(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) **1-0031456**

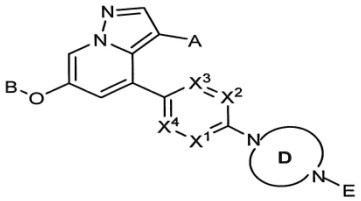
(51)[19] **C07D 471/04**; A61K 31/437; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2019-02301 (22) 10/10/2017
(86) PCT/US2017/055983 10/10/2017 (87) WO2018/071447 19/04/2018
(30) 62/406,252 10/10/2016 US; 62/447,850 18/01/2017 US; 62/491,164 27/04/2017 US; 62/554,817 06/09/2017 US; 62/566,093 29/09/2017 US
(45) 25/04/2022 409 (43) 25/09/2019 378A
(73) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, United States of America
(72) ANDREWS, Steven W. (US); ARONOW, Sean (US); BLAKE, James F. (US); BRANDHUBER, Barbara J. (US); COOK, Adam (US); HAAS, Julia (US); JIANG, Yutong (US); KOLAKOWSKI, Gabrielle R. (US); MCFADDIN, Elizabeth A. (US); MCKENNEY, Megan L. (US); MCNULTY, Oren T. (US); METCALF, Andrew T. (US); MORENO, David A. (US); TANG, Tony P. (US); REN, Li (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDIN ĐƯỢC THẾ DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ RET KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

và chất đồng phân lập thể và muối hoặc solvat dược dụng của nó, trong đó A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, và E được định nghĩa như nêu trong bản mô tả, là các chất ức chế RET kinaza và hữu ích trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh có thể được điều trị bằng chất ức chế RET kinaza, bao gồm cả các bệnh và rối loạn liên quan đến RET.
Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới có sự ức chế kinaza sắp xếp lại trong quá trình chuyển nhiễm (Rearranged during Transfection: RET), dược phẩm chứa các hợp chất này, quy trình điều chế các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất này trong việc điều trị bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyridin được thế hữu ích trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh có thể được điều trị bằng chất ức chế RET kinaza, bao gồm cả các bệnh và rối loạn liên quan đến RET.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

RET là thụ thể xuyên màng một lần thuộc về họ chung tyrosin kinaza cần thiết cho sự phát triển bình thường, sự trưởng thành và duy trì một số mô và loại tế bào (Mulligan, L. M., *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 173-186). Phần ngoại bào của RET kinaza chứa bốn đoạn lặp lại tương tự cadherin phụ thuộc canxi liên quan đến sự gắn kết phối tử và vùng giàu xystein gần màng cần thiết cho sự cuộn gập chính xác của vùng ngoại bào RET, trong khi phần chất tế bào của thụ thể này bao gồm hai vùng phụ tyrosin kinaza.

Sự truyền tín hiệu RET được trung gian bởi sự gắn kết của nhóm các protein hòa tan của các thụ thể họ yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ dòng tế bào thần kinh đệm (glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF) (GFL), họ này còn bao gồm neurturin (NTRN), artemin (ARTN) và persephin (PSPN) (Arighi et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, 16, 441-67). Không giống như các tyrosin kinaza của thụ thể khác, RET không trực tiếp gắn kết với phối tử GFL và cần có đồng thụ thể bổ sung: nghĩa là, một trong bốn thành viên của họ thụ thể-α của họ GDNF (GDNF family receptor-α: GFRα), được liên kết với bề mặt tế bào bằng liên kết glycosylphosphatidylinositol. Các thành viên của họ GFL và GFRα tạo thành phức hợp hai thành phần, phức hợp này lại gắn kết với RET và bổ sung nó vào các vùng phụ của màng giàu cholesterol, được gọi là bè lipit mà ở đó sự truyền tín hiệu RET

diễn ra.

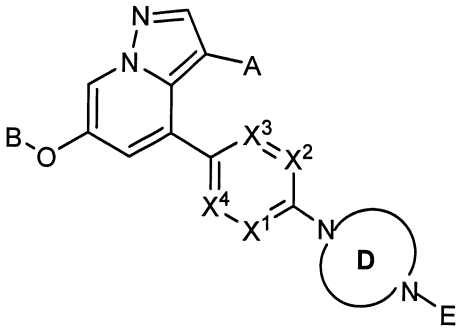
Khi gắn kết phức hợp phối tử-đồng thụ thể, sự dime hóa RET và tự phosphoryl hóa trên các gốc tyrosin trong tế bào bổ sung các protein thích ứng và truyền tín hiệu để kích thích nhiều con đường xuôi dòng. Protein thích ứng gắn kết với các vị trí ghép nối này dẫn đến sự hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu Ras-MAPK và PI3K-Akt/mTOR hoặc bổ sung họ CBL của ubiquitin ligaza có chức năng trong sự điều hòa giảm RET của các chức năng qua trung gian RET.

Hoạt tính và/hoặc sự biểu hiện của RET bất thường đã được chứng minh trong nhiều bệnh ung thư khác nhau và trong các rối loạn đường dạ dày-ruột như hội chứng ruột kích thích (irritable bowel syndrome: IBS).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, đã phát hiện được rằng các hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyridin được thế là các chất ức chế RET kinaza, và hữu ích để điều trị các bệnh như các bệnh tăng sinh bao gồm cả bệnh ung thư.

Theo đó, mục đích của sáng chế là đề xuất ở đây hợp chất có công thức **I**:



I

hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, trong đó A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, và vòng D là như được xác định ở đây.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào, *in vitro* hoặc *in vivo*, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh liên quan

đến RET ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư và/hoặc ức chế sự di căn liên quan đến bệnh ung thư cụ thể ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) và/hoặc chứng đau liên quan đến hội chứng IBS ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư, bao gồm cả việc phòng ngừa hoặc làm giảm đến mức tối thiểu các rối loạn đường dạ dày-ruột, như chứng tiêu chảy, liên quan đến việc điều trị, bao gồm cả việc điều trị hóa trị liệu, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư và/hoặc ức chế sự di căn liên quan đến bệnh ung thư cụ thể.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây để sử dụng trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) hoặc chứng đau liên quan đến hội chứng IBS.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây để tạo ra sự chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư, bao gồm cả việc phòng ngừa hoặc làm giảm đến mức tối thiểu các rối loạn đường dạ dày-ruột, như chứng tiêu chảy, liên quan đến việc điều

trị, bao gồm cả việc điều trị hóa trị liệu.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó để ức chế hoạt tính của RET kinaza.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, như được xác định ở đây trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư và/hoặc ức chế sự di căn liên quan đến bệnh ung thư cụ thể.

Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, như được xác định ở đây trong việc sản xuất thuốc để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) hoặc chứng đau liên quan đến hội chứng IBS.

Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, như được xác định ở đây trong việc sản xuất thuốc để tạo ra sự chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư, bao gồm cả việc phòng ngừa hoặc làm giảm đến mức tối thiểu các rối loạn đường dạ dày-ruột, như chứng tiêu chảy, liên quan đến việc điều trị, bao gồm cả việc điều trị hóa trị liệu.

Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, như được xác định ở đây trong việc sản xuất thuốc để ức chế hoạt tính của RET kinaza.

Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, như được xác định ở đây, trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đâyphương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định xem bệnh ung thư có liên quan đến sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET); và (b) nếu bệnh ung thư được xác định là có liên quan với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET), cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây chế phẩm dược dùng để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET, như bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET) ở bệnh nhân cần điều trị, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng, trong đó hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung được bào chế dưới dạng các chế phẩm hoặc liều dùng riêng rẽ để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh ung thư, trong đó lượng hợp chất có công thức **I** hoặcmuối hoặc solvat dược dụng của nó và của chất điều trị bổ sung cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề xuất ở đây dược phẩm chứa chứa chế phẩm này. Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng chế phẩm này để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề xuất ở đây bao gói thương mại hoặc sản phẩm chứa chế phẩm này dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt; và mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp làm đảo ngược hoặc ngăn ngừa sự kháng thuốc mắc phải với dược chất trị bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển hoặc có sự kháng thuốc mắc phải với dược chất trị bệnh ung thư sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, bệnh nhân được cho sử dụng liều của dược chất trị bệnh ung thư (ví dụ, gần như đồng thời với liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng cho bệnh nhân này).

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp làm chậm và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển của bệnh ung thư kháng lại dược chất trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, trước khi, trong khi hoặc sau khi sử dụng lượng hữu hiệu của dược chất trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư có khả năng phát triển tính kháng lại dược chất trị bệnh ung thư tăng lên, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng (a) lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I trước khi, trong khi hoặc sau khi sử dụng (b) lượng hữu hiệu của dược chất trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư liên quan

đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm tăng tính kháng lại của bệnh ung thư với chất ức chế RET thứ nhất (ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E, và/hoặc một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4), phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, trước khi, trong khi hoặc sau khi sử dụng dược chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư liên quan đến RET bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, trước khi, trong khi hoặc sau khi sử dụng dược chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ nhất).

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định xem hội chứng IBS có liên quan đến sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không; và (b) nếu hội chứng IBS được xác định là có liên quan với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây chế phẩm dược để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) ở bệnh nhân cần điều trị, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức chung **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng, để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hội chứng IBS, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị hội chứng IBS. Sáng chế cũng đề xuất ở đây dược phẩm chứa chế phẩm nêu trên. Sáng chế cũng mô tả ở đây việc sử dụng chế phẩm này để bào chế thuốc để dùng điều trị hội chứng IBS. Sáng chế cũng đề xuất ở đây bao gói thương mại hoặc sản phẩm chứa chế phẩm này dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt; và phương pháp điều trị hội chứng IBS cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây quy trình điều chế hợp chất có công thức I hoặc muối

hoặc solvat dược dụng của nó.

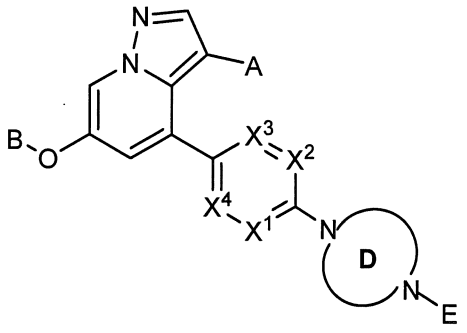
Sáng chế cũng đề xuất ở đây hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó thu được bằng quy trình điều chế hợp chất như được xác định ở đây.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây để sử dụng trong sáng chế; các phương pháp và nguyên liệu thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Các nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Tất cả các tài liệu công bố, đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế, Bằng độc quyền sáng chế, các trình tự, sự truy nhập cơ sở dữ liệu, và các tài liệu viện dẫn khác được nêu ở đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng. Trong trường hợp có sự khác biệt, bản mô tả này, kể cả các định nghĩa sẽ được sử dụng.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng qua phần mô tả chi tiết và các hình vẽ sau đây, và phần yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất ở đây hợp chất có công thức **I**:



I

và các muối và solvat dược dụng của nó, trong đó:

các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF, CCH_3 hoặc N, trong đó không, một hoặc hai trong số các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

A là H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, xyclopropyl, -CH_2CN hoặc -$CH(CN)CH_3$;

B là

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(c) hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(d) dihydroxyC3-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(e) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

(g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập;

(h) (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-,

(j) $hetCyc^a$-,

(k) C3-C6 xycloalkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,

(l) (C1-C4 alkyl)C(=O)O-C1-C6 alkyl-, trong đó mỗi phần C1-C4 alkyl và C1-C6 alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc

(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl-, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

$hetCyc^a$- là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, và flo, hoặc trong đó $hetCyc^a$ được thế bằng oxo;

vòng D là (i) nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, (ii) nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, (iii) nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc (iv) nhân dị vòng ngưng tụ no, dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó mỗi vòng trong số các vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo;

E là

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(d) (C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(e) (hydroxyC2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

(g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, OH, và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc nhóm xycloalkyl này được thế bằng vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O,

(h) Ar^1C1-C6 alkyl-,

(i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, R^mR^nN- hoặc R^mR^nN-CH_2-, trong đó mỗi nhóm R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) hetAr^2C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(k) hetAr^2(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy,

(l) hetAr^2C(=O)-,

(m) hetCyc^1C(=O)-,

(n) hetCyc^1C1-C6 alkyl-,

(o) R^3R^4NC(=O)-,

(p) Ar^1N(R^3)C(=O)-,

(q) hetAr^2N(R^3)C(=O)-,

(r) (C1-C6 alkyl)SO_2-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(u) N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl,

(v) $Ar^1C(=O)$-;

(w) Ar^1O-C(=O)-,

(x) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)C(=O)-,

(y) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)SO_2-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(z) Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2-,

(aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-,

(bb) $hetCyc^1CH_2C(=O)$-,

(cc) $hetAr^2$, hoặc

(dd) C3-C6 xycloalkyl;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H, C1-C6 alkyl, (R^pR^qN)C1-C6 alkoxy- trong đó R^p và R^q độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và ($hetAr^a$)C1-C6 alkyl- trong đó $hetAr^a$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc Ar^1 là vòng phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc vòng heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy- và C3-C6 xycloalkyl;

$hetCyc^1$ là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và halogen;

R^3 là H hoặc C1-C6 alkyl; và

R^4 là C1-C6 alkyl.

Đối với các tên hóa học của phức chất được sử dụng ở đây, nhóm thế được gọi tên trước nhóm mà nó gắn vào. Ví dụ, metoxyetyl bao gồm khung chính etyl có nhóm thế metoxy.

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là -F (đôi khi được gọi ở đây là "nhóm flo" hoặc "các nhóm flo"), -Cl, -Br và -I.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "C1-C3 alkyl", "C1-C6 alkyl", "C2-C6 alkyl" và "C3-C6 alkyl" để chỉ các gốc hydrocacbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh no chứa từ một đến ba, một đến sáu, hai đến sáu, hoặc ba đến sáu nguyên tử cacbon tương ứng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, 1-propyl, isopropyl, 1-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 2-metyl-2-propyl, pentyl, neopentyl, và hexyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C1-C6 alkoxy" để chỉ gốc alkoxy hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh no chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon, trong đó gốc này nằm trên nguyên tử oxy. Các ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy và tert-butoxy.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "(C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-" và "(C1-C6 alkoxy)C2-C6 alkyl-" để chỉ các gốc hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh no chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, tương ứng, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm (C1-C6 alkoxy) như được xác định ở đây. Các ví dụ bao gồm metoxymetyl (CH_3OCH_2-) và metoxyetyl ($CH_3OCH_2CH_2$-).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "hydroxyC1-C6 alkyl-" và "hydroxyC2-C6 alkyl-" để chỉ các gốc alkyl hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh no có từ một đến sáu hoặc từ hai đến sáu nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hydroxy.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dihydroxyC3-C6 alkyl-" để chỉ gốc alkyl hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh no có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, trong đó hai trong số các nguyên tử cacbon này được thế bằng nhóm hydroxy.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "(R^1R^2N)C1-C6 alkyl-" và "(R^1R^2N)C2-C6 alkyl-" để chỉ gốc C1-C6 alkyl hoặc C2-C6 tương ứng, như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm R^1R^2N-,

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hetAr^{1}C1-C6 alkyl-" để chỉ gốc C1-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hetAr^1, trong đó nhóm hetAr^1 là như được xác định ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C3-C6 xycloalkyl" để chỉ nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "(C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-" và "(C3-C6 xycloalkyl)C1-C6 alkyl- để chỉ gốc C1-C3 alkyl hoặc gốc C1-C6 tương ứng, như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyl như được xác định ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng C3-C6 xycloalkyliden" để chỉ nhân vòng cacbon hóa trị hai có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Hậu tố "ylidin" để chỉ gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ hydrocacbon no bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon

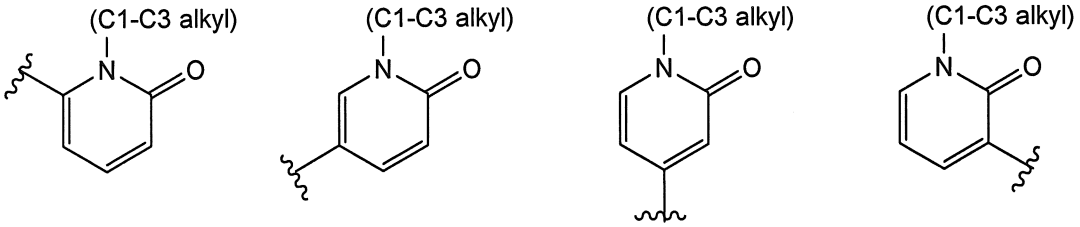
Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(hetCyc^a)C1-C3 alkyl-" để chỉ gốc C1-C3 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hetCyc^a, trong đó nhóm hetCyc^a là như được xác định ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "Ar^{1}C1-C6 alkyl-" để chỉ gốc C1-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm Ar^1, trong đó nhóm Ar^1 là như được xác định ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hetAr^{2}C1-C6 alkyl-" để chỉ gốc C1-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hetAr^2, trong đó nhóm hetAr^2 là như được xác định ở đây.

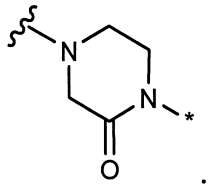
Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hetCyc^{1}C1-C6 alkyl-" để chỉ gốc C1-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hetCyc^1, trong đó nhóm hetCyc^1 là như được xác định ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl" để chỉ vòng pyridin-2(1H)-on trong đó nguyên tử nitơ trong vòng này được thế bằng nhóm thế C1-C6 alkyl, và trong đó gốc này có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon trong vòng không phải nguyên tử cacbon mang nhóm oxo. Các ví dụ bao gồm các cấu trúc:



Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dị vòng xoắn" để chỉ nhóm có hai vòng được liên kết bằng liên kết vòng xoắn qua nguyên tử cacbon, trong đó mỗi vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử trong vòng (với một nguyên tử cacbon trong vòng là chung cho cả hai vòng), và trong đó hai trong số các nguyên tử trong vòng là nguyên tử nitơ.

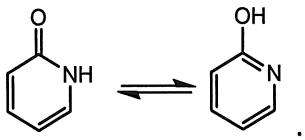
Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "oxo" hoặc "nhóm oxo" có nghĩa là oxy được liên kết đôi với nguyên tử cacbon, nghĩa là =O. Ví dụ, theo một phương án, khi đề cập đến vòng D, dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng có thể là, ví dụ, vòng piperazinyl được thế bằng nhóm oxo (ví dụ, vòng piperazinonyl), vòng này có thể được thể hiện bằng cấu trúc:



Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hợp chất" có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, tautome, và chất đồng vị của các cấu trúc được thể hiện. Các hợp chất ở đây được xác định theo tên hoặc cấu trúc theo một dạng tautome cụ thể được dự định bao gồm cả các dạng tautome khác, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tautome" để chỉ các hợp chất có cấu trúc khác biệt rõ ràng về sự sắp xếp của các nguyên tử, nhưng tồn tại ở trạng thái cân bằng dễ dàng và nhanh chóng, và cần hiểu rằng các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được thể hiện dưới dạng các tautome khác nhau, và khi các hợp chất có dạng tautome, tất cả các dạng tautome đều dược dự định nằm trong phạm vi của sáng chế, và việc gọi tên của các hợp chất không loại trừ tautome bất kỳ. Sự tautome hóa làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, keto thành enol; amit thành imit; lactam thành lactim; enamin thành imin và enamin thành tautome hóa enamin (khác). Ví dụ

cụ thể khác của sự tautome hóa phenol-keto là sự chuyển hóa lẫn nhau của các tautome pyridin-2-ol và pyridin-2(1H)-on, ví dụ:



Cần hiểu rằng một số hợp chất được đề xuất ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể được điều chế và tách trong hỗn hợp của các chất đồng phân như hỗn hợp raxemic, hoặc ở dạng tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh.

Theo một số phương án của công thức **I**, các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc CCH_3. Theo một số phương án, mỗi nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là CH.

Theo một số phương án của công thức **I**, các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc CCH_3 hoặc N, trong đó một trong số các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là N và nhóm còn lại độc lập là CH, CF hoặc CCH_3. Theo một số phương án của công thức **I**, X^1 là N, và các nhóm X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH hoặc CF. Theo một số phương án, X^1 là N, và các nhóm X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một số phương án, X^1 là N, X^2 là CF, và X^3 và X^4 là CH.

Theo một số phương án của công thức **I**, các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc CCH_3 hoặc N, trong đó hai trong số các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là N. Theo một số phương án của công thức **I**, X^1 và X^3 là N và X^2 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc CCH_3. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N và X^2 và X^4 là CH. Theo một số phương án của công thức **I**, X^1 và X^2 là N và X^1 và X^4 độc lập là CH hoặc CF. Theo một số phương án của công thức **I**, X^1 và X^2 là N và X^1 và X^4 là CH.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là H.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là Cl.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là CN.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là CH_3-.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là CH_3CH_2-.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là xyclopropyl.

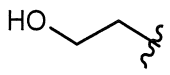
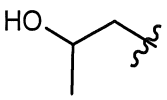
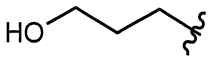
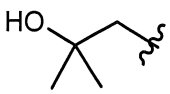
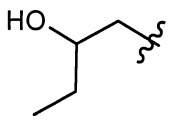
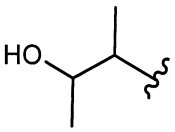
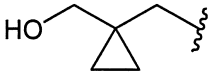
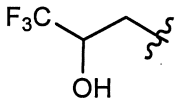
Theo một số phương án của công thức **I**, A là -CH_2CN.

Theo một số phương án của công thức **I**, A là -$CH(CN)CH_3$.

Theo một số phương án của công thức **I**, B là hydro.

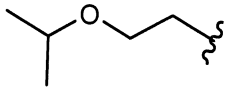
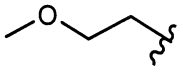
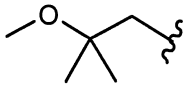
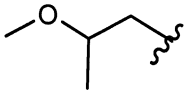
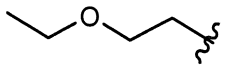
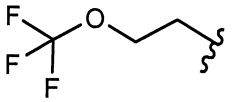
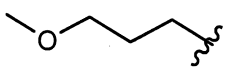
Theo một số phương án của công thức **I**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, 2-metylbutyl, 2-etylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, diflometyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl.

Theo một số phương án của công thức **I**, B là hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một số phương án của công thức **I**, B là hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

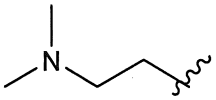
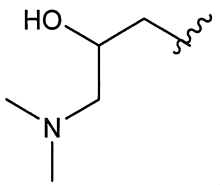









Theo một số phương án của công thức **I**, B là dihydroxyC3-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một số phương án của công thức **I**, B là dihydroxyC3-C6 alkyl-. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm 2,3-dihydroxypropyl.

