[(3S, 4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(3S, 4S)-4-hydroxypiperidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetat,

2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)(pyridin-3-ylmetyl)amino]axetic,

etyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl) piperidin-4-yl]amino]axetat,

Axit 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetic,

etyl 2-(4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-yl)axetat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(1,3-oxazol-2-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[(pyridin-3-ylmetyl)amino]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(metylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(dimetylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2S)-2-(etylamino)propyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,4-dimetylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(2,2,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(dimetylamino)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(1,3-oxazol-2-ylmetyl)piperazin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-oxo-2-[4-[(5-oxooxolan-2-yl)metyl] piperazin-1-yl]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[(metylcarbamoyl)metyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1R)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(1S)-1-phenyletyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

metyl 2-[(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]etyl)amino] axetat,

metyl (2S)-2-amino-4-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]butanoat,

(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[metyl[(5-oxooxolan-2-yl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 3-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl](metyl)amino]propanoat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-oxo-2-[4-(5-oxooxolan-3-yl)piperazin-1-yl]etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(morpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[(2E)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)but-2-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-(metylthio)etyl 2-(2-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamido)-1H-pyrazol-1-yl)etylamino)axetat,

etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl) piperazin-1-yl]axetat,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-hydroxy-3-morpholinopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-((S)-3-xyano-1,4'-bipiperidin-1'-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(1-metylpiperidin-4-ylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-((2-xyanoetyl)(metyl)amino) xyclohexylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyanoetylamino)xyclohexylidene)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

và

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)amino) piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-amino-N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-metyl-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-5-yl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(dimetylamino)-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2-phenyletyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-[4-[benzyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[(2,2-diflo-2-phenyl-etyl)-metyl-amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2,2-diflopropyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[4-[metyl(2,2,2-trifloetyl)amino]-1-piperidyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-(4-metylpiperazin-1-yl)thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[4-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-2-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]thiazol-5-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(2-metoxyetylamino)etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[1-[2-(benzylamino)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[4-[2-(metylsulfanyl)etyl]piperazin-1-yl]-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat,

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(2-xyano-2-metylpropylamino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, and

N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-(4-(((1-xyanoxyclopropyl)metyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit,

hoặc muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-[2-xyanoetyl(metyl)amino]-1-piperidyl]-2-oxo-etyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-amino-N-[1-(3-aminoxyclobutyl)-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[1-[2-(benzylamino)etyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[1-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl]-3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-(2-[[(3-hydroxyphenyl)metyl]amino]etyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là metyl 2-[[1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-yl]amino]axetat, hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(5-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-(dimetylamino)etyl 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylat, hoặc muối của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperidin-4-carboxylic, hoặc muối của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-([[4-(metylsulfanyl)phenyl]metyl]amino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-(4-[metyl[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)metyl]amino]piperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-1-[2-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là etyl 2-[4-(2-[3-[5-clo-2-(diflometoxy)phenyl]-4-[pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amido]-1H-pyrazol-1-yl]axetyl)piperazin-1-yl]axetat, hoặc muối của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-(3-(5-clo-2-(diflometoxy)phenyl)-1-((1-(1-(tetrahydrofuran-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-

4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit, hoặc muối của nó.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

FIG.1