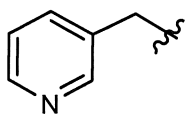
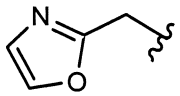
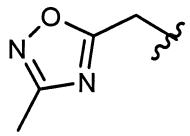
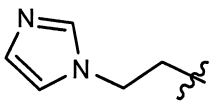
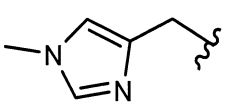
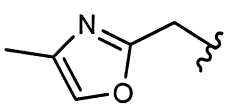
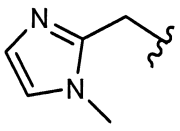
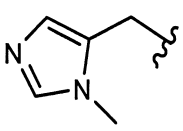
Theo một số phương án của công thức **I**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một số phương án của công thức **I**, B là (C1-C6 alkoxy)C2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

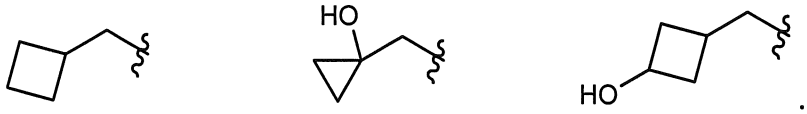
Theo một số phương án của công thức **I**, B là (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một số phương án của công thức **I**, B là (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C2-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một số phương án của công thức **I**, B là (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và R^1 và R^2 độc lập được chọn từ các nhóm thế C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn khi B là (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- bao gồm các cấu trúc

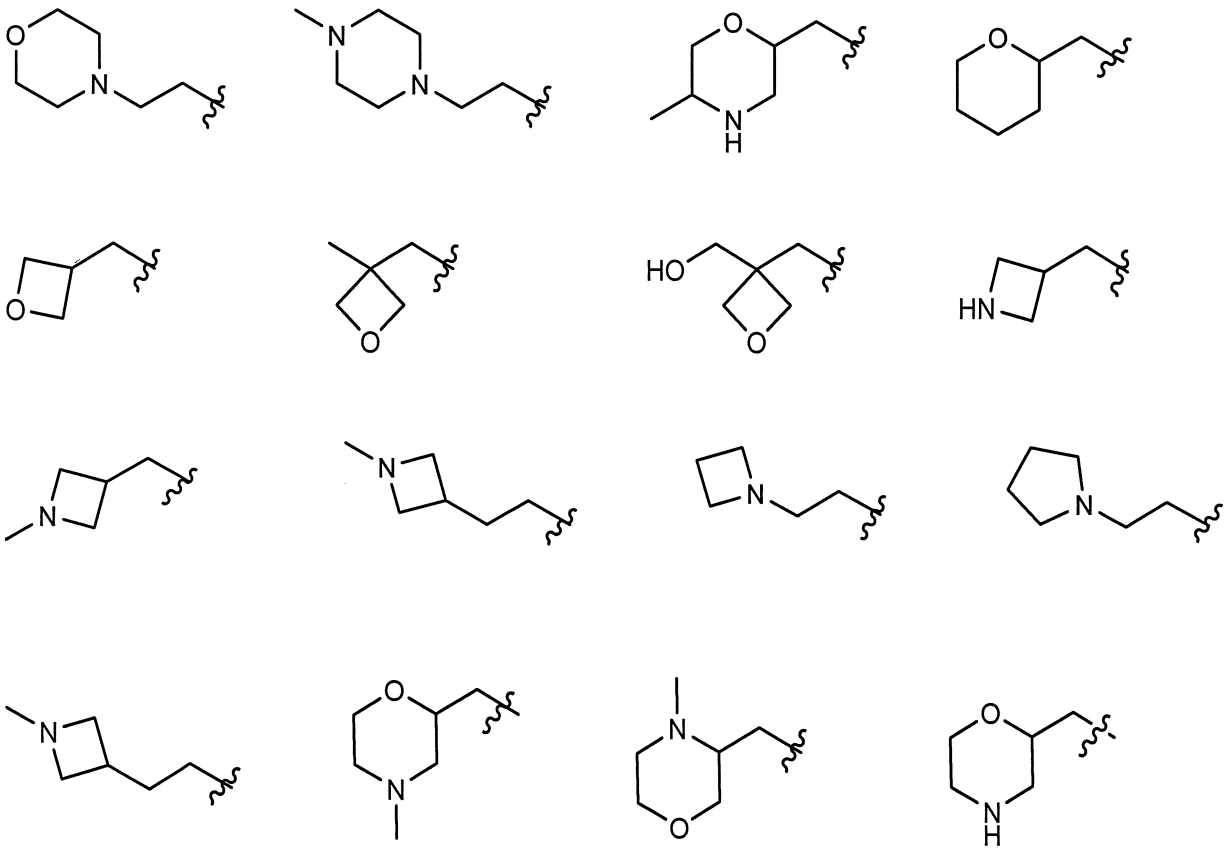
Theo một số phương án của công thức **I**, B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập. Theo một số phương án, $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn của nhóm $hetAr^1$C1-C3 alkyl- bao gồm các cấu trúc:

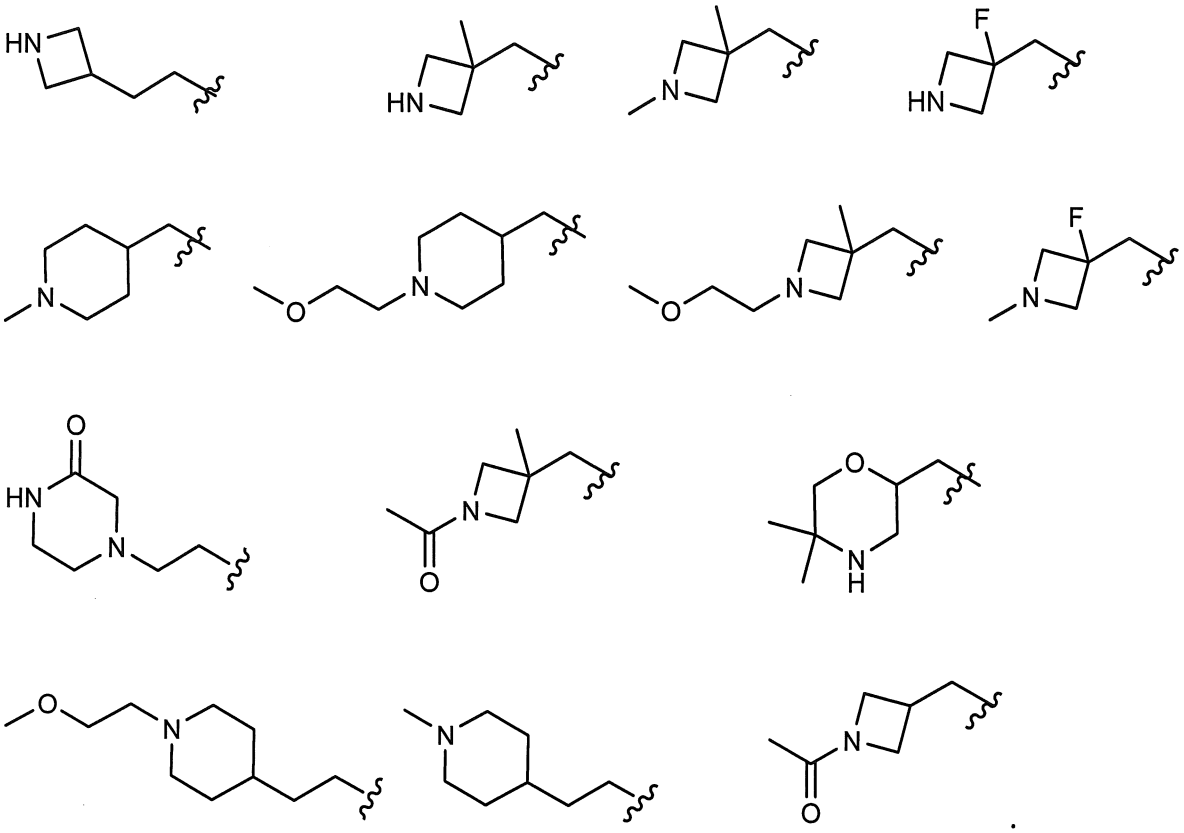









Theo một số phương án của công thức **I**, B là (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl- trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

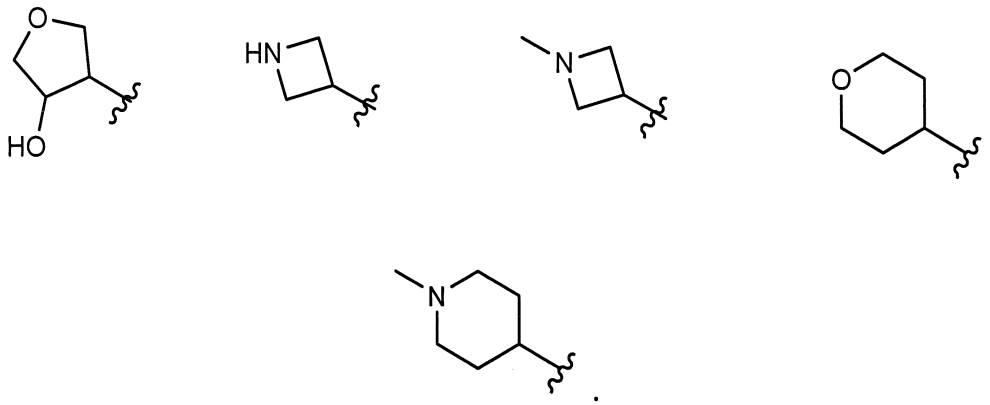


Theo một số phương án của công thức **I**, B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-, trong đó hetCyc[a] là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- và flo, hoặc trong đó hetCyc[a] được thế bằng oxo. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

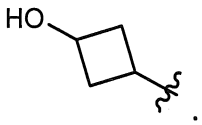




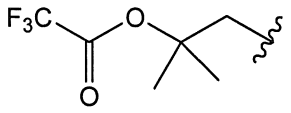
Theo một số phương án của công thức **I**, B là hetCyc[a], trong đó hetCyc[a] là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- và flo, hoặc trong đó hetCyc[a] được thế bằng oxo. Theo một số phương án, hetCyc[a] tùy ý được thế bằng nhóm OH hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



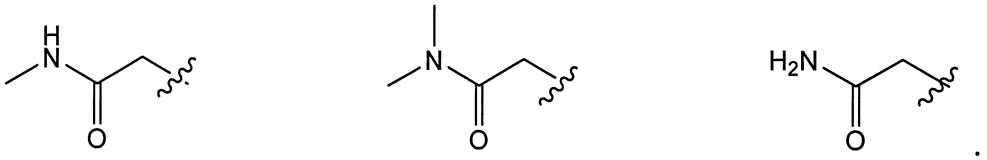
Theo một số phương án của công thức **I**, B là C3-C6 xycloalkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



Theo một số phương án của công thức **I**, B là (C1-C4 alkyl)C(=O)O-C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



Theo một số phương án của công thức **I**, B là (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



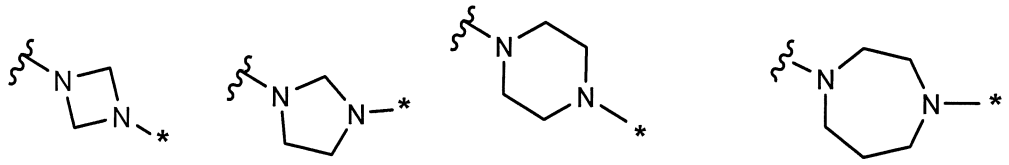
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là (i) nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, (ii) nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, (iii) nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc (iv) nhân dị vòng ngưng tụ no, dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó mỗi vòng trong số các vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "có hai nguyên tử nitơ trong vòng" khi đề cập đến vòng D có nghĩa là hai nguyên tử nitơ trong vòng của vòng D là hai nguyên tử nitơ trong vòng được thể hiện trong công thức **I,** trong đó một trong số các

nguyên tử nitơ trong vòng này được liên kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và nguyên tử nitơ trong vòng còn lại được liên kết với nhóm E.

Theo một phương án, vòng D là (i) nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, (ii) nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, (iii) nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc (iv) nhân dị vòng ngưng tụ no, dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó mỗi vòng trong số các vòng này không được thế.

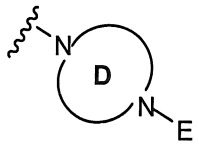
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "có hai nguyên tử nitơ trong vòng" khi vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn có từ 4 đến 7 cạnh có nghĩa là các nguyên tử nitơ trong vòng này là hai nguyên tử nitơ được thể hiện trong vòng D của công thức **I**, nghĩa là vòng D có thể được thể hiện bằng các cấu trúc:



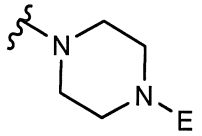
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh, không được thế có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này được thế bằng oxo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này được thế bằng vòng C3-C6 xyclopropylidin. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6

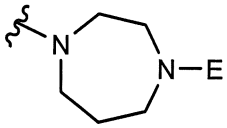
cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này được thế bằng C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này không được thế.

Theo một phương án, khi vòng D là nhân dị vòng no có từ 6 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, vòng D và phần E của công thức **I**, nghĩa là,



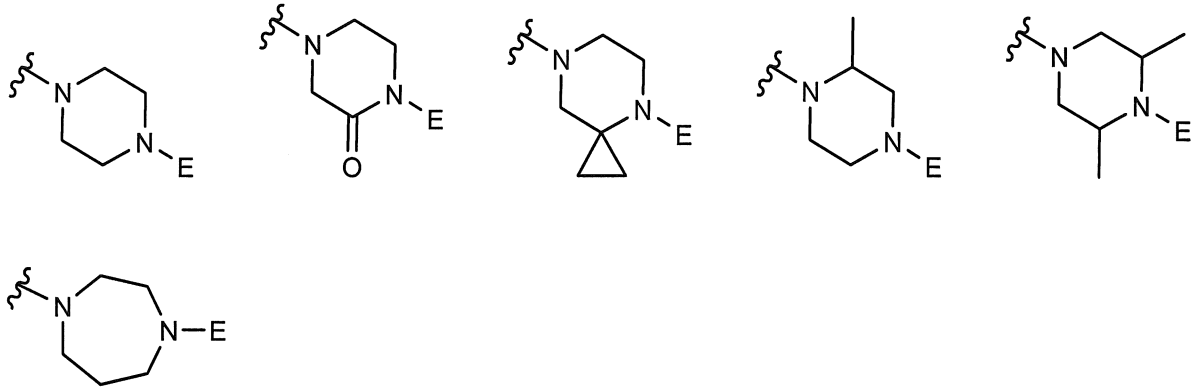
có thể được thể hiện bằng các cấu trúc:





trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D được thế bằng oxo. Theo một phương án, vòng D được thế bằng vòng C3-C6 xyclopropylidin. Theo một phương án, ving D được thế bằng oxo. Theo một phương án, vòng D được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này được thế bằng từ một đến bốn nhóm C1-C3 alkyl, các nhóm này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D không được thế, hoặc vòng D được thế bằng từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ các nhóm C1-C3 alkyl (mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 nhóm flo), hoặc vòng D được thế bằng vòng

C3-C6 xyclopropylidin, hoặc vòng D được thế bằng oxo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này không được thế. Các ví dụ về vòng D là nhân dị vòng no có 6 và 7 cạnh bao gồm các cấu trúc:

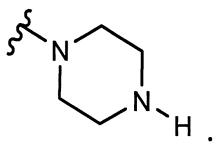


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 6 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D được thế bằng oxo. Theo một phương án, vòng D được thế bằng vòng xyclopropylidin. Theo một phương án, vòng D được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C3 alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (a) hydro, (c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (d) (C1-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) (hydroxy C2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- trong

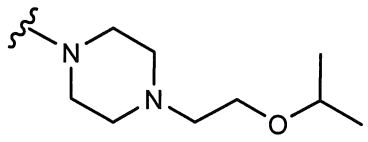
đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, (h) Ar^1C1-C6 alkyl-, (i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy, (j) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (k) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy, (l) $hetAr^2$C(=O)-, (m) $hetCyc^1$C(=O)-, (n) $hetCyc^1$C1-C6 alkyl- (o) R^3R^4NC(=O)-, hoặc (cc) $hetAr^2$, trong đó Ar^1, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, R^3 và R^4 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 6 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D nhân dị vòng no có từ 6 đến 7 cạnh, trong đó vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D là vòng no có 6 cạnh. Theo một phương án, vòng D được thế bằng oxo. Theo một phương án, vòng D được thế bằng vòng xyclopropylidin. Theo một phương án, vòng D được thế bằng một hoặc hai nhóm C1-C3 alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hydro. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:

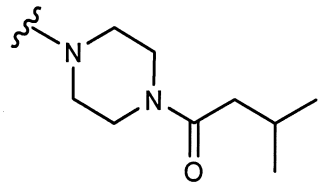


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6

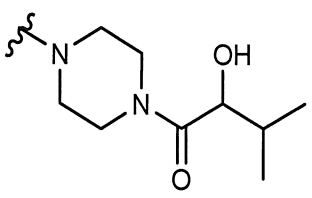
xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



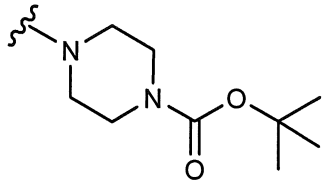
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



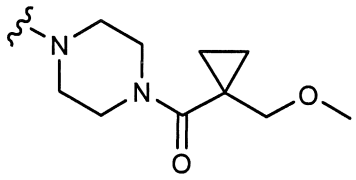
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (hydroxy C2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:

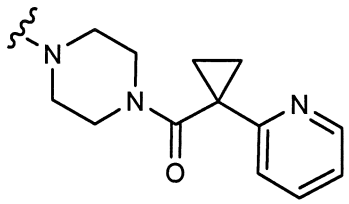


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



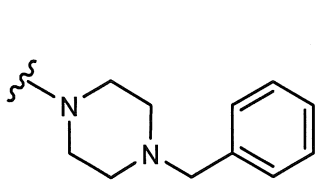
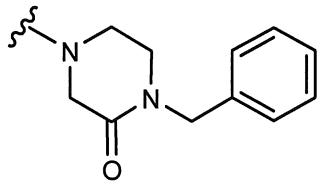
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, ví dụ, pyridinyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



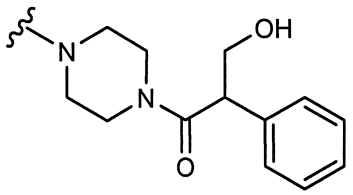
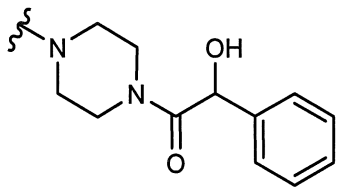
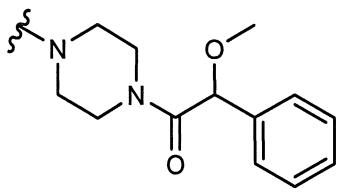
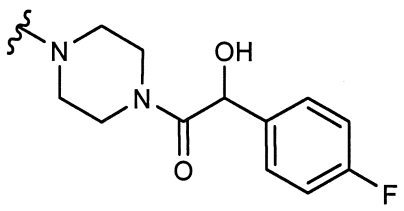
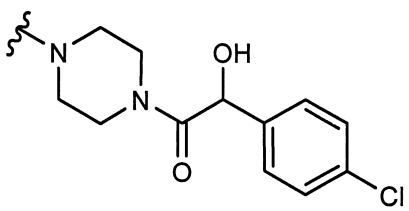


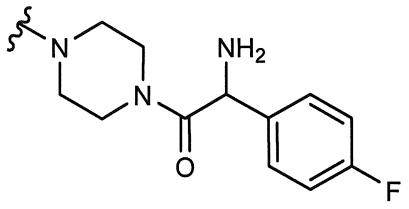
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl-, trong đó Ar^1 là

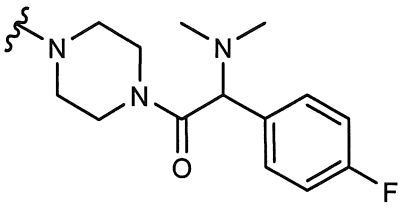
như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D được thế bằng oxo. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

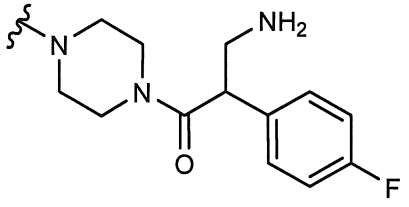



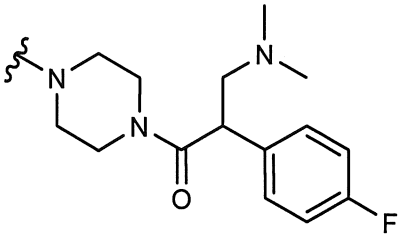
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, R^mR^nN- hoặc R^mR^nN-CH_2-, trong đó mỗi nhóm R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

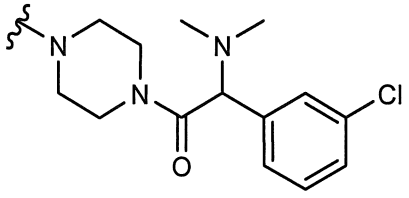






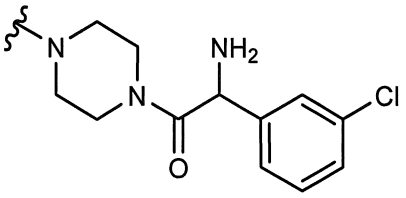


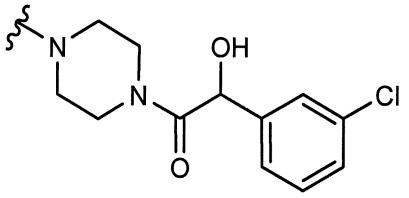






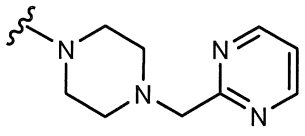
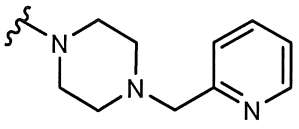
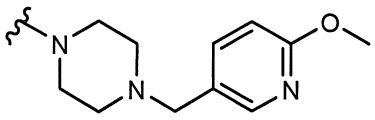
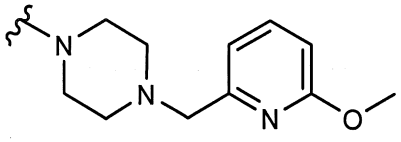
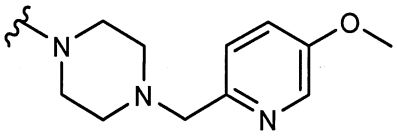
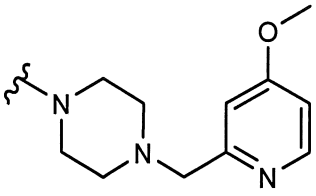
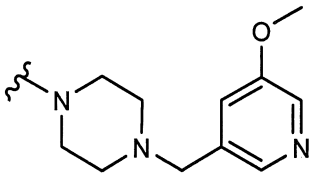
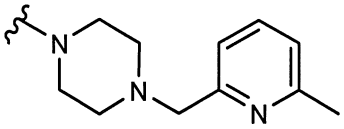
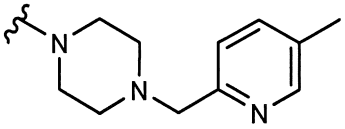
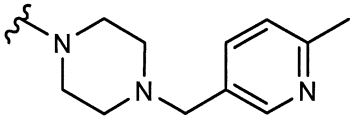
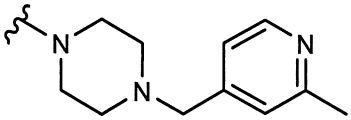
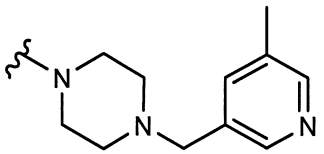
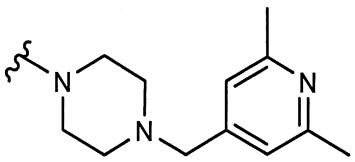
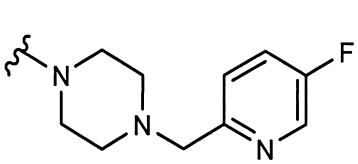
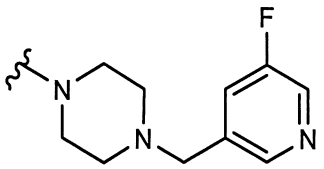


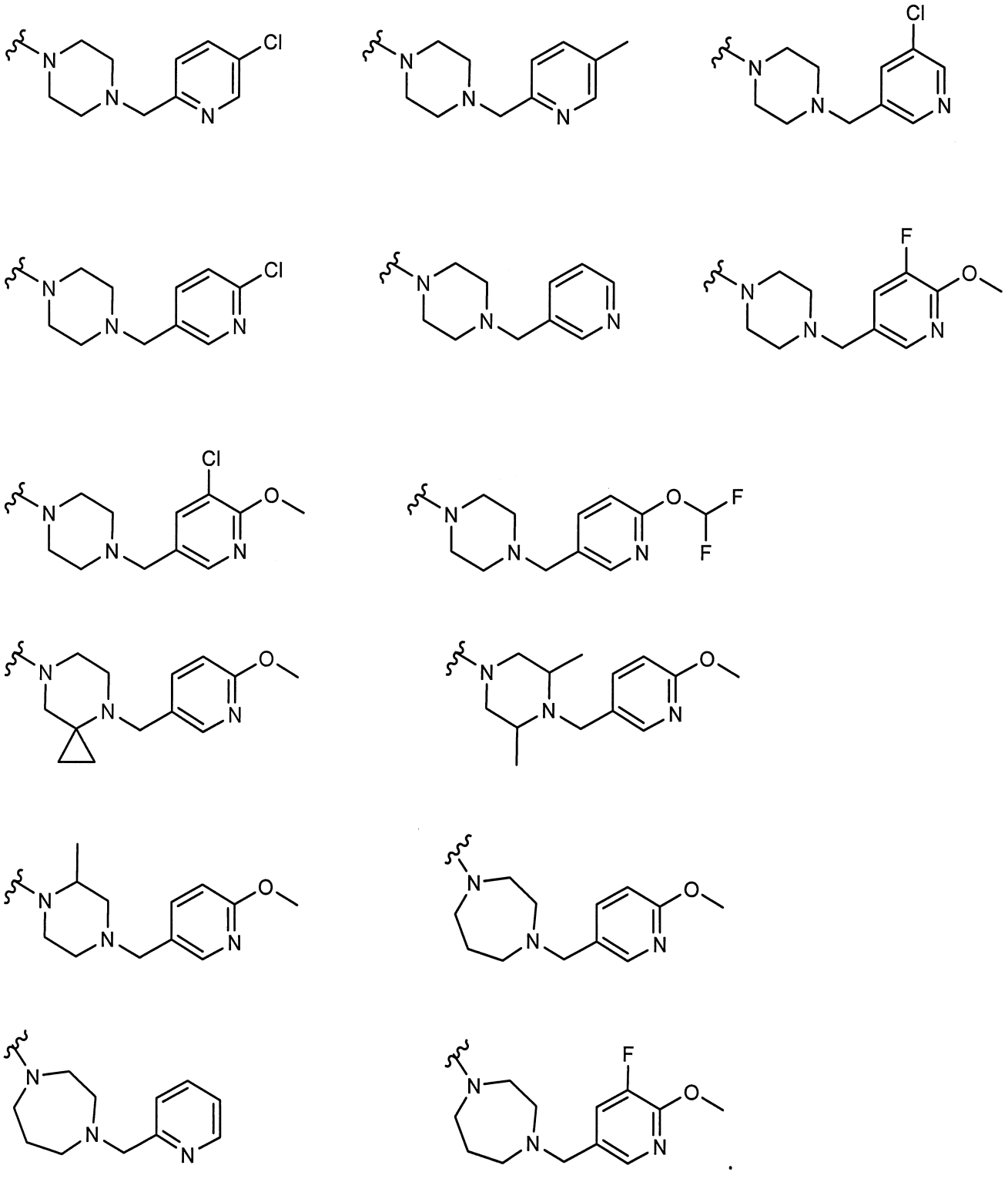




Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, và trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 6 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D được thế bằng vòng xyclopropylidin. Theo một phương án, $hetAr^2$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm

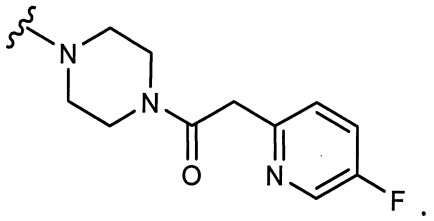
thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

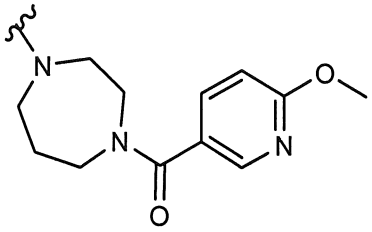


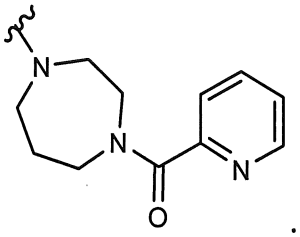
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 vòng xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hetAr^2(C1-C6 alkyl)C(=O)-

trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl hoặc C1-C6 alkoxy, và trong đó hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm hetAr^2(C1-C6 alkyl)C(=O)- không được thế. Theo một phương án, hetAr^2 là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, hetAr^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, hetAr^2 là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

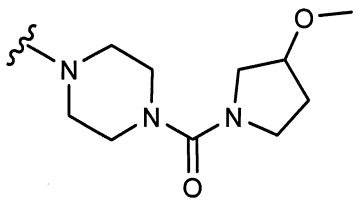


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hetAr^{2}C(=O)- trong đó hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 6 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D không được thế. Theo một phương án, hetAr^2 là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, hetAr^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, hetAr^2 là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkoxy. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

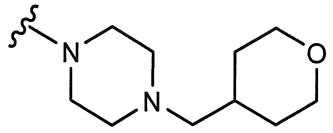




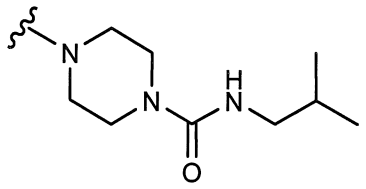
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hetCyc^{1}C(=O)- trong đó hetCyc^1 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, hetCyc^1 là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkoxy được chọn độc lập. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



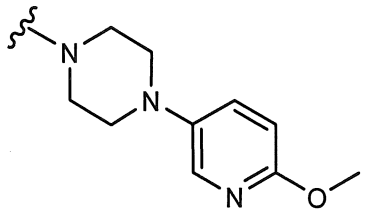
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hetCyc^{1}C1-C6 alkyl- trong đó hetCyc^1 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, hetCyc^1 là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử oxy trong vòng. Theo một phương án, hetCyc^1 không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



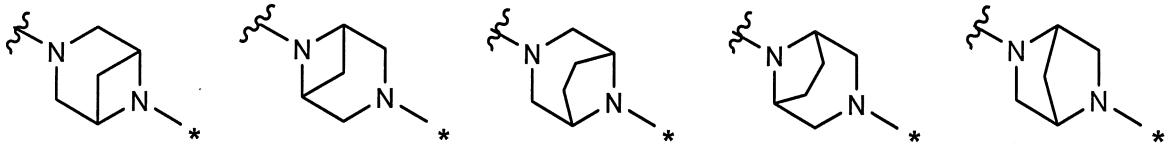
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $R^3R^4NC(=O)$- trong đó R^3 và R^4 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

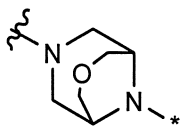


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2$, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng D không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkoxy. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



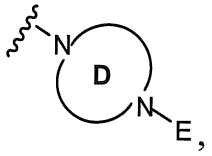
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "có hai nguyên tử nitơ trong vòng" khi vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có nghĩa là các nguyên tử nitơ trong vòng này là hai nguyên tử nitơ được thể hiện trong vòng D của công thức **I**, trong đó một trong số các nguyên tử nitơ trong vòng được liên kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và nguyên tử nitơ trong vòng còn lại được liên kết với nhóm E như được thể hiện trong công thức **I**. Các ví dụ không làm giới hạn khi vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy bao gồm các cấu trúc sau:



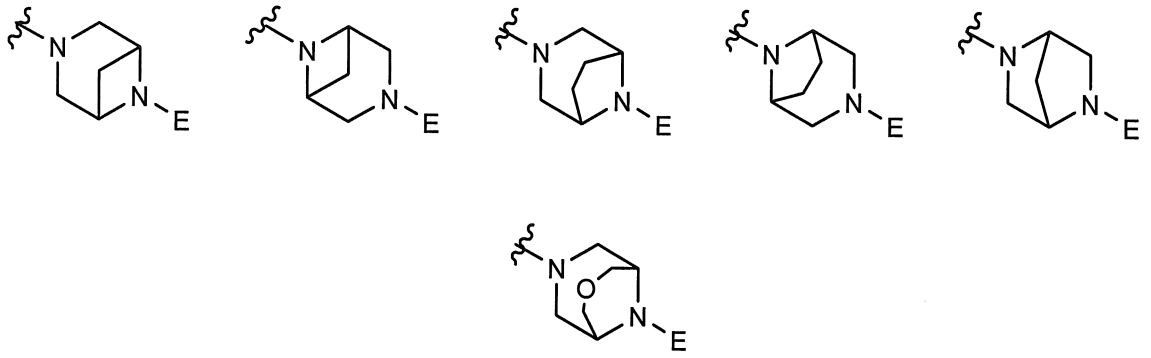


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D không được thế.

Theo một phương án, khi vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có từ 2 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, vòng D và phần E của công thức **I**, nghĩa là

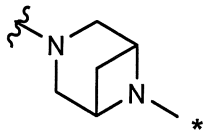


có thể được thể hiện bằng các cấu trúc không làm giới hạn:



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D không được thế.

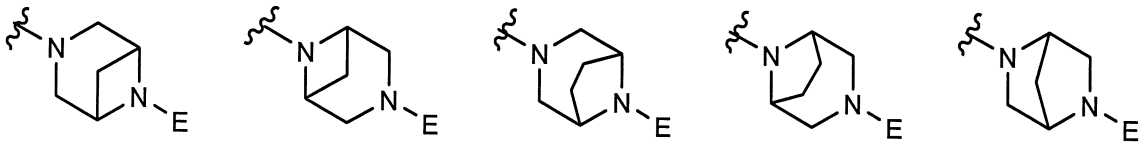
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng được thể hiện bằng cấu trúc:

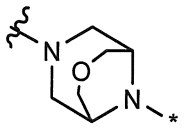


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D không được thế.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và phần E là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế.

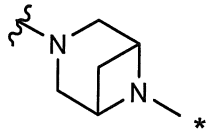
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và phần E được chọn từ nhóm bao gồm (a) hydro, (b) C1-C6 alkyl, (c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (d) (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (e) (hydroxyC2-C6 alkyl)C(=O)-, (f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)-, (h) Ar^1C1-C6 alkyl-, (i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl hoặc C1-C6 alkoxy, (j) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (k) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy, (l) $hetAr^2$C(=O)-, (m) $hetCyc^1$C(=O)-, (o) R^3R^4NC(=O)-, (p) Ar^1R^3NC(=O)-, (q) $hetAr^2$N(R^3)C(=O)-, (r) (C1-C6 alkyl)SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-. (u) N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl, (v) Ar^1C(=O)-, (w) Ar^1O-C(=O)-, (x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2C(=O)-, (y) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)SO_2-, (z) Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2-, (aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-, (bb) $hetCyc^1$-CH_2-C(=O)-, và (cc) $hetAr^2$, trong đó Ar^1, $hetAr^2$, R^3 và $hetCyc^1$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D được chọn từ các cấu trúc





trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E.

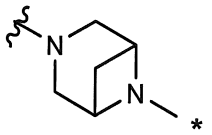
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng được thể hiện bằng cấu trúc:



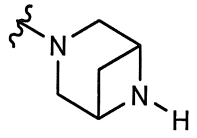
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E, và phần E được chọn từ nhóm bao gồm (a) hydro, (b) C1-C6 alkyl, (c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (d) (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (e) (hydroxyC2-C6 alkyl)C(=O)-, (f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)-, (h) Ar^1C1-C6 alkyl-, (i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl hoặc C1-C6 alkoxy, (j) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (k) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy, (l) $hetAr^2$C(=O)-, (m) $hetCyc^1$C(=O)-, (o) R^3R^4NC(=O)-, (p) Ar^1N(R^3)C(=O)-, (q) $hetAr^2$N(R^3)C(=O)-, (r) (C1-C6 alkyl)SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-, (u) N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl, (v) Ar^1C(=O)-, (w) Ar^1O-C(=O)-, (x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2C(=O)-, (y) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)SO_2-, (z) Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2-, (aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-, (bb) $hetCyc^1$-CH_2-C(=O)-, và (cc) $hetAr^2$, trong đó Ar^1, $hetAr^2$, R^3 và $hetCyc^1$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế.

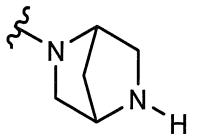
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là H. Theo một phương án, vòng D là

nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

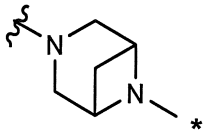


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

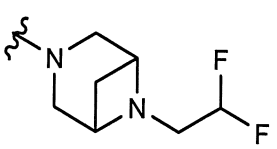


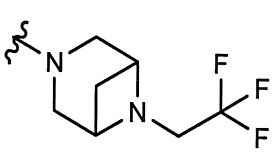


Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

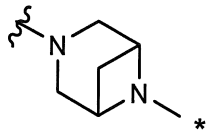


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

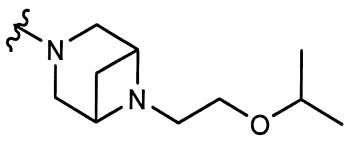




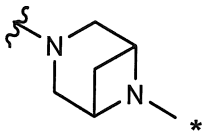
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



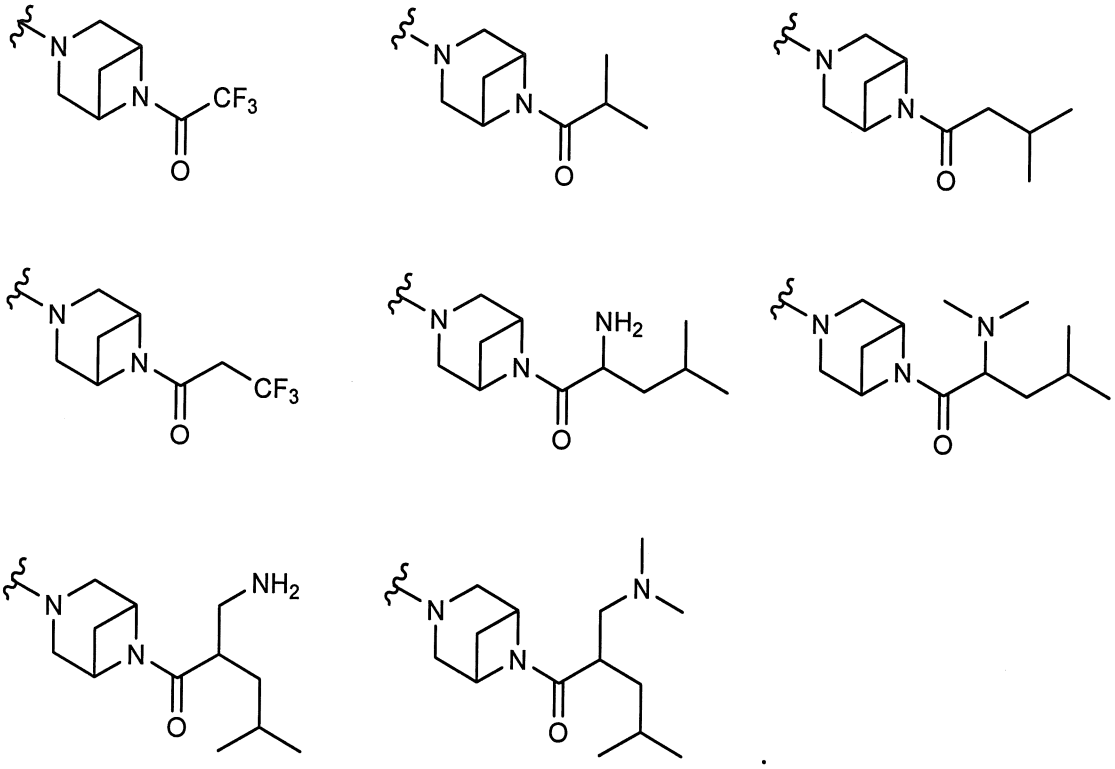
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



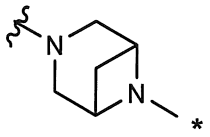
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



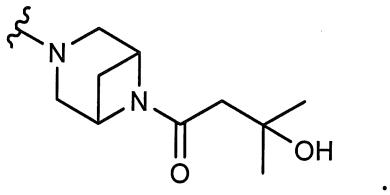
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



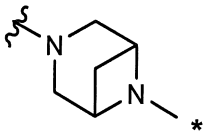
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (hydroxyC2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

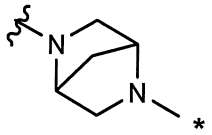


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

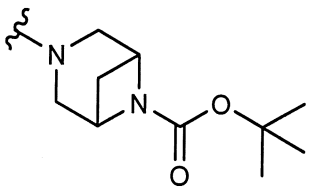


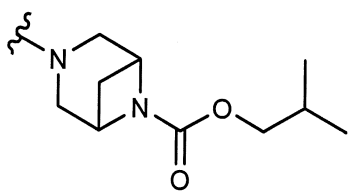
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng các cấu trúc:

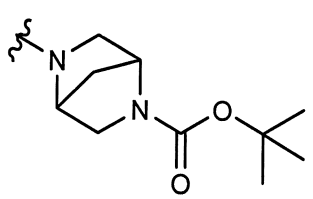




trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

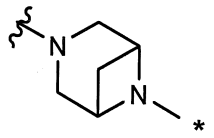




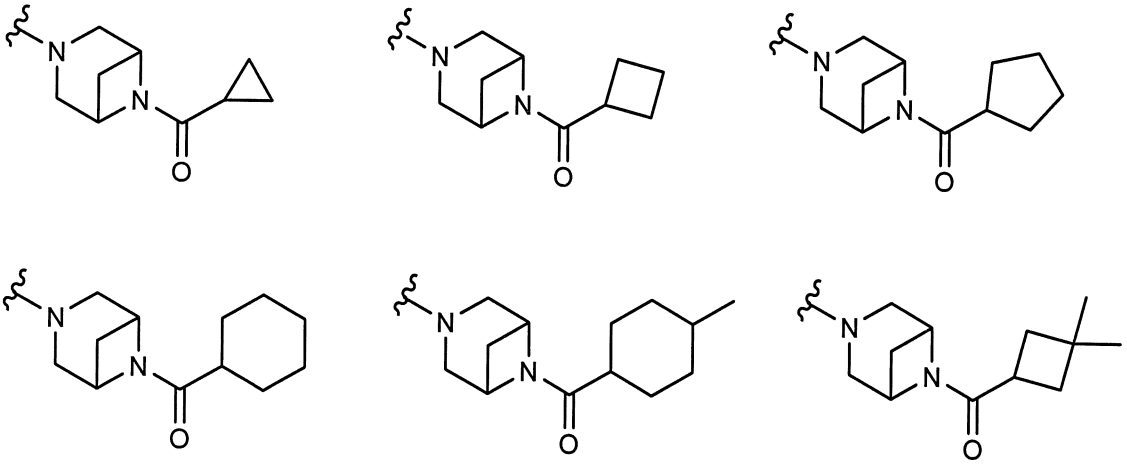


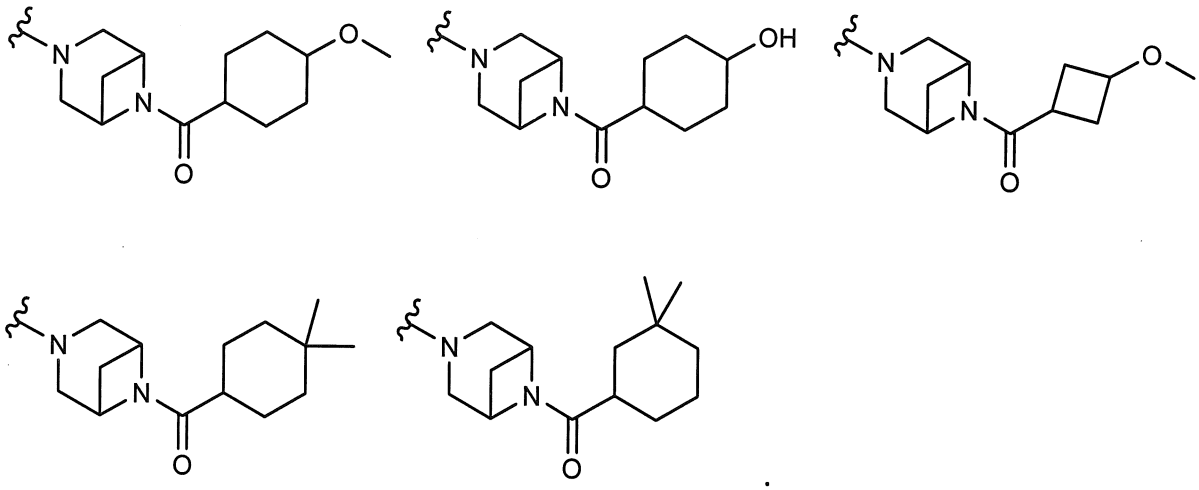
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ

7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, OH, và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc nhóm xycloalkyl này được thế bằng vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O. Theo một phương án, nhóm E là C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, OH, và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

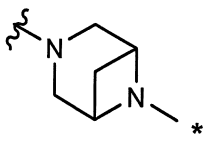


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

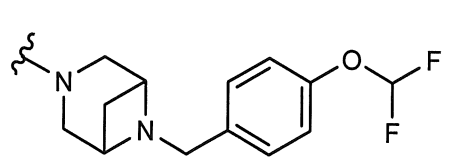
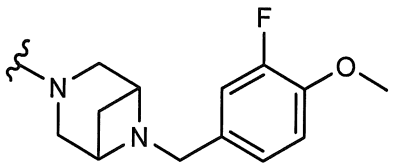
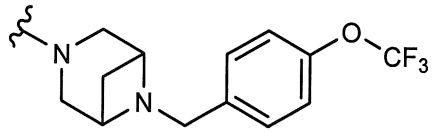
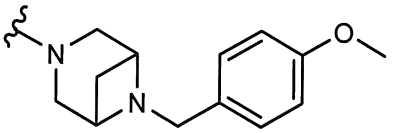
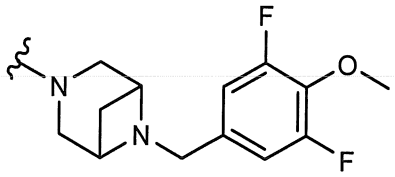
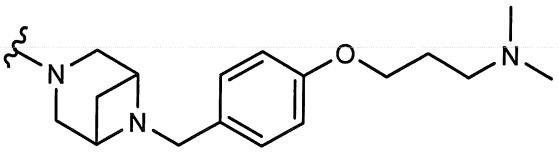
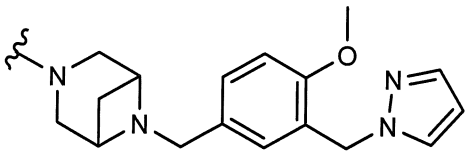
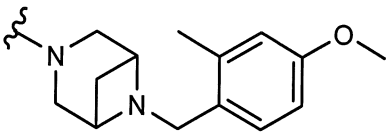
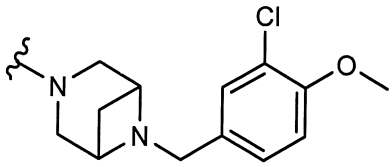
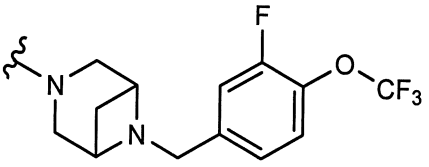
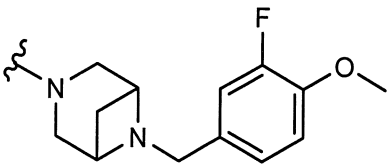




Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl-, trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (R^pR^qN)C1-C6 alkoxy- trong đó R^p và R^q độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và (hetAr^a)C1-C6 alkyl- trong đó hetAr^a là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

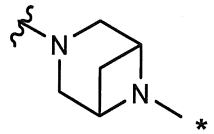


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

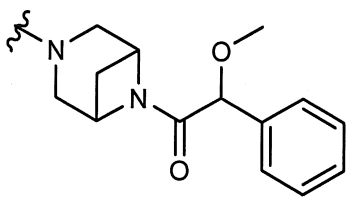












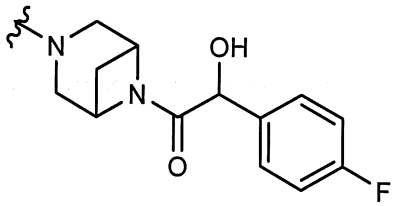
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó

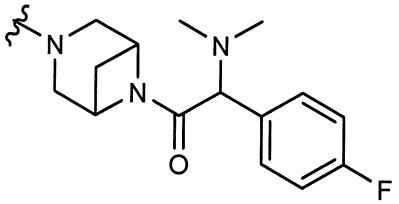
phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, R^mR^nN- hoặc R^mR^nN-CH_2-, trong đó mỗi nhóm R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, Ar^1 là phenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

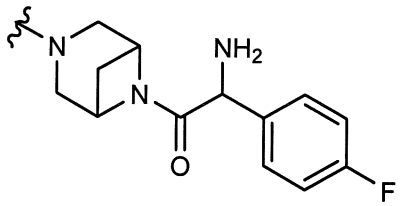


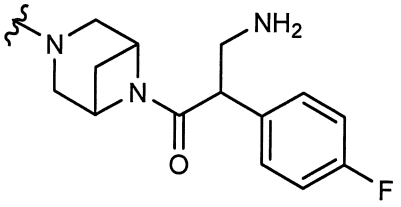
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

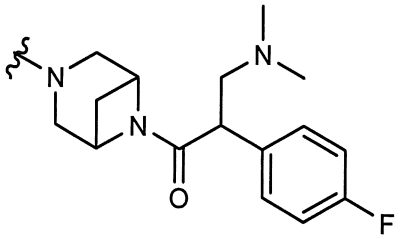






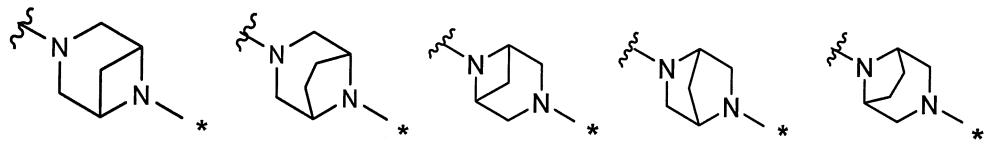




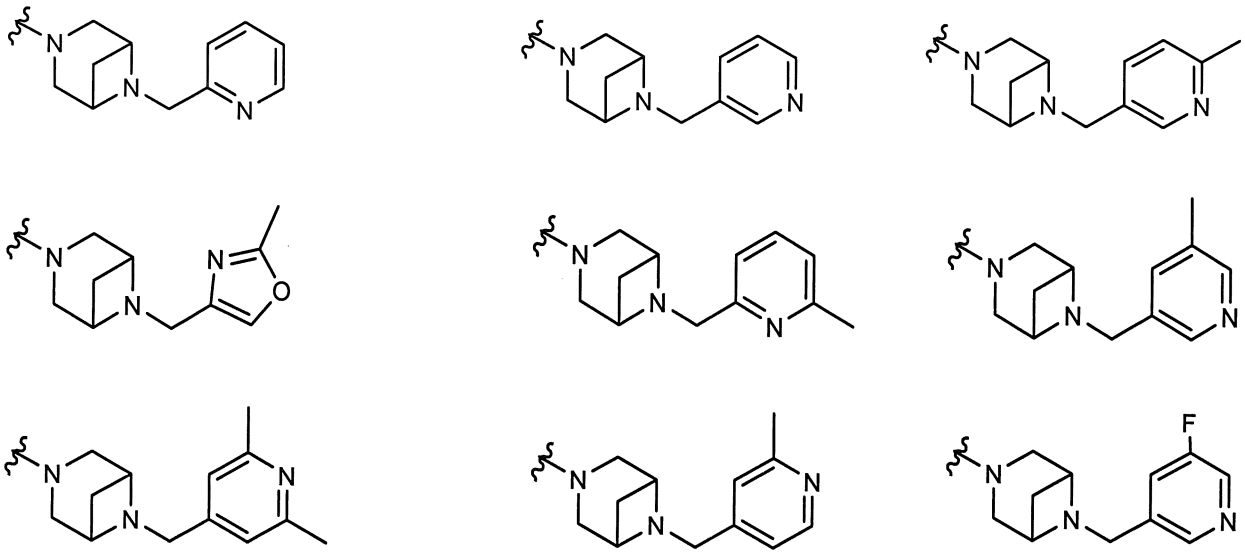


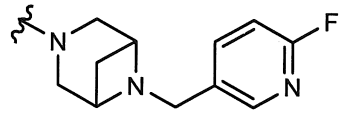
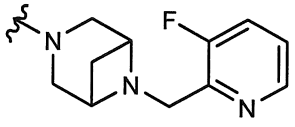
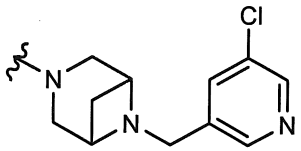
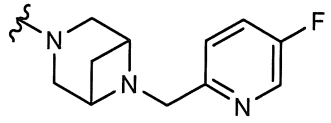
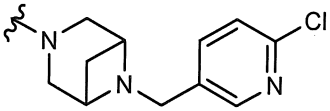
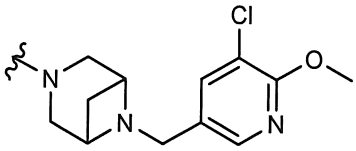
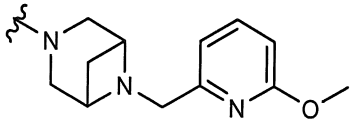
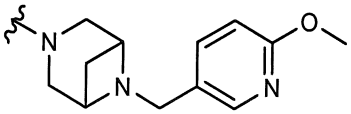
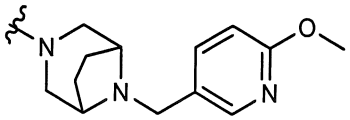
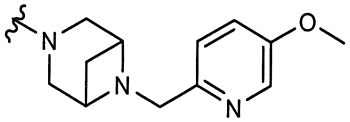
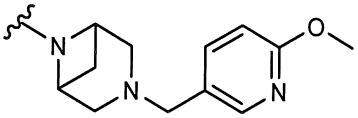
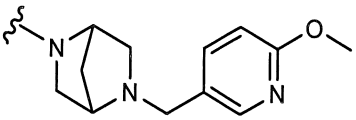
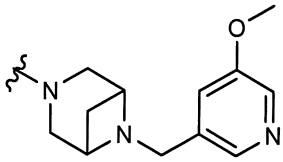
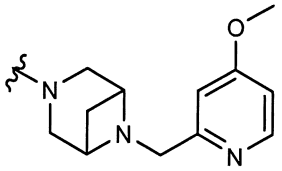
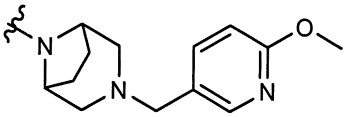
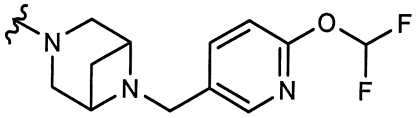
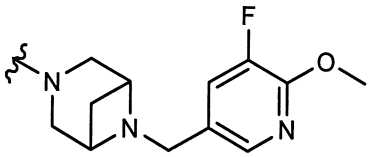
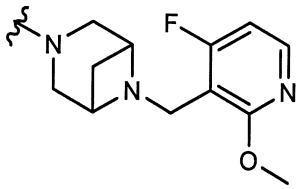
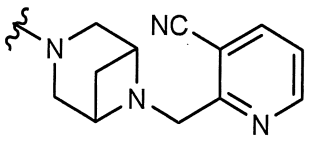
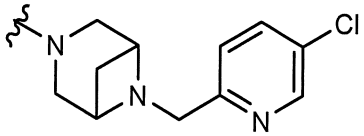
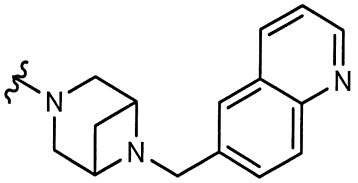
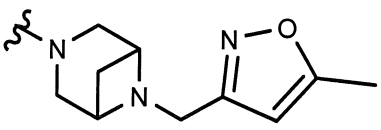
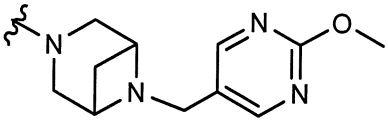
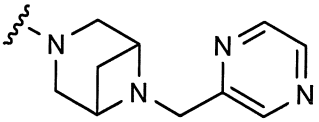
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm

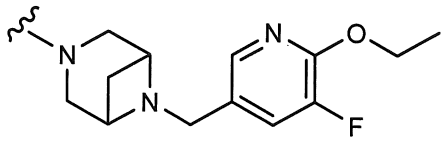
flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hetAr^{2}C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc vòng heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó hetAr^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), OH, C3-C6 xycloalkyl, và R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng các cấu trúc:

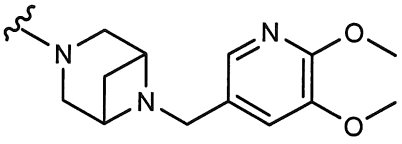


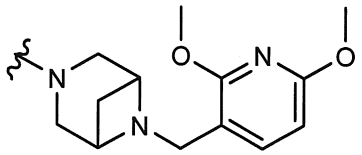
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

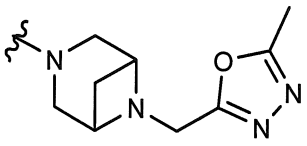


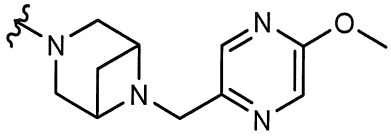

























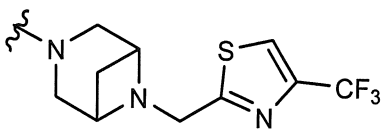


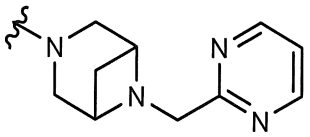


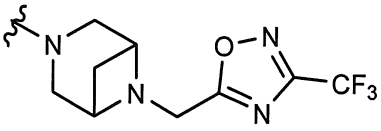


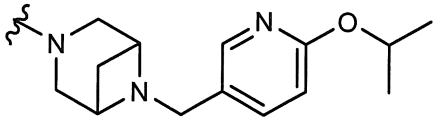


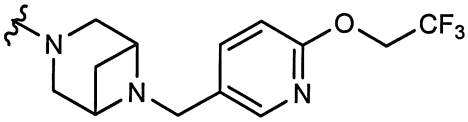


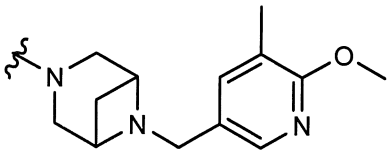


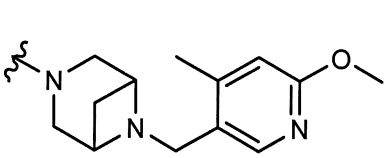


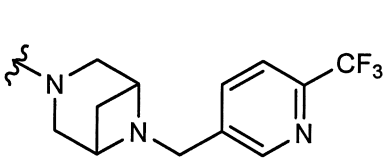


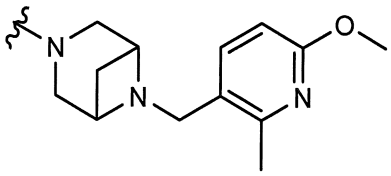


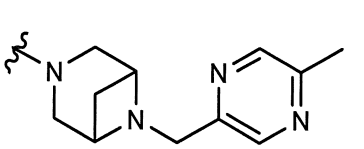


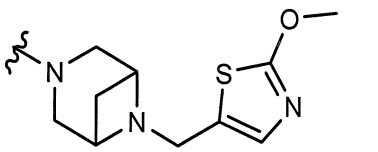


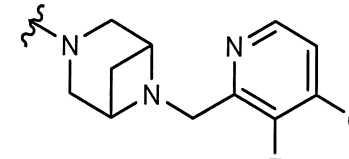


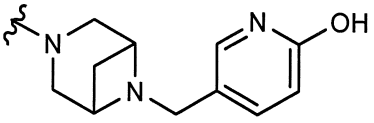


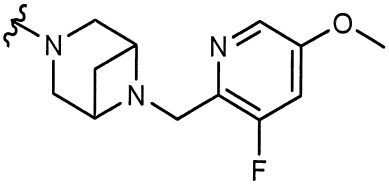


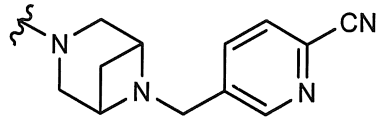
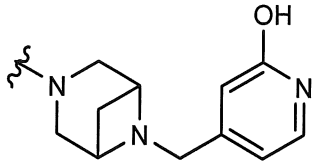
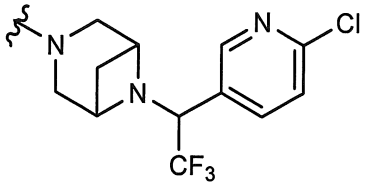
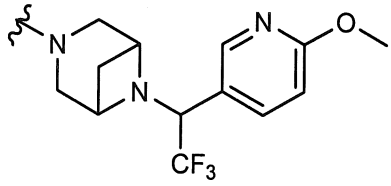
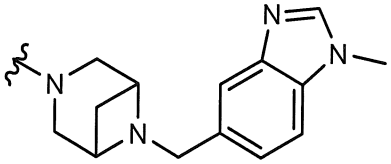
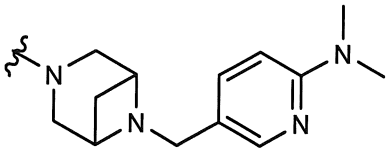
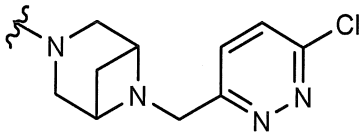
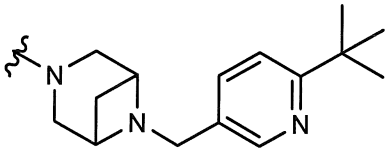
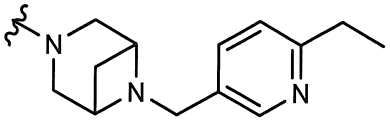
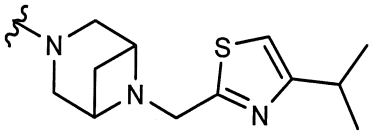
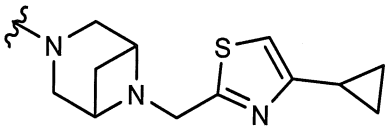
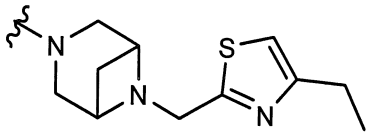
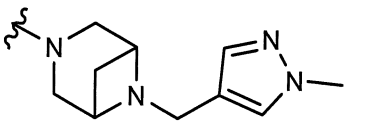
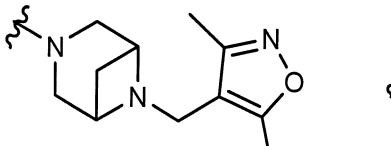
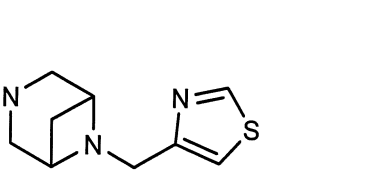


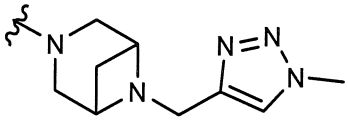
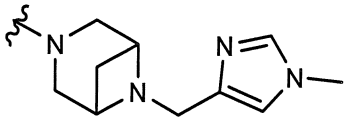
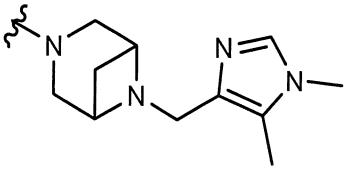
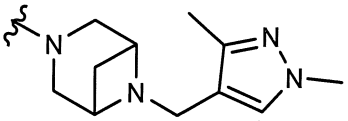
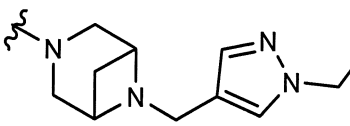
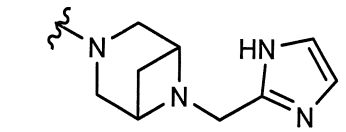
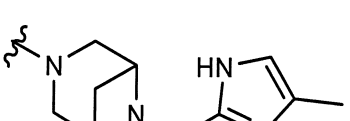
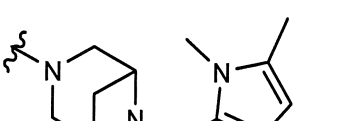
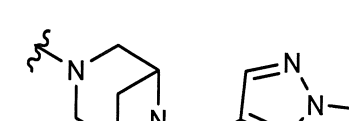


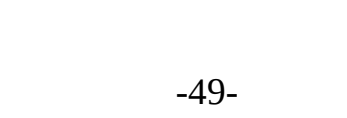


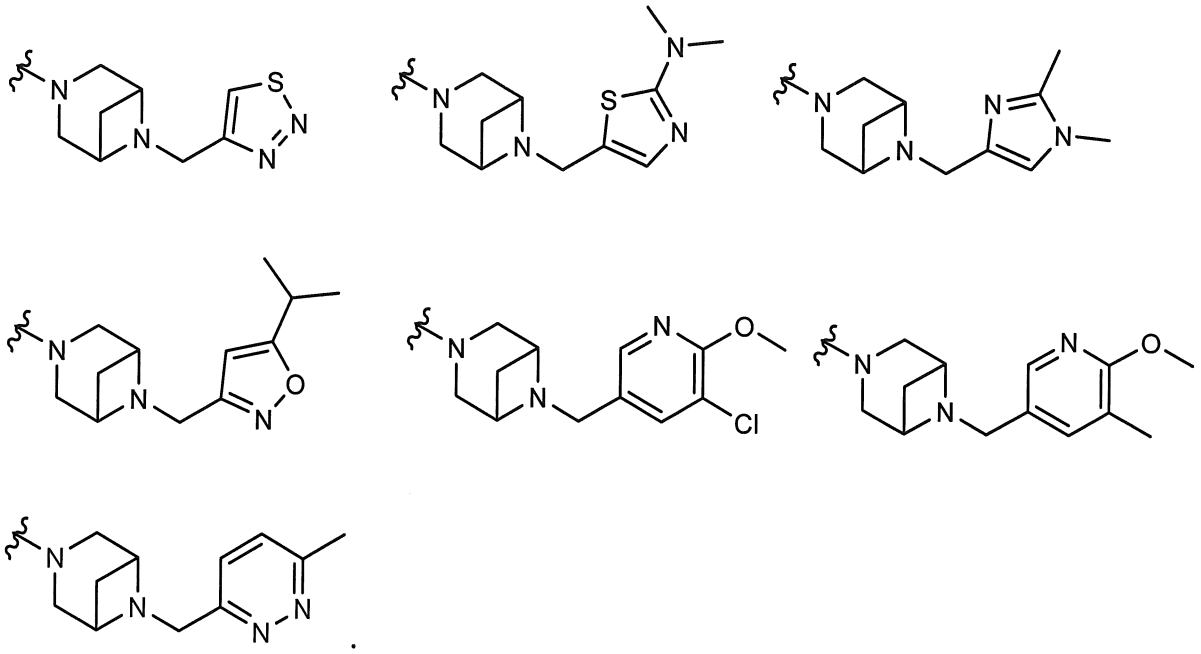




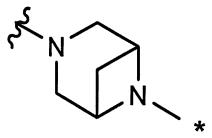
















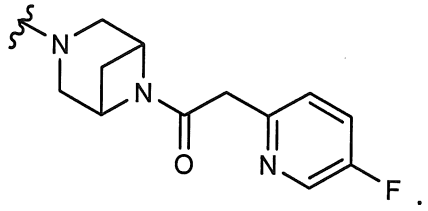




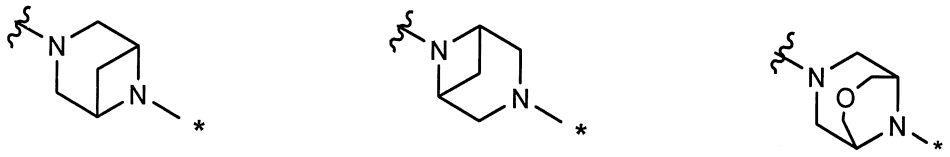
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, phần alkyl không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



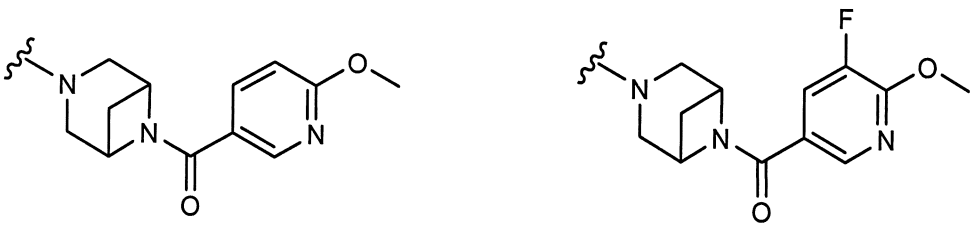
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:

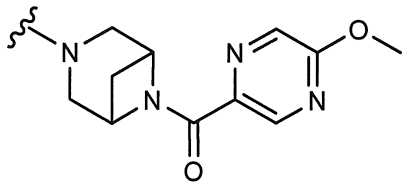


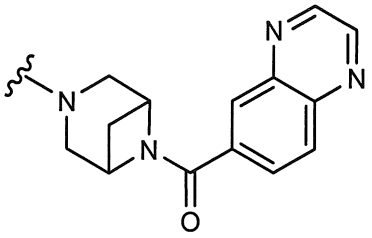
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2C(=O)$- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroary có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy-. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng các cấu trúc:

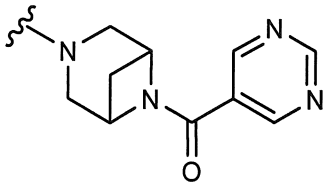


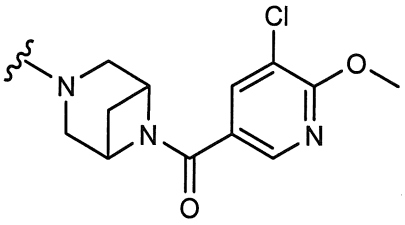
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

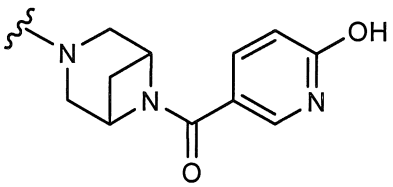


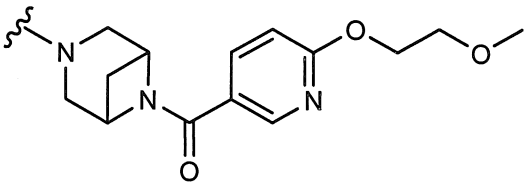


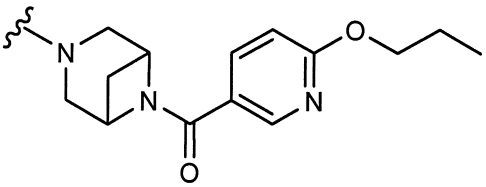


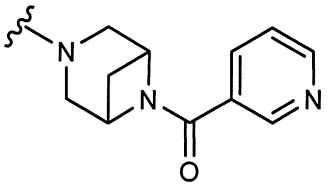


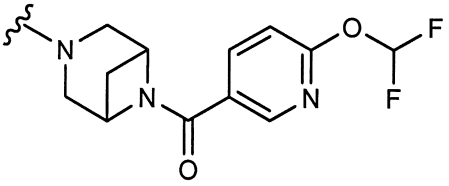


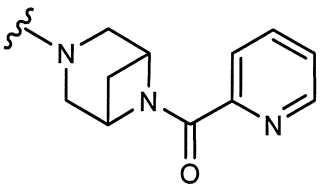


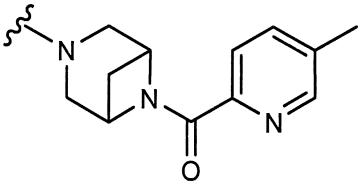


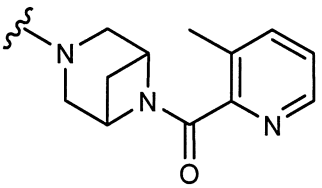


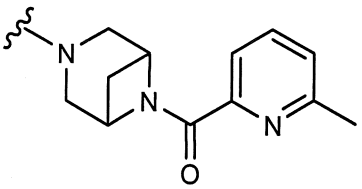


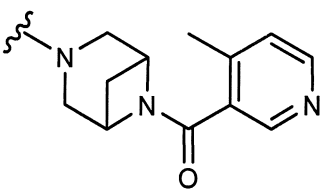




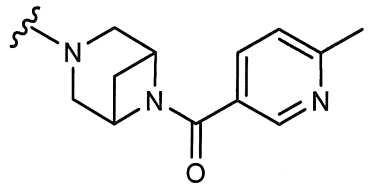


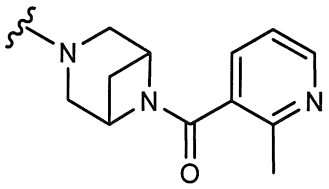


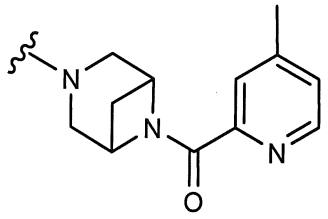


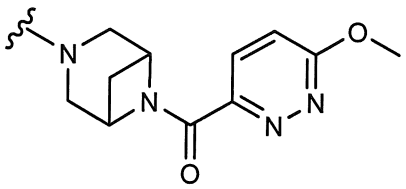


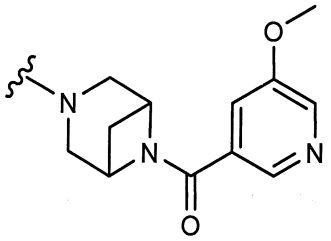


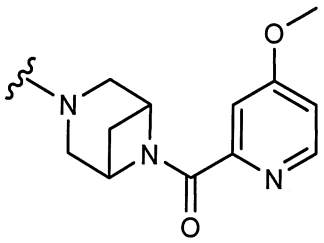


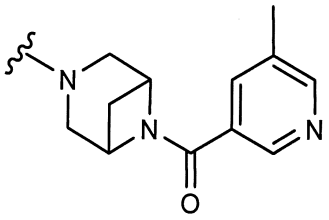


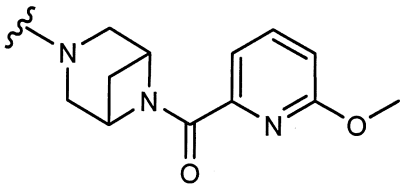


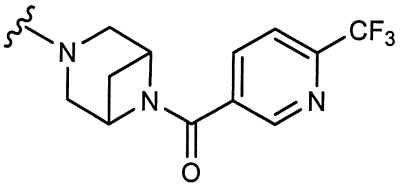


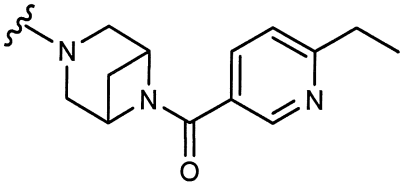


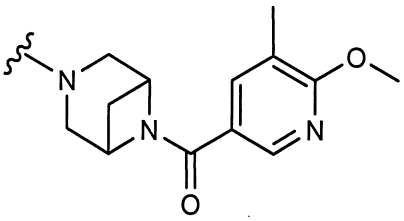


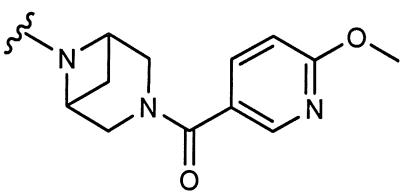


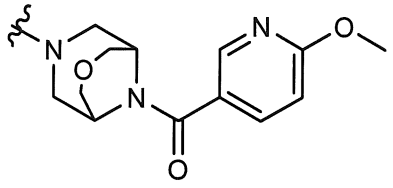




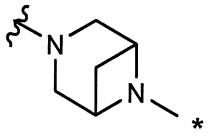




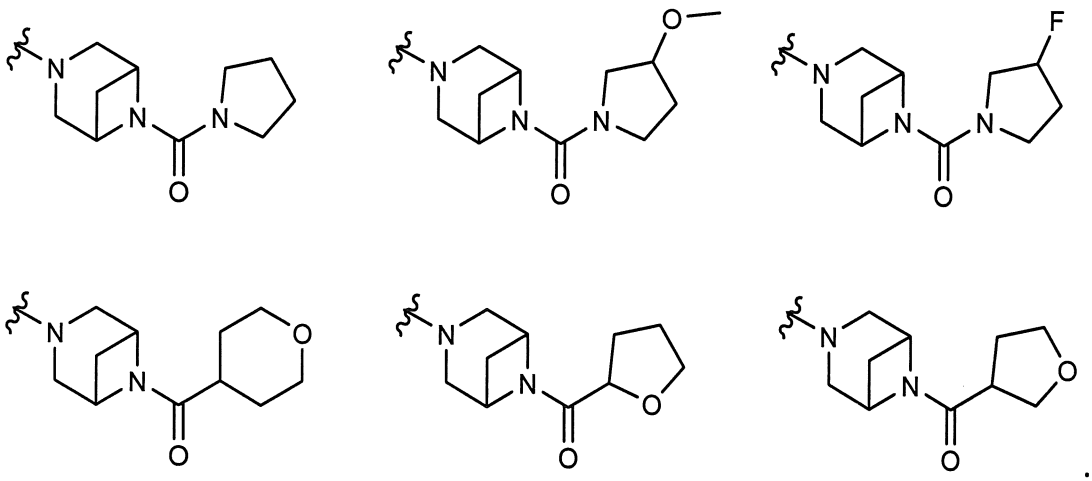




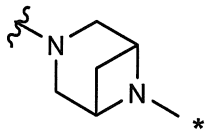
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetCyc^1C(=O)$-, trong đó $hetCyc^1$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



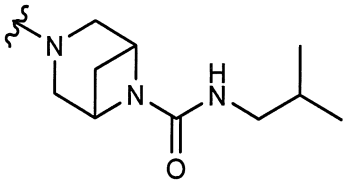
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $R^3R^4NC(=O)$-, trong đó R^3 là H hoặc C1-C6 alkyl và R^4 là C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

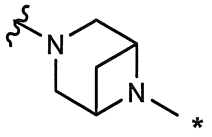


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

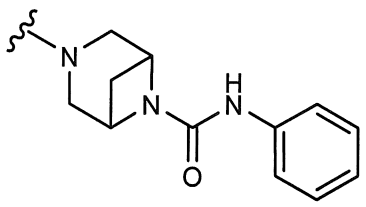


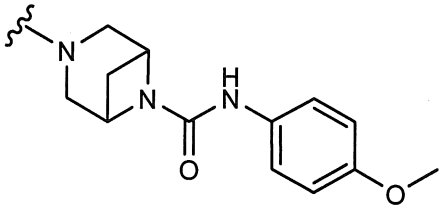
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $Ar^1N(R^3)C(=O)$- trong đó Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị

vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

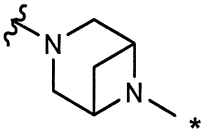


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

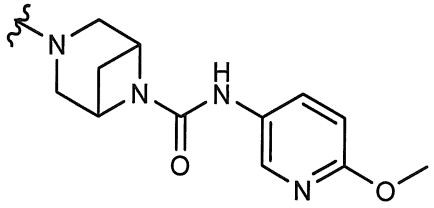




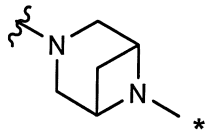
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-, trong đó $hetAr^2$ và R^3 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế hoặc được thế bằng C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



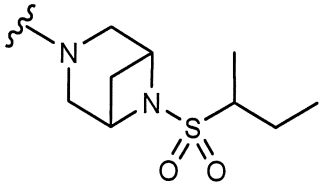
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:

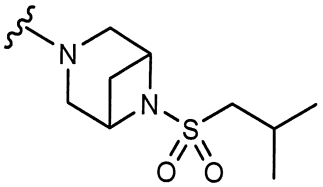


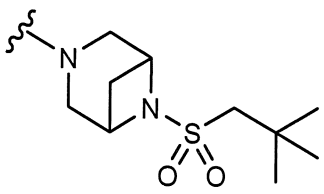
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

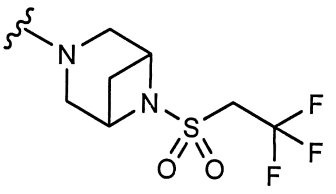


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



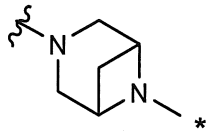




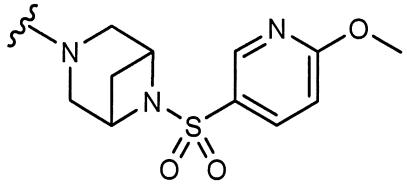


Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba

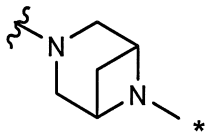
trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2SO_2$- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế hoặc được thế bằng C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



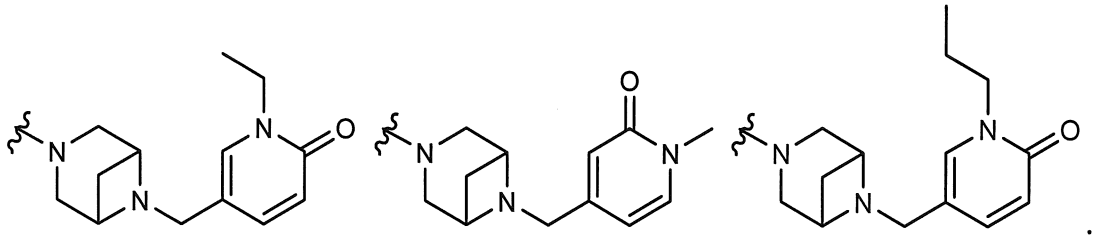
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



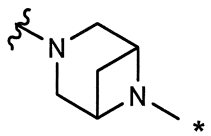
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



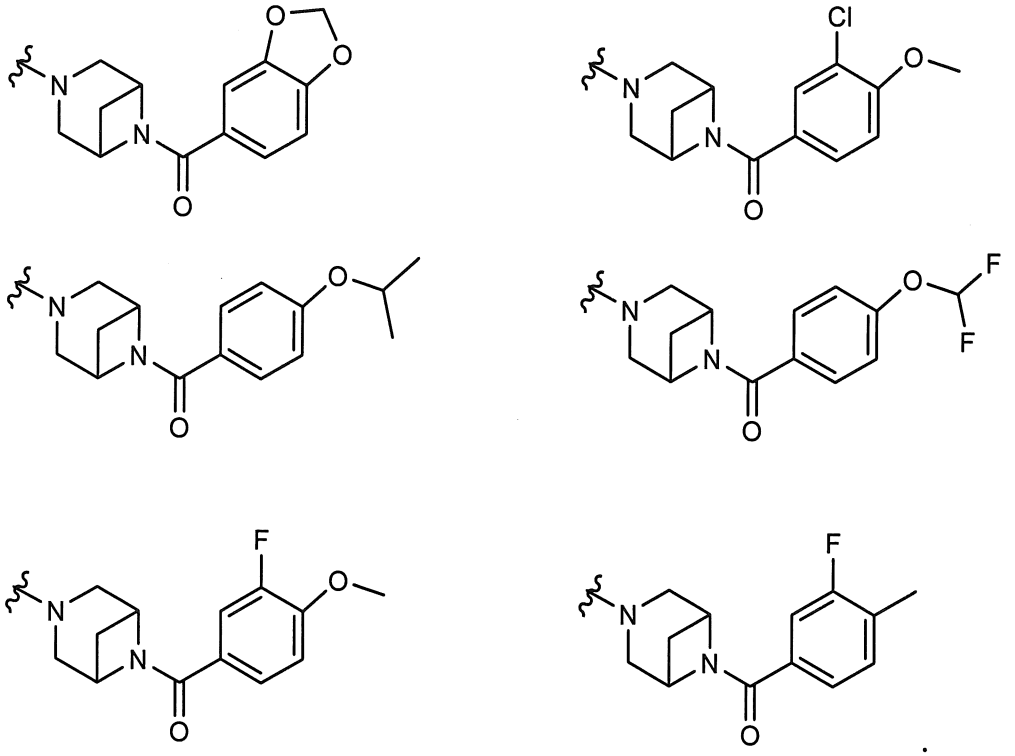
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



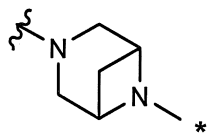
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $Ar^1C(=O)$- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hoặc Ar^1 là vòng phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có hai nguyên tử oxy trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



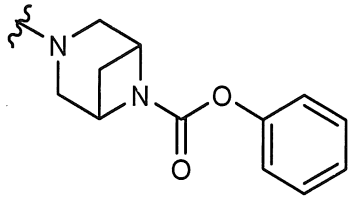
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



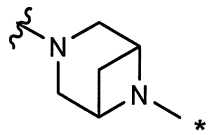
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1O-C(=O)- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



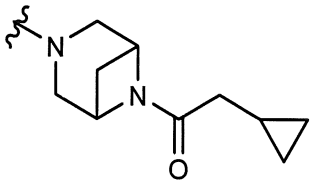
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Ví dụ không làm giới hạn ví dụ cấu trúc:



Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là C3-C6 xycloalkyl)$CH_2C(=O)$-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

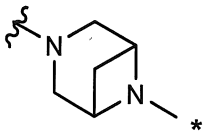


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

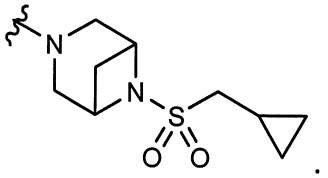


Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6

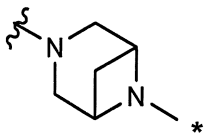
xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C3 alkyl)SO_2-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



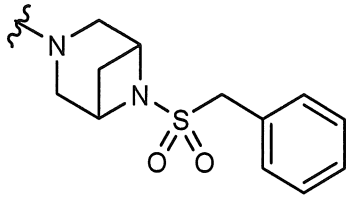
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



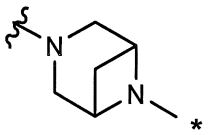
Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc



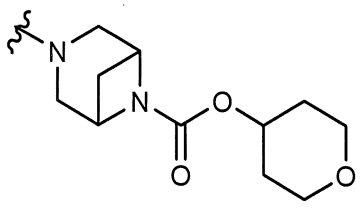
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

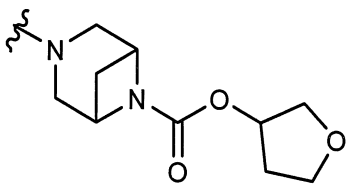


Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetCyc^1$-O-C(=O)-, trong đó $hetCyc^1$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



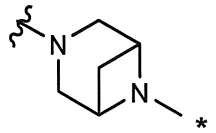
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



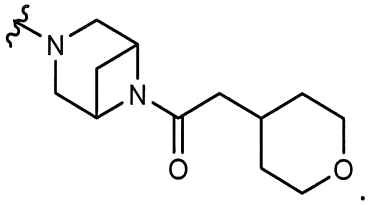


Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6

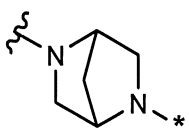
xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetCyc^1$-CH_2-C(=O)-, trong đó $hetCyc^1$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

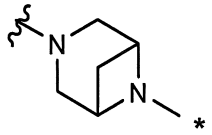


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

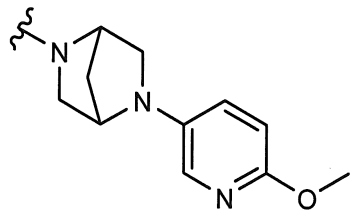
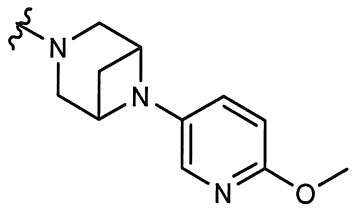


Theo một phương án của công thức **I**, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2$, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng các cấu trúc:

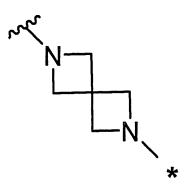
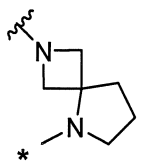
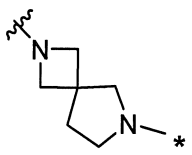
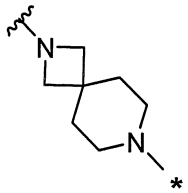
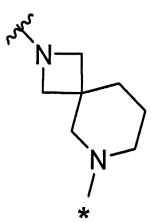
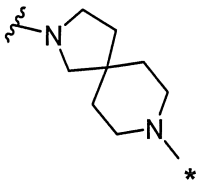
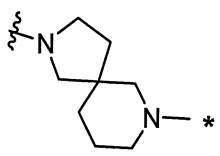
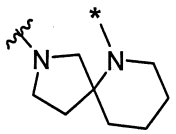


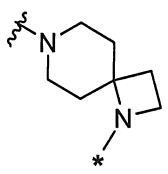
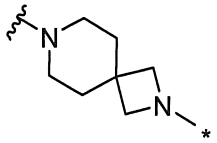
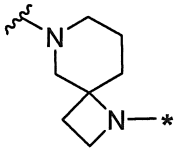
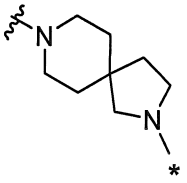
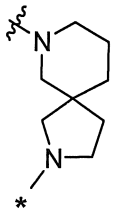
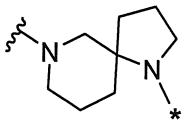
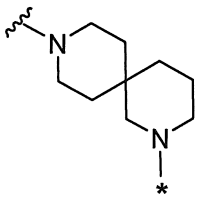
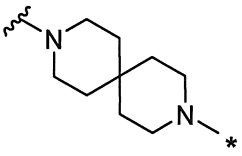
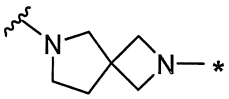
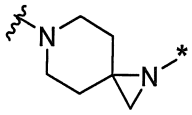


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

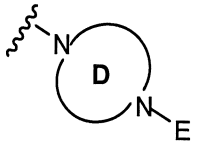
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 vòng xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "có hai nguyên tử nitơ trong vòng" khi vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có nghĩa là các nguyên tử nitơ trong vòng này là hai nguyên tử nitơ được thể hiện trong vòng D của công thức **I**, trong đó một trong số các nguyên tử nitơ trong vòng được liên kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và nguyên tử nitơ trong vòng còn lại được liên kết với nhóm E như được thể hiện trong công thức **I**. Các ví dụ không làm giới hạn khi vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng bao gồm các cấu trúc:

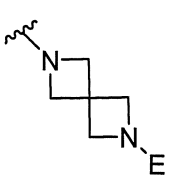
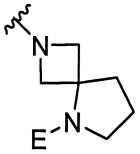
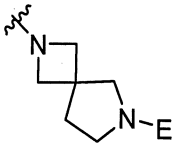
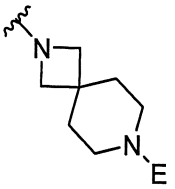











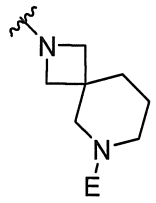
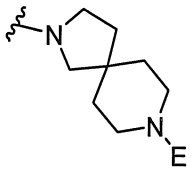
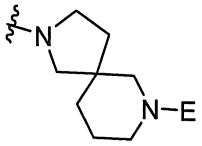
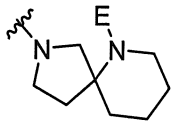
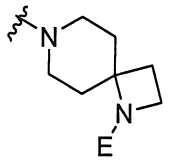
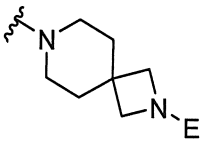
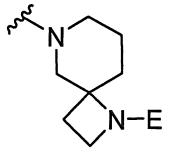
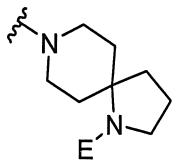
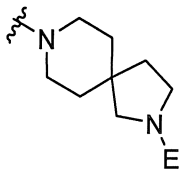
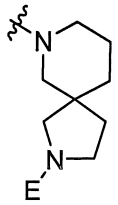
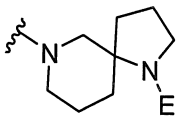
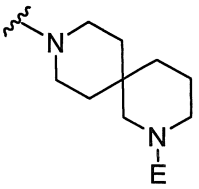
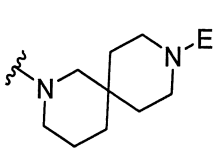
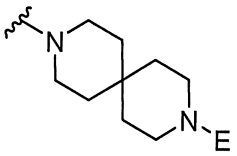
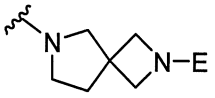
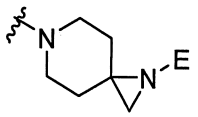
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó mỗi vòng trong số các vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D không được thế.

Theo một phương án, khi vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, vòng D và phần E của công thức **I**, có công thức



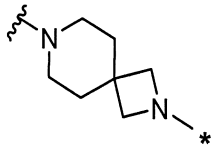
có thể được thể hiện bằng các cấu trúc không làm giới hạn:

trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, trong đó mỗi vòng trong số các vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 vòng xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và phần E là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D không được thế.

Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

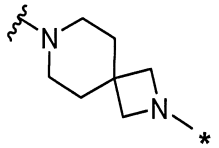


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với phần E, trong đó tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến

3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và E được chọn từ nhóm bao gồm (a) hydro, (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (d) (C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (l) $hetAr^2C(=O)$-, (o) $R^3R^4NC(=O)$-, (s) Ar^1SO_2-, (t) $hetAr^2SO_2$-, (v) $Ar^1C(=O)$-, (cc) $hetAr^2$, và (dd) C3-C6 xycloalkyl, trong đó $hetAr^2$, Ar^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế.

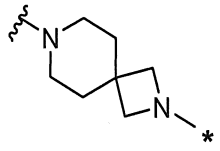
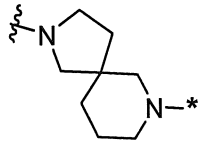
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng được thể hiện bằng cấu trúc:



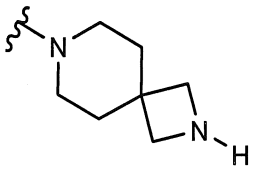
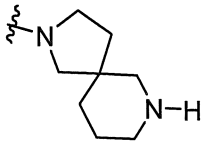
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và E được chọn từ nhóm bao gồm (a) hydro, (d) (C1-C6 alkoxy)C(=O)- và (o) $R^3R^4NC(=O)$-. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-

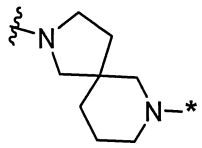
C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hydro. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng các cấu trúc:

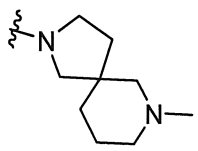
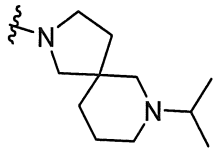
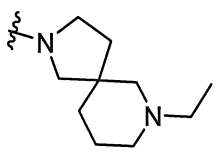
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

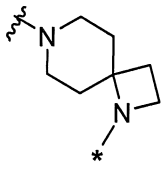
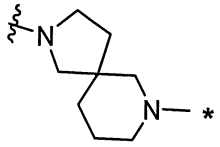
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:



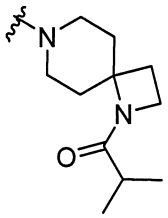
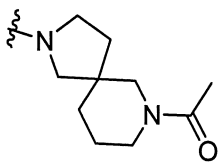
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng các cấu trúc:

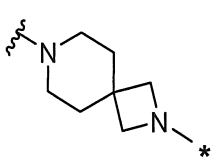
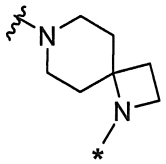
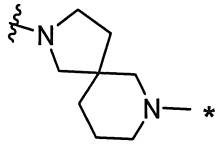



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

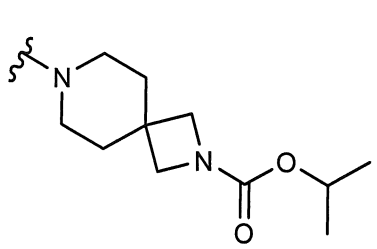
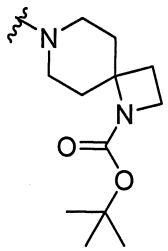
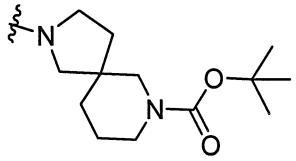



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-

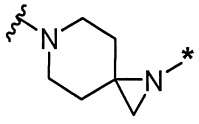
C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng các cấu trúc:

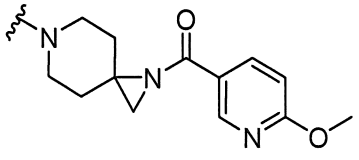
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

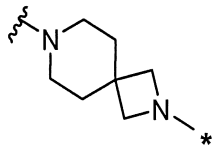
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2C(=O)$-, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



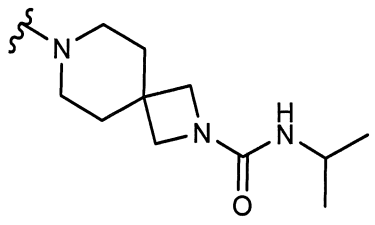
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 vòng xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $R^3R^4NC(=O)$- trong đó R^3 và R^4 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, R^3 là H và R^4 là C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:

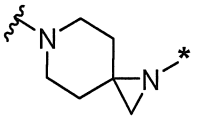


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

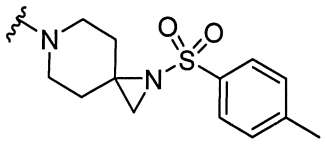


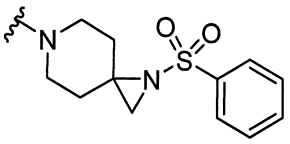
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-

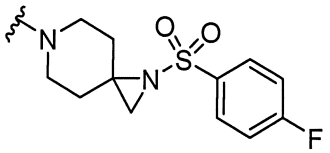
C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là Ar^1SO_2-, trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc

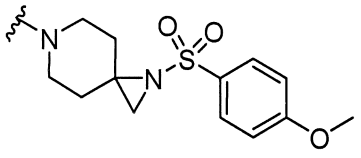


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



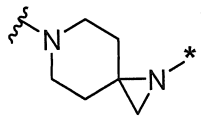




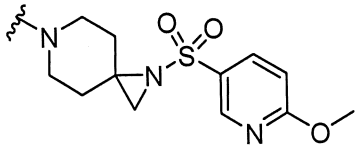


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2SO_2$-, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao

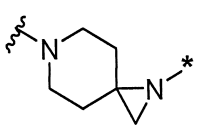
gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:



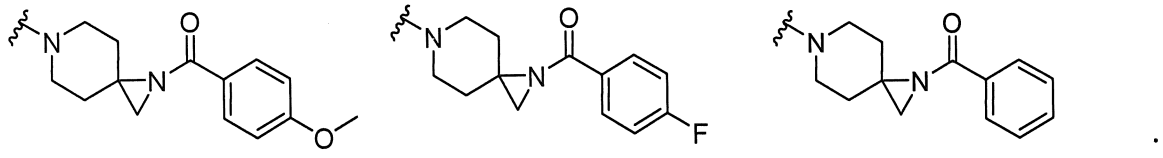
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



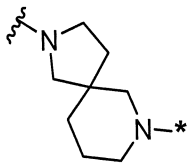
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $Ar^1C(=O)$-, trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:



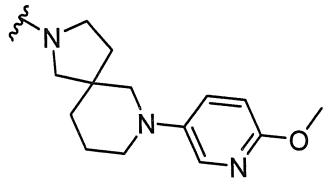
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



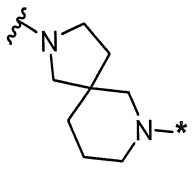
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là $hetAr^2$, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:



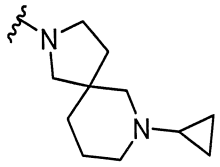
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là C3-C6 xycloalkyl. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:

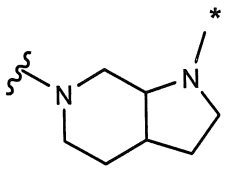


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "có hai nguyên tử nitơ trong vòng" khi vòng D là nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có nghĩa là các nguyên tử nitơ trong

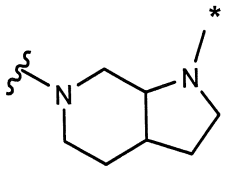
vòng này là hai nguyên tử nitơ được thể hiện trong vòng D của công thức **I**, trong đó một trong số các nguyên tử nitơ trong vòng được liên kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và nguyên tử nitơ trong vòng còn lại được liên kết với nhóm E như được thể hiện trong công thức **I**. Vòng ngưng tụ bao gồm các hệ vòng ngưng tụ 5,5, 5,6, 6,5 và 6,6. Theo một phương án, vòng D nêu trên được thể hiện bằng cấu trúc:



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế.

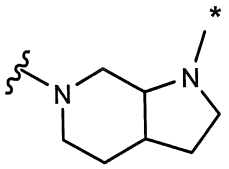
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hydro hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:

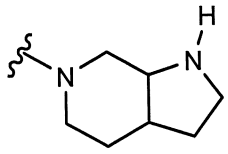


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D không được thế.

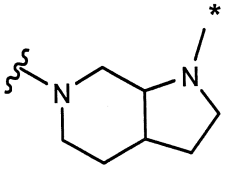
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là hydro. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:

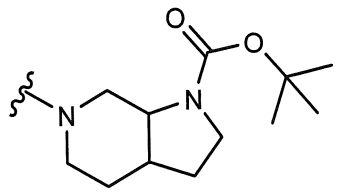


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi, có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo, và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, vòng D được thể hiện bằng cấu trúc:



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm

X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:

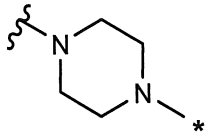


Theo một phương án, công thức **I** bao gồm các hợp chất có công thức **I-A**, trong đó:
các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc N, trong đó không, một hoặc hai trong số các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;
A là H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, xyclopropyl, -CH_2CN hoặc -$CH(CN)CH_3$;
B là
(a) hydro,
(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,
(c) hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc C3-C6 vòng xycloalkyliden,
(d) dihydroxyC3-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden,
(e) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,
(f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);
(g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập;
(h) (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,
(i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-,
(j) $hetCyc^a$-,
(k) C3-C6 xycloalkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,
(l) (C1-C4 alkyl)C(=O)O-C1-C6 alkyl-, trong đó mỗi phần trong số các phần C1-C4 alkyl và C1-C6 alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc

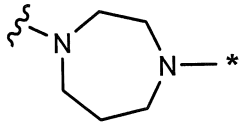
(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl-, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

hetCyc[a]- là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, và flo, hoặc trong đó hetCyc[a] được thế bằng oxo;

vòng D là



hoặc



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo;

E là

(a) hydro,

(c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(d) (C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(e) (hydroxy C2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

(g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, OH, và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc nhóm xycloalkyl này được thế bằng vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O,

(h) Ar^1C1-C6 alkyl-,

(i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm

OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, R^mR^nN- hoặc R^mR^nN-CH_2-, trong đó mỗi nhóm R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(k) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl hoặc C1-C6 alkoxy,

(l) $hetAr^2$C(=O)-,

(m) $hetCyc^1$C(=O)-,

(n) $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-,

(o) R^3R^4NC(=O)-, hoặc

(cc) $hetAr^2$;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (R^pR^qN)C1-C6 alkoxy- trong đó R^p và R^q độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và ($hetAr^a$)C1-C6 alkyl- trong đó $hetAr^a$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc Ar^1 là vòng phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc vòng heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy- và C3-C6 xycloalkyl;

$hetCyc^1$ là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và halogen; và

R^4 là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-A,** A là CN.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; và A là CN.

Theo một phương án của công thức **I-A**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-A**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden.

Theo một phương án của công thức **I-A**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án của công thức **I-A**, B là (C1-C6 alkoxy)C2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-A**, B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, phần alkyl không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, B là (C1-C6 alkoxy)C2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, E là Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, E là Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc Ar^1(C1-C6

alkyl)C(=O)-, trong đó Ar^1 là phenyl không được thế và $hetAr^2$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án của công thức **I-A,** $hetAr^2$ là nhân dị vòng có 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo).

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; hoặc E là Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và nhóm E là Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, Ar^1 phenyl không được thế. Theo một phương án, B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^2 là N; X^1, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl- hoặc Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy và $hetCyc^a$ và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^2 là N; X^1, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và nhóm E là Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm

OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^2 là N; X^1, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl- và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D không được thế; X^2 là N; X^1, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-; và nhóm E là Ar^1C1-C6 alkyl- và hetCyc[a] và Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án, công thức **I** bao gồm các hợp chất có công thức **I-B**, trong đó:

X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc N, trong đó không, một hoặc hai trong số các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

A là H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, xyclopropyl, -CH_2CN hoặc -$CH(CN)CH_3$;

B là

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(c) hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc C3-C6 vòng xycloalkyliden,

(d) dihydroxyC3-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(e) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

(g) hetAr^1C1-C3 alkyl-, trong đó hetAr^1 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập;

(h) (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,

(i) (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-,

(j) hetCyc[a]-,

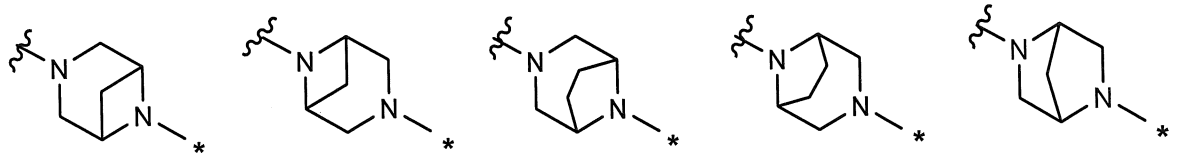
(k) C3-C6 xycloalkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,

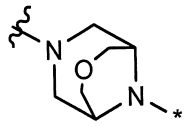
(l) (C1-C4 alkyl)C(=O)O-C1-C6 alkyl-, trong đó mỗi phần trong số các phần C1-C4 alkyl và C1-C6 alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc

(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl-, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

hetCyc[a]- là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, và flo, hoặc trong đó hetCyc[a] được thế bằng oxo;

vòng D là



hoặc 

trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo;

E là

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl,

(c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-,

(d) (C1-C6 alkyl)C(=O)-,

(e) (hydroxyC2-C6 alkyl)C(=O)-,

(f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

(g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)-,

(h) Ar^1C1-C6 alkyl-,

(i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm

OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, R^mR^nN- hoặc R^mR^nN-CH_2-, trong đó mỗi nhóm R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(k) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy,

(l) $hetAr^2$C(=O)-,

(m) $hetCyc^1$C(=O)-,

(o) R^3R^4NC(=O)-,

(p) Ar^1R^3NC(=O)-,

(q) $hetAr^2N(R^3)$C(=O)-,

(r) (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(u) N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl,

(v) Ar^1C(=O)-,

(w) Ar^1O-C(=O)-,

(x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2C(=O)-,

(y) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)SO_2-,

(z) Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2-,

(aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-,

(bb) $hetCyc^1$-CH_2-C(=O)-, hoặc

(cc) $hetAr^2$;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (R^pR^qN)C1-C6 alkoxy- trong đó R^p và R^q độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và ($hetAr^a$)C1-C6 alkyl- trong đó $hetAr^a$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc Ar^1 là vòng phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc vòng heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến

10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy- và C3-C6 xycloalkyl;

$hetCyc^1$ là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và halogen;

R^3 là H hoặc C1-C6 alkyl; và

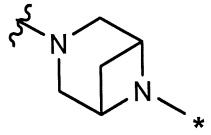
R^4 là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

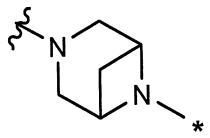
Theo một phương án của công thức **I-B**, A là CN.

Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo.

Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm

flo; hydroxyC2-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; hetAr[1]C1-C3 alkyl-; hoặc (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-; trong đó hetAr[1] và hetCyc[a] là như được xác định đối với công thức I-**B**.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án của công thức **I-B**, B là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án của công thức **I-B**, B là (C1-C6 alkoxy)C2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là hetAr[1]C1-C3 alkyl-, trong đó hetAr[1] là như được xác định đối với công thức I-**B**.

Theo một phương án của công thức **I-B**, B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-; trong đó hetCyc[a] là như được xác định đối với công thức I-B.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; và B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án của công thức **I-B**, B là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; và B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; và B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

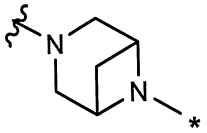
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; và B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl

tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; và B là hetAr^{1}C1-C3 alkyl-, trong đó hetAr^1 là như được xác định đối với công thức I-B. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH

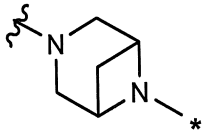
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; và B là (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; trong đó hetCyc^a là như được xác định đối với công thức I-B. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và vòng D là



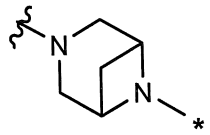
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là



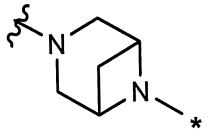
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là



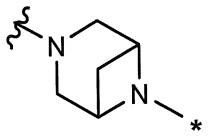
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I-B; và vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

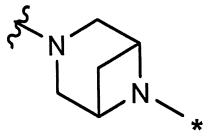
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-; trong đó hetCyc[a] là như được xác định đối với công thức I-B; và vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$-, hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2-, trong đó $hetAr^2$, Ar^1, và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo).

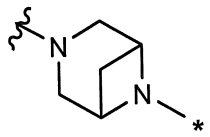
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế

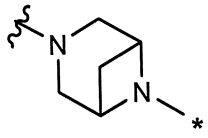
bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2C1$-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2C1$-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

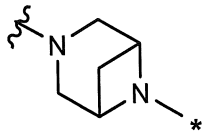
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và

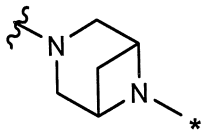
nhóm E là $hetAr^2C(=O)$-, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $Ar^1R^3NC(=O)$- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

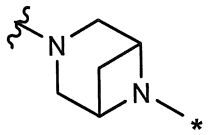
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH, hoặc X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là (C1-C6 alkyl)SO_2-. Theo một phương án của công thức **I-B**, vòng D nêu

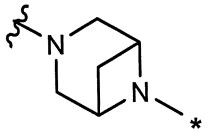
trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

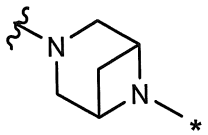
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1

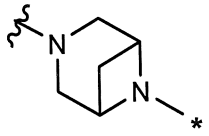
và R^3 và là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1 và R^3 và là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

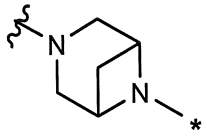
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3

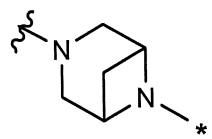
nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1 và R^3 và là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

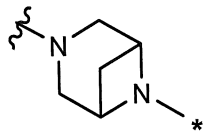
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và

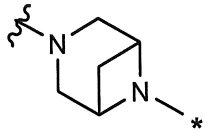
nhóm E là hetAr^{2}C1-C6 alkyl, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



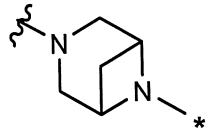
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là hetAr^{2}C(=O)-, trong đó hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



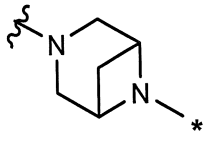
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $Ar^1R^3NC(=O)$- trong đó Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là (C1-C6 alkyl)SO_2-. Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

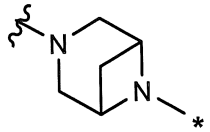
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm

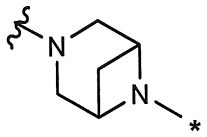
X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, $hetAr^2C(=O)$-, $Ar^1R^3NC(=O)$- hoặc (C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó $hetAr^2$, Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



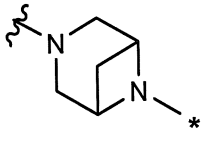
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



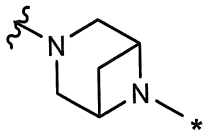
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2C(=O)$-, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D nêu trên không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



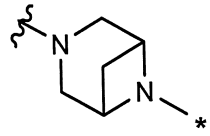
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $Ar^1R^3NC(=O)$- trong đó Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; vòng D là



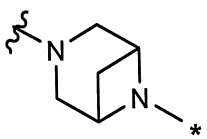
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là (C1-C6 alkyl)SO_2-. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl-; vòng D là



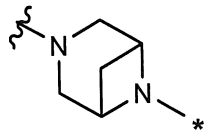
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetAr^2$C(=O), trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl-; vòng D là



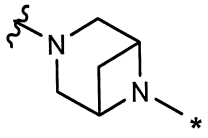
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl-; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là $hetAr^2$C(=O), trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

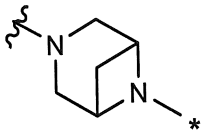
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là $Ar^1N(R^3)C(=O)$ và Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

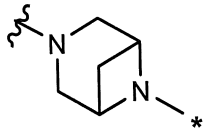
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl

tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



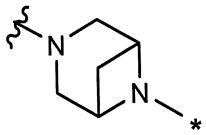
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là hetAr^{2}C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hetAr^{2}C(=O)-, và hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



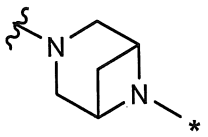
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là hetAr^{2}C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



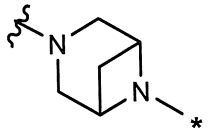
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là hetAr^{2}C(=O)- và hetAr^2 là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



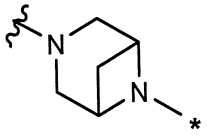
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết các nhóm E; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

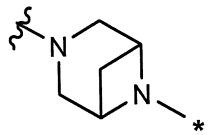
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế

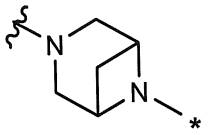
bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2C1$-C6 alkyl, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $hetAr^1C1$-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



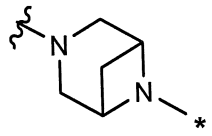
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2C(=O)$-, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $hetAr^1C1$-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



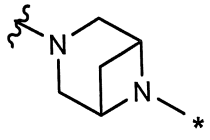
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $Ar^1R^3NC(=O)$- trong đó Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là (C1-C6 alkyl)SO_2-. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

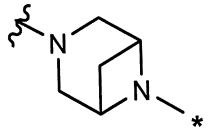
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-, trong đó $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm

X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

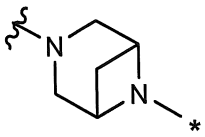
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-, trong đó $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $hetAr^2$C(=O)-, trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

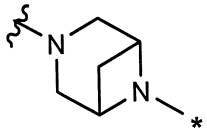
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và

X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-, trong đó hetCyc^a là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là $Ar^1R^3NC(=O)$- trong đó Ar^1 và R^3 là như được xác định đối với công thức **I-B.** Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH; hoặc X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH; A là CN; B là (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-, trong đó hetCyc^a là như được xác định đối với công thức I-B; vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, trong đó vòng D tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo; và nhóm E là (C1-C6 alkyl)SO_2-. Theo một phương án, vòng D không được thế. Theo một phương án, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, X^1 và X^3 là N; và X^2 và X^4 là CH.

Theo một phương án, công thức **I** bao gồm các hợp chất có công thức **I-C** trong đó:

X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF hoặc N, trong đó không, một hoặc hai trong số các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

A là H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, xyclopropyl, -CH_2CN hoặc -$CH(CN)CH_3$;

B là

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(d) dihydroxyC3-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(e) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

(g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập;

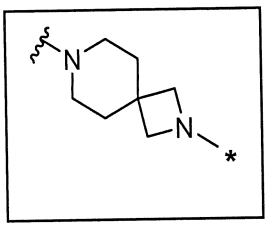
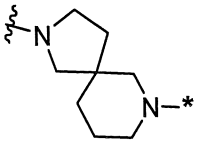
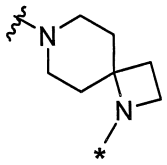
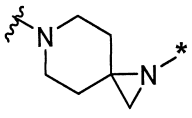
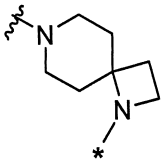
(h) (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-,

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-, hoặc

(j) $hetCyc^a$;

$hetCyc^a$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng nhóm OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc hydroxyC1-C6 alkyl-;

vòng D là

trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E;

E là

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(d) (C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(f) (C1-C6 alkoxy)C(=O),

(l) $hetAr^2C(=O)$-,

(o) $R^3R^4NC(=O)$-,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(v) $Ar^1C(=O)$-,

(cc) $hetAr^2$, hoặc

(dd) C3-C6 xycloalkyl;

R^3 là H hoặc C1-C6 alkyl; và

R^4 là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH.

Theo một phương án của công thức **I-C,** A là CN.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; và A là CN.

Theo một phương án của công thức **I-C**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden.

Theo một phương án của công thức **I-C**, B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án của công thức **I-C**, B là (C1-C6 alkoxy)C2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-C**, B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^2 là N; X^1, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C(=O)-.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, phần alkyl của nhóm B không được thế.

Các hợp chất có công thức **I** bao gồm các muối dược dụng của chúng. Ngoài ra, các hợp chất có công thức **I** còn bao gồm các muối khác của các hợp chất này không nhất thiết là các muối dược dụng, và có thể hữu ích làm các hợp chất trung gian để điều chế và/hoặc tinh chế các hợp chất có công thức **I** và/hoặc để tách các chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất có công thức **I**. Các ví dụ không làm giới hạn của các muối dược dụng của hợp chất có công thức **I** bao gồm các muối monohydroclorua, dihydroclorua, các muối của axit trifloaxetic, và axit di-trifloaxetic. Theo một phương án, các hợp chất có công thức I bao gồm các muối của axit trifloaxetic và muối dihydroclorua.

Cần hiểu thêm rằng các hợp chất có công thức **I** hoặc muối của chúng có thể được tách ở dạng solvat, và theo đó, solvat bất kỳ này được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này. Ví dụ, các hợp chất có công thức **I** và muối của chúng có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như ở dạng được solvat hóa với các dung môi dược dụng như nước, etanol và dung môi tương tự.

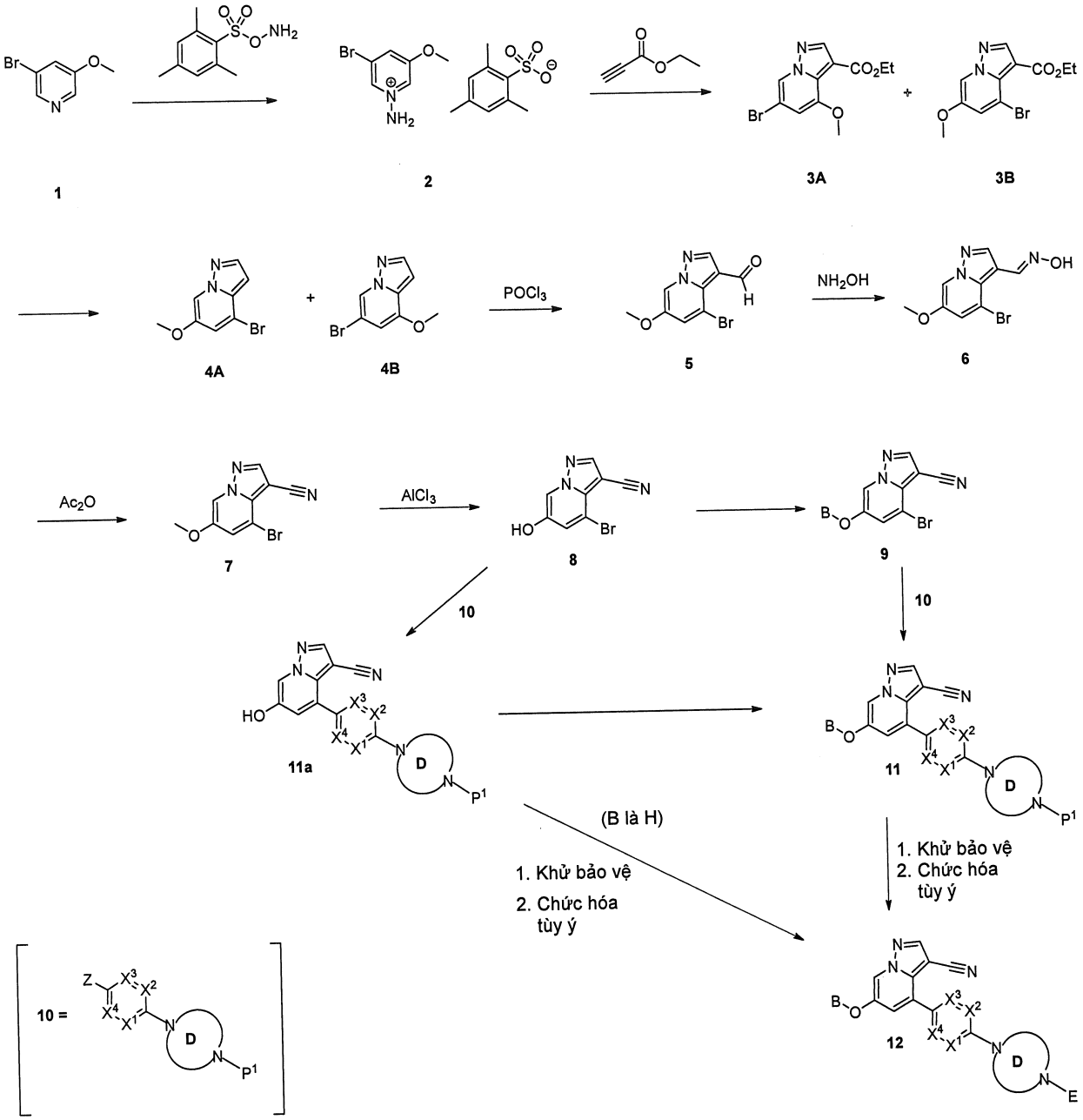
Theo một phương án, các hợp chất có công thức **I** bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 561 và các chất đồng phân lập thể và các muối dược dụng và solvat của chúng. Theo một phương án, các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 561 ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án, các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 561 là muối dihydroclorua, và muối của axit trifloaxetic.

Thuật ngữ "dược dụng" thể hiện rằng hợp chất này, hoặc muối hoặc hỗn hợp của nó có tính tương hợp về mặt hóa học và/hoặc độc chất học với các thành phần khác bao gồm dạng bào chế và/hoặc bệnh nhân được điều trị bằng dạng bào chế này.

Các hợp chất được đề xuất ở đây cũng có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất này. Nghĩa là, nguyên tử, cụ thể là khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức **I**, bao gồm tất cả các chất đồng vị và hỗn hợp chất đồng vị của nguyên tử này, có trong tự nhiên hoặc được tạo ra bằng phương pháp tổng hợp, có nhiều trong tự nhiên hoặc ở dạng được làm giàu về mặt chất đồng vị. Ví dụ, khi hydro được đề cập, nó được hiểu là để chỉ ^1H, ^2H, ^3H hoặc hỗn hợp của chúng; khi cacbon được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C hoặc hỗn hợp của chúng; khi nitơ được đề cập, nó cần được

hiểu là để chỉ ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N hoặc hỗn hợp của chúng; khi oxy được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O hoặc hỗn hợp của chúng; và khi flo được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{18}F, ^{19}F hoặc hỗn hợp của chúng. Do đó, các hợp chất được đề xuất ở đây còn bao gồm các hợp chất có một hoặc nhiều chất đồng vị của một hoặc nhiều nguyên tử, và hỗn hợp của chúng, bao gồm cả các hợp chất có tính phóng xạ, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử không có tính phóng xạ được thay thế bằng nguyên tử của chất đồng vị được làm giàu tính phóng xạ của nó. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ hữu ích làm các chất điều trị, ví dụ, các chất điều trị bệnh ung thư, các chất phản ứng để nghiên cứu, ví dụ, các chất phản ứng dùng cho thử nghiệm, và các chất để chẩn đoán, ví dụ, các chất để chụp ảnh *in vivo*. Tất cả các phương án của chất đồng vị của các hợp chất được đề xuất ở đây, bất kể có tính phóng xạ hoặc không có tính phóng xạ, đều được dự định bao hàm trong phạm vi của sáng chế này.

Nhằm mục đích minh họa, các Sơ đồ từ 1 đến 6 thể hiện phương pháp chung để điều chế các hợp chất được đề xuất ở đây cũng như các hợp chất trung gian quan trọng. Đối với phần mô tả chi tiết hơn của các bước phản ứng riêng biệt, xem phần các ví dụ sau đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các con đường tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Mặc dù các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng cụ thể được thể hiện trong các Sơ đồ và được bàn luận dưới đây, các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng khác có thể được thay thế dễ dàng để tạo ra nhiều loại chất dẫn xuất và/hoặc điều kiện phản ứng. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể được cải biến thêm trên cơ sở sáng chế này bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thông thường đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.



SƠ ĐỒ 1

Sơ đồ 1 thể hiện sơ đồ chung để tổng hợp hợp chất có công thức **12** trong đó A là CN, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**.

Hợp chất có công thức **2** thu được bằng cách xử lý 3-bromo-5-metoxypyridin (hợp chất có công thức 1), là hợp chất có bán trên thị trường, bằng O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin. Hợp chất O-mesitylsulfonylhydroxylamin có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu: Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. Hợp chất có công thức **2** có thể được cho phản ứng với etyl propiolat để tạo ra hỗn hợp của các hợp chất có công thức **3A** và **3B**, các hợp chất

này thường thu được với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2:1 đến 9:1, tương ứng. Hỗn hợp của các hợp chất có công thức **3A** và **3B** có thể được xử lý bằng HBr 48% ở nhiệt độ tăng, sau đó tinh chế bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký, để tách hợp chất có công thức **4A** dưới dạng chất đồng phân phụ và hợp chất có công thức **4B** dưới dạng chất đồng phân chính. Sau khi tách, hợp chất có công thức **4A** có thể được xử lý bằng $POCl_3$ để tạo ra hợp chất có công thức **5**. Nhóm formyl có thể được chuyển hóa thành nhóm oxim bằng cách sử dụng NH_2OH để tạo ra hợp chất có công thức **6**. Nhóm oxim có thể được chuyển hóa thành nhóm nitril bằng cách sử dụng anhydrit axetic để tạo ra hợp chất có công thức **7**. Nhóm metoxy của hợp chất có công thức **7** có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxy bằng cách xử lý hợp chất có công thức 7 bằng nhôm triclorua để tạo ra hợp chất có công thức **8**.

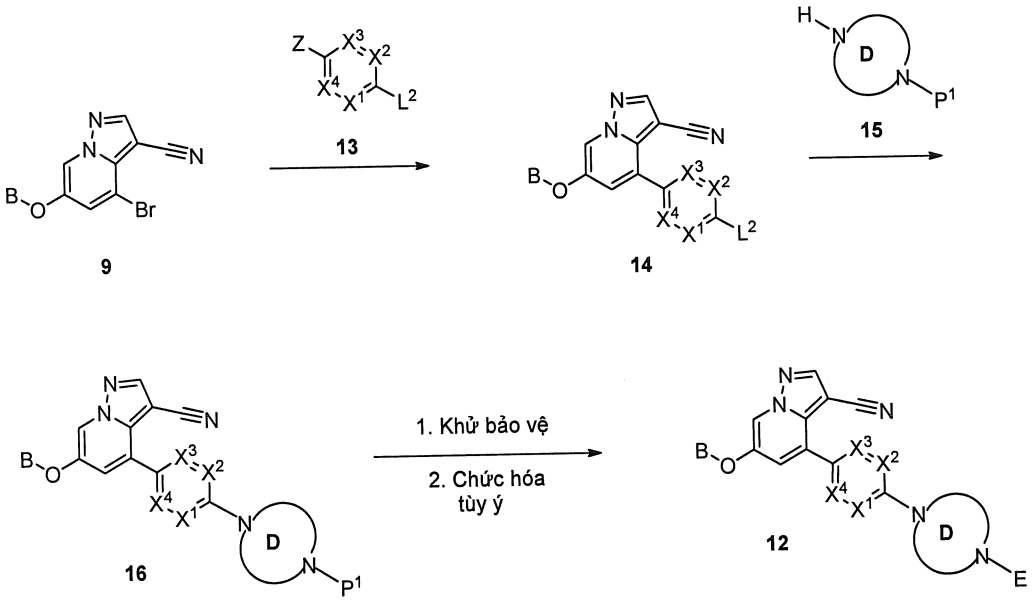
Để điều chế hợp chất có công thức **12** trong đó B là hydro, hợp chất có công thức **12** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **8** với este boronic tương ứng có công thức **10** (trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; P^1 là nhóm bảo vệ amino; Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) để tạo ra hợp chất có công thức **11a** bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng). Nhóm bảo vệ P^1 trên vòng D của hợp chất có công thức **11a** có thể được loại bỏ trong điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **11a** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **12** trong đó B là hydro và nhóm E là hydro. Theo cách khác, vòng D đã khử bảo vệ có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) để đưa nhóm E vào trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **12** trong đó B là hydro và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I,** ngoại trừ việc nhóm E không là hydro.

Theo cách khác, để điều chế hợp chất có công thức **12** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **11a** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-OH tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3

nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-OH, dihydroxyC3-C6 alkyl-OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-OH trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, hetAr^1C1-C3 alkyl-OH, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-OH, (hetCyc^a)C1-C3alkyl-OH, hoặc hetCyc^a-OH, trong đó hetAr^1 và hetCyc^a được xác định như đối với công thức **I**, và trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ, trong điều kiện phản ứng Mitsunobu (ví dụ, PPh_3 và diisopropyl azodicarboxylat) để tạo ra hợp chất có công thức **11**. Sau đó hợp chất có công thức **12** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **11** như đã mô tả trên đây, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ trên nhóm B, nếu có mặt.

Để làm quy trình khác để điều chế hợp chất có công thức **12,** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **9** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **8** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X, dihydroxyC3-C6 alkyl-X, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, hetAr^1C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-X, hoặc hetCyc^a-X, trong đó hetAr^1 và hetCyc^a được xác định như đối với công thức **I** và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, cacbonat kim loại kiềm, như kali cacbonat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu nhóm B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có công thức 9 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **8** phản ứng với C1-C6 alkyl-X trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat. Sau đó hợp chất có công thức **11** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **9** với este boronic tương ứng có công thức **10** bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng). Tiếp đó, hợp chất có công thức **12** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **11** như đã mô tả trên đây, sau đó loại

bỏ nhóm bảo vệ trên nhóm B, nếu có mặt.

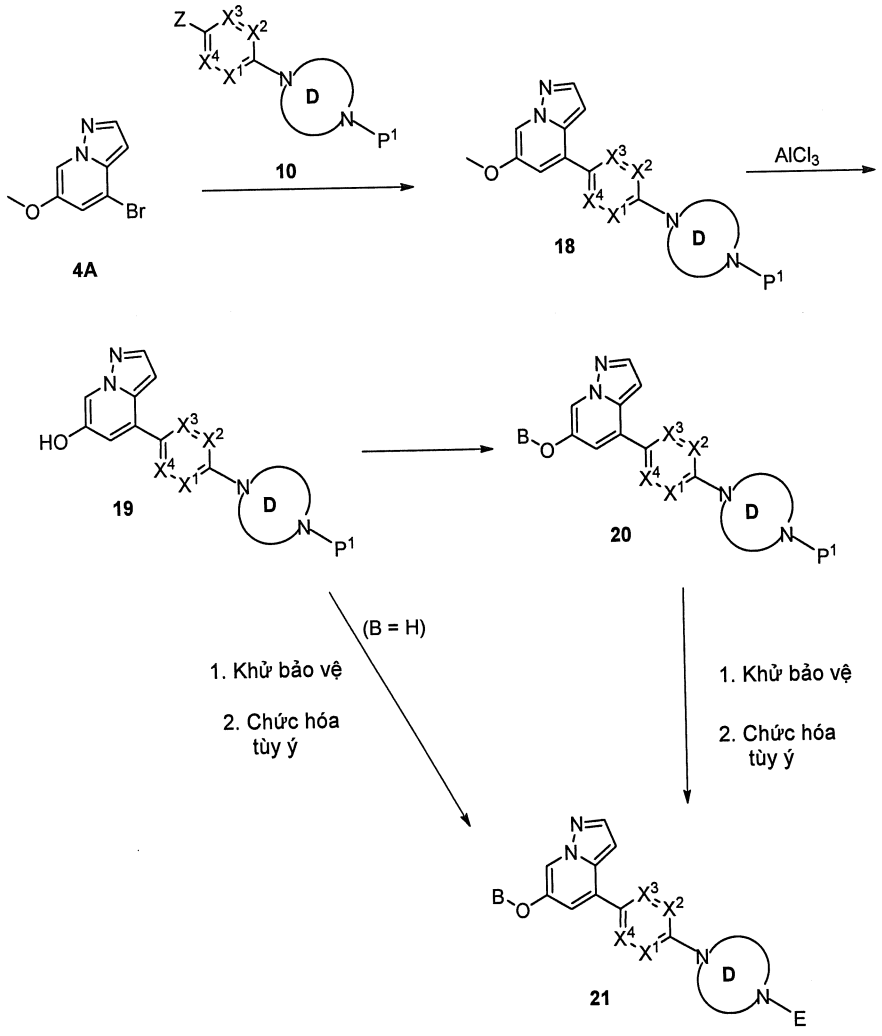


SƠ ĐỒ 2

Sơ đồ 2 thể hiện sơ đồ chung khác để tổng hợp hợp chất có công thức **12** trong đó A là CN, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**.

Hợp chất có công thức **9** (được điều chế, ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) trong đó nhóm B là như được xác định đối với công thức **I**, có thể được liên kết với este boronic tương ứng có công thức **13** (trong đó X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; L^2 là nhóm rời chuyển như triflat hoặc halogenua); Z là -$B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)), bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng) để tạo ra hợp chất có công thức **14**. Hợp chất có công thức **16** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **14** với hợp chất có công thức **15** trong đó vòng D là như được xác định đối với công thức I và P^1 là nhóm bảo vệ amino, trong các điều kiện S_NAr thích hợp (ví dụ, tùy ý với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 và ở nhiệt độ tăng).

Nhóm bảo vệ P^1 trên vòng D của hợp chất có công thức **16** có thể được loại bỏ trong điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **1** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là H. Theo cách khác, vòng D đã khử bảo vệ có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) để đưa nhóm E vào trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, ngoại trừ việc nhóm E không là H.



SƠ ĐỒ 3

Sơ đồ 3 thể hiện sơ đồ chung để tổng hợp hợp chất có công thức **21** trong đó A là H, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**.

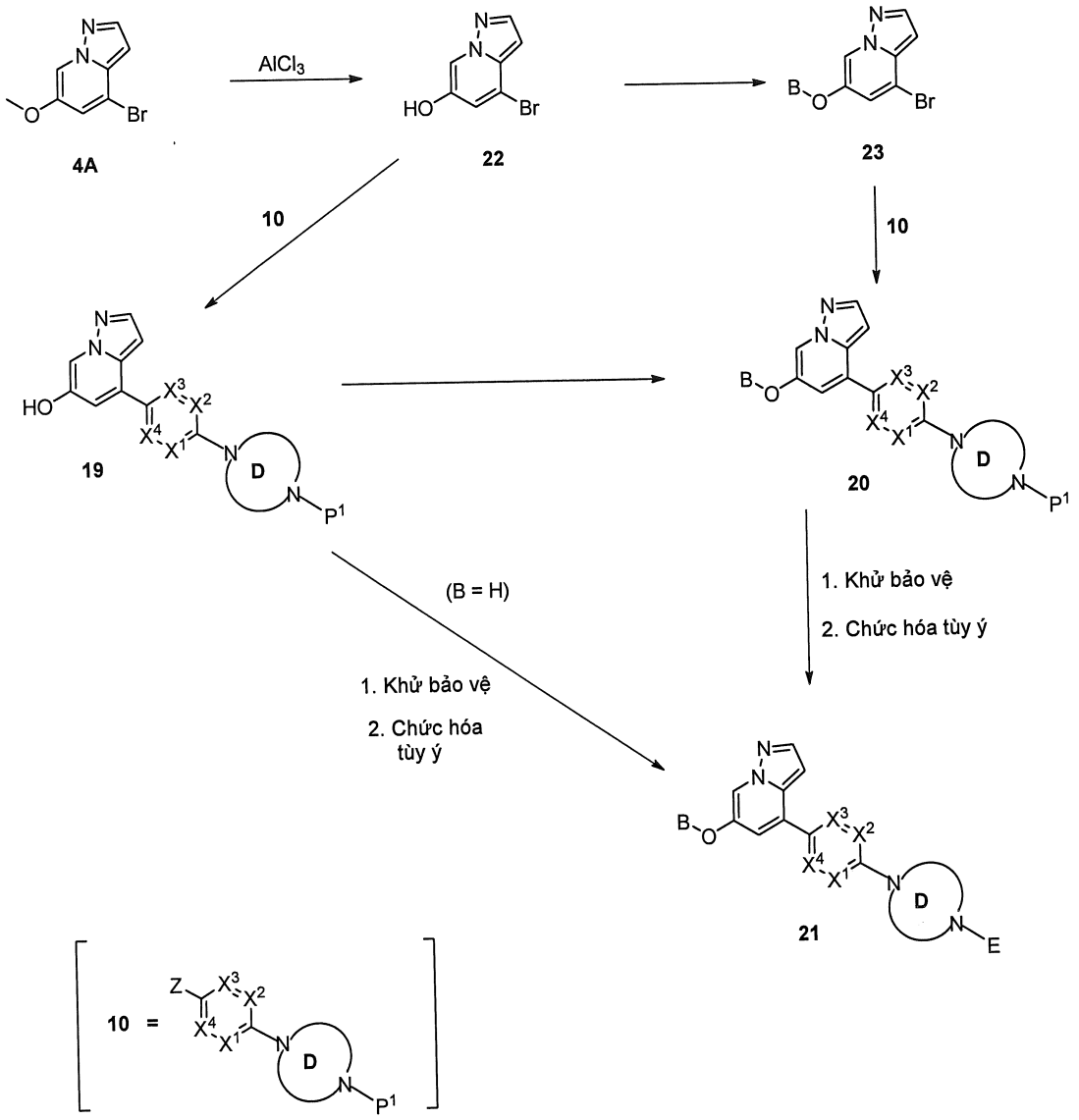
Hợp chất có công thức **18** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **4A** (được điều chế, ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) với este boronic tương ứng có công thức **10** (trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; P^1 là nhóm bảo vệ amino; Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng. Hợp chất có công thức **19** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **18** bằng nhôm triclorua.

Để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó nhóm B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X, dihydroxyC3-C6 alkyl-X, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, $(hetCyc^a)$C1-C3alkyl-X hoặc $hetCyc^a$-X, trong đó $hetAr^1$ và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức **I** và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu nhóm B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với C1-C6 alkyl-X trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat. Nhóm bảo vệ P^1 trên vòng D hợp chất có công thức **20** có thể được loại bỏ trong điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **20** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **21** trong đó nhóm E là H. Theo cách khác, vòng D đã khử bảo vệ của hợp chất có công thức **21** có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) để đưa nhóm E vào trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **21**

trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, ngoại trừ việc nhóm E không là H.

Theo cách khác, để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **19** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-OH tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-OH, dihydroxyC3-C6 alkyl-OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-OH trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, hetAr^1C1-C3 alkyl-OH, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-OH, (hetCyc^a)C1-C3alkyl-OH, hoặc hetCyc^a-OH, trong đó hetAr^1 và hetCyc^a được xác định như đối với công thức **I**, trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ, trong điều kiện phản ứng Mitsunobu (ví dụ, PPh_3 và diisopropyl azodicarboxylat) để tạo ra hợp chất có công thức **20**. Sau đó hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20** như đã mô tả trên đây, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ trên nhóm B, nếu có mặt.

Khi nhóm B là hydro, hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **19** theo bước khử bảo vệ và bước chức hóa tùy ý được mô tả ở đây.



SƠ ĐỒ 4

Sơ đồ 4 thể hiện sơ đồ chung khác để tổng hợp hợp chất có công thức **21** trong đó A là H, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**.

Hợp chất có công thức **22** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **4A** (được điều chế ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) bằng nhôm triclorua.

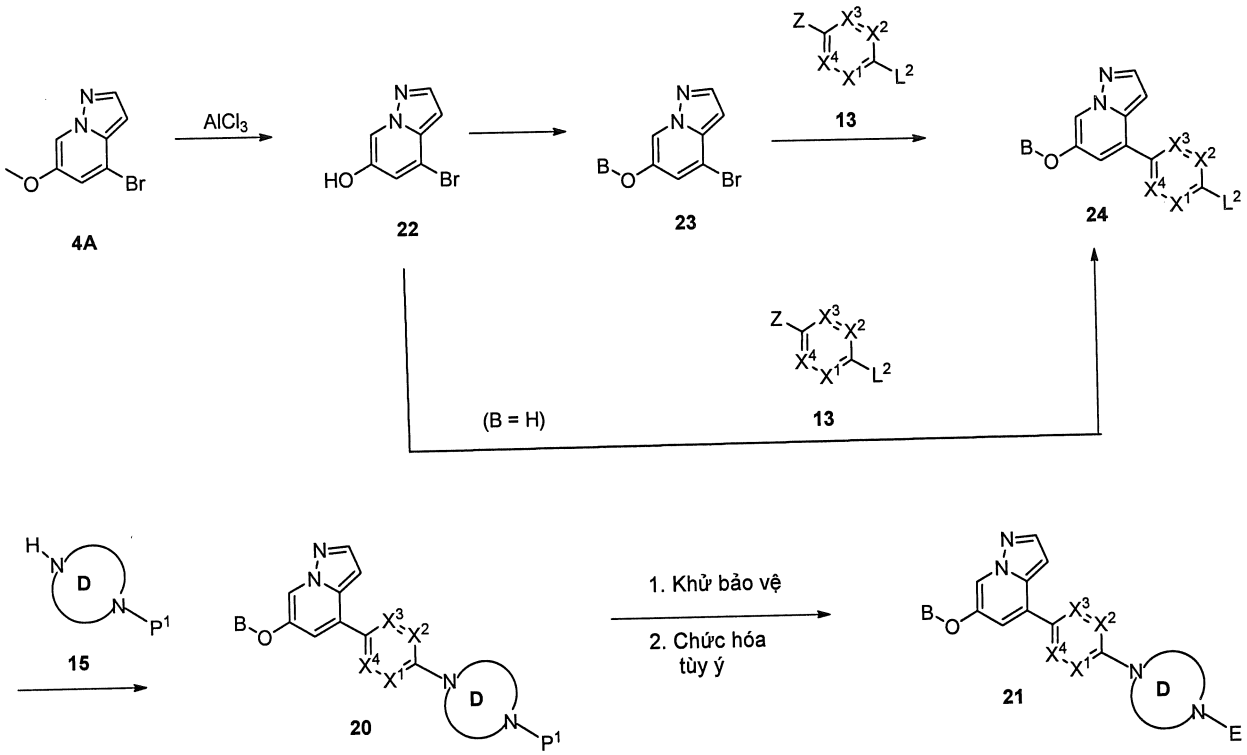
Để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó B là hydro, hợp chất có công thức **19** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **22** với este boronic tương ứng có công thức **10** (trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; P^1 là nhóm bảo vệ amino; Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với

tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng). Hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **19** theo quy trình được mô tả đối với Sơ đồ 3.

Theo cách khác, để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **23** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X, dihydroxyC3-C6 alkyl-X, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, hetAr^{1}C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-X hoặc hetCyc^a-X, trong đó hetAr^1 và hetCyc^a được xác định như đối với công thức **I** và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu nhóm B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có công thức **23** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với C1-C6 alkyl-X trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat. Hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **23** với hợp chất có công thức **10** như được mô tả trong Sơ đồ 3. Hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20** theo quy trình được mô tả đối với Sơ đồ 3.

Theo cách khác, để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **19** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-OH tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-OH, dihydroxyC3-C6 alkyl-OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-OH trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, hetAr^{1}C1-C3 alkyl-OH, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-OH, (hetCyc^a)C1-C3alkyl-OH, hoặc hetCyc^a-OH, trong đó

hetAr[1] và hetCyc[a] được xác định như đối với công thức **I**, trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ, trong điều kiện phản ứng Mitsunobu (ví dụ, PPh_3 và diisopropyl azodicarboxylat) để tạo ra hợp chất có công thức **20**. Tiếp đó, hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20** như được mô tả đối với Sơ đồ 3, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ trên nhóm B, nếu có mặt.



SƠ ĐỒ 5

Sơ đồ 5 thể hiện sơ đồ chung khác để tổng hợp hợp chất có công thức **21** trong đó A là H, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**. Hợp chất có công thức **22** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **4A** (được điều chế ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) bằng nhôm triclorua.

Để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **23** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X, dihydroxyC3-C6 alkyl-X, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6

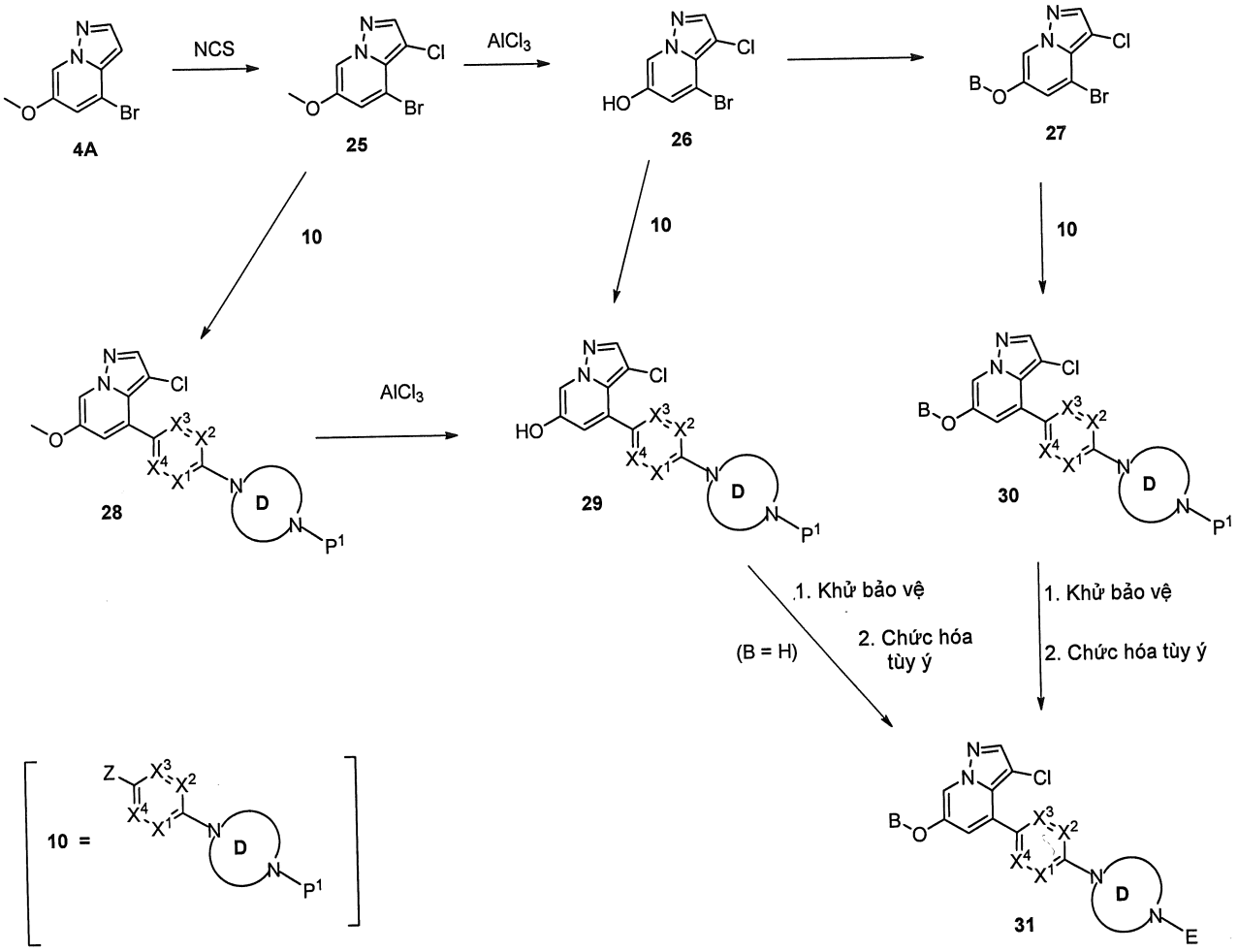
alkyl-X trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-X hoặc $hetCyc^a$-X, trong đó $hetAr^1$ và $hetCyc^a$ được xác định như đối với công thức **I** và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu nhóm B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với C1-C6 alkyl-X trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat.

Hợp chất có công thức **24** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **23** phản ứng với este boronic có công thức **13** (trong đó X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; L^2 là nhóm rời chuyển như triflat hoặc halogenua); Z là -$B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng).

Để điều chế hợp chất có công thức **21** trong đó B là hydro, hợp chất có công thức **24** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng trực tiếp với hợp chất có công thức **13** như đã mô tả trên đây.

Hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **24** với hợp chất có công thức **15** trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino trong điều kiện S_NAr thích hợp (ví dụ, tùy ý với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 và ở nhiệt độ tăng).

Hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20** theo quy trình được mô tả đối với Sơ đồ 3.



SƠ ĐỒ 6

Sơ đồ 6 thể hiện sơ đồ chung để tổng hợp hợp chất có công thức **31** trong đó A là Cl, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**.

Hợp chất có công thức **25** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức 4A (được điều chế ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) bằng nhôm triclorua.

Hợp chất có công thức **26** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **25** bằng nhôm triclorua.

Để điều chế hợp chất có công thức **31** trong đó B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **27** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **26** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X, dihydroxyC3-C6 alkyl-X, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X trong đó R^1 và R^2 là như được xác định đối với công thức **I**, hetAr^1C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-X hoặc hetCyc^a-X,

trong đó $hetAr^1$ và $hetCyc^a$ được xác định như đối với công thức **I** và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu nhóm B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **26** phản ứng với C1-C6 alkyl-X trong đó nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat.

Hợp chất có công thứcs **28** (trong đó nhóm B là metyl), hợp chất có công thức **29** (trong đó nhóm B là hydro) và hợp chất có công thức **30** (trong đó nhóm B là không là hydro) có thể được điều chế bằng cách liên kết các hợp chất có công thức **25**, **26** và **27** tương ứng, với este boronic tương ứng có công thức **10** (trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; P^1 là nhóm bảo vệ amino; Z là -$B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, các điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng).

Nhóm bảo vệ P^1 trên vòng D của hợp chất có công thức **29** hoặc **30** có thể được loại bỏ trong điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **29** hoặc **30** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **31** trong đó nhóm E là H. Theo cách khác, vòng D đã khử bảo vệ có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) để bao gồm nhóm E trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **31** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I** ngoại trừ việc nhóm E không là H.

Vòng D của các hợp chất có công thức **12**, **21** và **31** được mô tả trong các Sơ đồ từ 1 đến 6 có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) để bao gồm nhóm E, trong đó E là nhóm bất kỳ trong số các nhóm E được xác định đối với công thức **I** với sự ngoại trừ hydro, bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tiêu chuẩn đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực này. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được chức hóa" để chỉ bước của quy trình trong đó hợp chất có công thức **12, 21** hoặc **31** trong đó nhóm E là hydro được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức **12, 21** hoặc **31** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro.

Ví dụ, hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là (C1-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (hydroxy C2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- (trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O); Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- (trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, hoặc C1-C6 alkoxy); $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- (trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy); hoặc $hetCyc^1$(C1-C6 alkyl)C(=O)-, có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức **12** có vòng D đã khử bảo vệ (nghĩa là hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là hydro) bằng axit carboxylic tương ứng bằng cách sử dụng các điều kiện tạo ra liên kết amit thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý axit carboxylic tương ứng bằng chất hoạt hóa (ví dụ, HATU), sau đó cho thêm hợp chất có công thức **12** có vòng D đã khử bảo vệ (nghĩa là trong đó nhóm E là H) với sự có mặt của bazơ (ví dụ, bazơ amin như DIEA) trong dung môi thích hợp (như DMA) để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là (C1-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (hydroxy C2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- (trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O); Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- (trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, hoặc C1-C6 alkoxy); $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- (trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, hoặc C1-C6 alkoxy); hoặc $hetCyc^1$(C1-C6 alkyl)C(=O)-). Chính phương pháp hóa học này có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức **21** và **31** để điều chế các hợp chất có công thức **21** và **31** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, các hợp chất có

công thức **21** và **31** tương ứng, trong đó nhóm E là (C1-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (hydroxy C2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)- (trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- hoặc vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O); Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- (trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, hoặc C1-C6 alkoxy); $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)C(=O)- (trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, hoặc (C1-C6)alkoxy); hoặc $hetCyc^1$(C1-C6 alkyl)C(=O)-).

Theo ví dụ khác, hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là $hetCyc^1C(=O)$- hoặc $R^3R^4NC(=O)$- có thể được điều chế bằng cách trước tiên, hoạt hóa nitơ trong vòng được khử bảo vệ trong vòng D của hợp chất có công thức **12** (nghĩa là trong đó nhóm E là H) bằng triphosgen với sự có mặt của DIEA và trong dung môi như DCM, sau đó cho thêm chất phản ứng amin có công thức $hetCyc^1$-H hoặc R^3R^4NH (trong đó $hetCyc^1$-H là dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó vòng này có ít nhất một nguyên tử N trong vòng và ký hiệu "-H" thể hiện rằng hydro nằm trên nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkoxy được chọn độc lập) để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là $hetCyc^1C(=O)$- hoặc $R^3R^4NC(=O)$-). Chính phương pháp hóa học này có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức **21** và **31** để điều chế các hợp chất có công thức **21** và **31** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, hợp chất có công thức **21** và **31** tương ứng, trong đó nhóm E là $hetCyc^1C(=O)$- hoặc $R^3R^4NC(=O)$-).

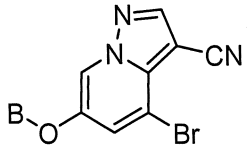
Theo ví dụ khác, hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-, có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **12** đã khử bảo vệ (nghĩa là trong đó nhóm E là H) bằng chất phản ứng tương ứng có công thức C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, Ar^1C1-C6 alkyl-X, $hetAr^2$C1-C6 alkyl-X, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-X trong

đó X là Br hoặc Cl, với sự có mặt của bazơ như DIEA trong dung môi ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ tăng) để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-). Chính phương pháp hóa học này có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức **21** và **31** để điều chế các hợp chất có công thức **21** và **31** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, các hợp chất có công thức **21** và **31** tương ứng, trong đó nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-).

Theo ví dụ khác, hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-), có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **12** đã khử bảo vệ (nghĩa là trong đó nhóm E là H), bằng aldehyt tương ứng, ví dụ, (C1-C5 alkyl(C=O)H tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)(C1-C5 alkyl)C(=O)H tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; Ar^1(C1-C5 alkyl)C(=O)H; $hetAr^2$(C1-C5 alkyl)C(=O)H; hoặc $hetCyc^1$(C1-C5 alkyl)-C(=O)H, với sự có mặt của chất khử, ví dụ, $NaBH(AcO)_3$ để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, hợp chất có công thức **12** trong đó nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-). Chính phương pháp hóa học này có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức **21** và **31** để điều chế các hợp chất có công thức **21** và **31** được chức hóa (nghĩa là trong trường hợp này, các hợp chất có công thức **21** và **31** tương ứng, trong đó nhóm E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm flo; (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; Ar^1C1-C6 alkyl-, $hetAr^2$C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc $hetCyc^1$C1-C6 alkyl-).

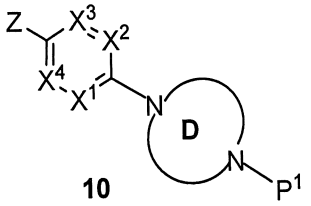
Theo đó, sáng chế cũng đề xuất ở đây quy trình điều chế hợp chất có công thức **I** hoặc muối dược dụng của nó như được xác định ở đây, quy trình này bao gồm các bước:

(a) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là H, A là CN, $-CH_2CN$ hoặc $-CH(CN)CH_3$ và B, X^1, X^2, X^3, X^4, và vòng D là như được xác định đối với công thức **I**, liên kết hợp chất tương ứng có công thức



9

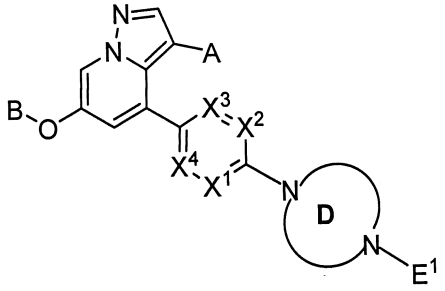
trong đó B là như được xác định đối với công thức **I**, với este boronic tương ứng có công thức **10**



10

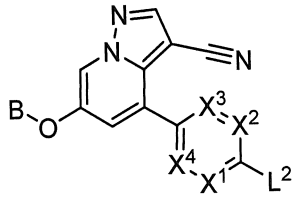
trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino, Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ trong đó R^x và R^y là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ C1-C3 alkyl, và X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử và với sự có mặt của bazơ, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ; hoặc

(b) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I** với ngoại trừ là nhóm E không là hydro, chức hóa hợp chất tương ứng có công thức



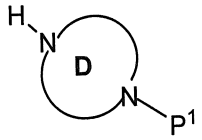
trong đó A, vòng D, B, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I** và E^1 là hydro; hoặc

(c) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A là CN, và vòng D, B, X^1, X^2, X^3, X^4 và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, cho hợp chất tương ứng có công thức **14**



14

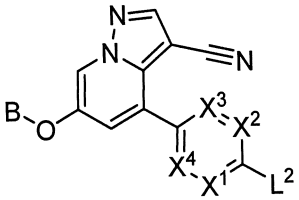
trong đó B, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I** và L^2 là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển, phản ứng với hợp chất có công thức **15**



15

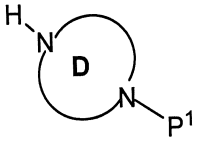
trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và tùy ý chức hóa vòng D; hoặc

(d) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là H, A là CN, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, và vòng D là như được xác định đối với công thức **I**, liên kết hợp chất có công thức **14**



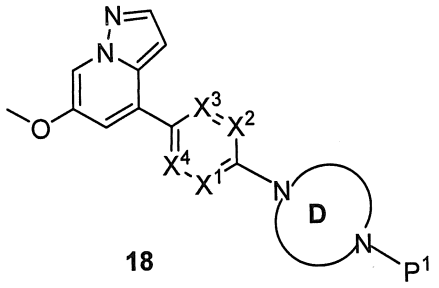
14

trong đó L^2 là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển và B, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**, với hợp chất có công thức **15**



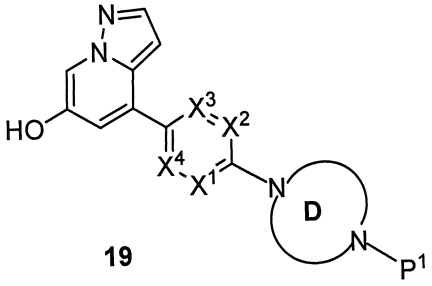
trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1; hoặc

(e) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A là H, B là H, và X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, xử lý hợp chất có công thức **18**



18

trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino và X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D là như được xác định đối với công thức **I**, bằng nhôm triclorua để tạo ra hợp chất có công thức **19**



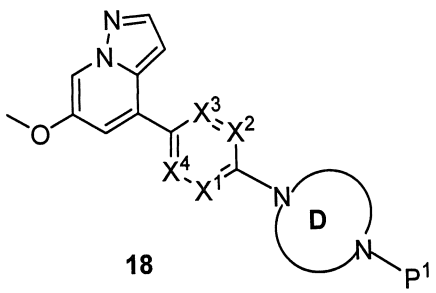
19

trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I** và P^1 là nhóm bảo vệ amino;

sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và tùy ý chức hóa vòng D; hoặc

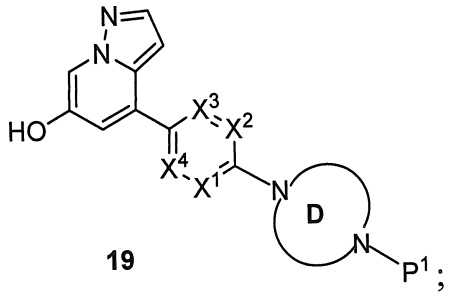
(f) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A là H, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl, dihydroxyC3-C6 alkyl, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl, ($hetAr^1$)C1-C3 alkyl, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl, ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl, hoặc $hetCyc^a$, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, $hetCyc^a$, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I,**

(i) xử lý hợp chất có công thức **18**



18

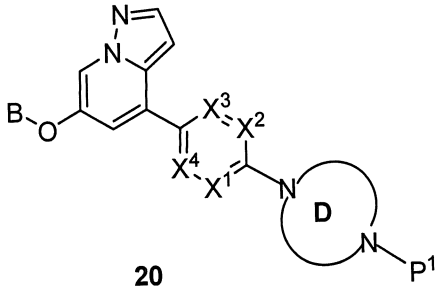
trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino và X^1, X^2, X^3, X^4 và vòng D là như được xác định đối với công thức **I**, bằng nhôm triclorua để tạo ra hợp chất có công thức **19**



19

trong đó vòng D là như được xác định đối với công thức **I,** P^1 là nhóm bảo vệ amino, và X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**;

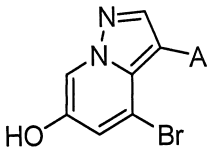
(ii) cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, dihydroxyC3-C6 alkyl-X, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X, ($hetAr^1$)C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-X, hoặc $hetCyc^a$-X, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$ và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức **I** và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển như halogenua hoặc triflat, với sự có mặt của bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức **20**



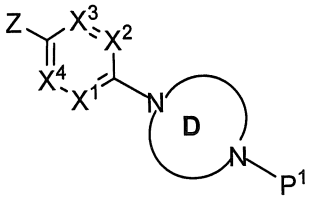
20

trong đó vòng D là như được xác định đối với vòng D của công thức **I,** P^1 là nhóm bảo vệ amino, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I** và B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl, dihydroxyC3-C6 alkyl, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl, ($hetAr^1$)C1-C3 alkyl, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl, ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl, hoặc $hetCyc^a$, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và tùy ý chức hóa vòng D; hoặc

(g) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A là H hoặc Cl, B là H, và X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, xử lý hợp chất có công thức

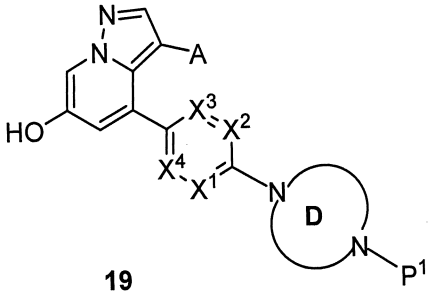


trong đó A là H hoặc Cl bằng este boronic có công thức **10**



10

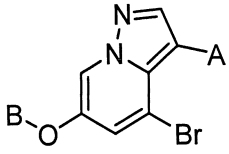
trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; P^1 là nhóm bảo vệ amino; Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ C1-C3 alkyl, để tạo ra hợp chất có công thức **19**



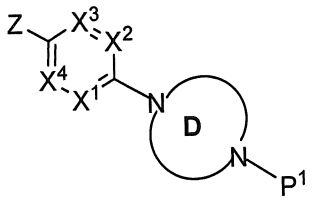
19

trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**, P^1 là nhóm bảo vệ amino và A là H hoặc Cl, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và tùy ý chức hóa vòng D; hoặc

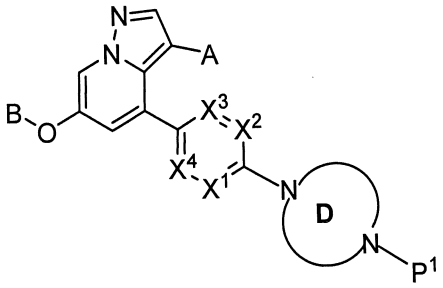
(h) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A là H hoặc Cl, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, liên kết hợp chất có công thức



trong đó A là H hoặc Cl, và B là như được xác định đối với công thức **I**, với este boronic tương ứng có công thức **10**

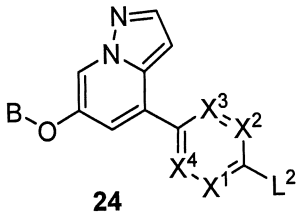


trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; P^1 là nhóm bảo vệ amino, và Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ C1-C3 alkyl, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử và với sự có mặt của bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức



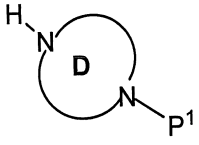
trong đó vòng D, X^1, X^2, X^3, X^4 và B là như được xác định đối với công thức **I**; A là H hoặc Cl; và P^1 là nhóm bảo vệ amino, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và tùy ý chức hóa vòng D;

(i) đối với hợp chất có công thức **I** trong đó A là H, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D và nhóm E là như được xác định đối với công thức **I**, liên kết hợp chất có công thức **24**

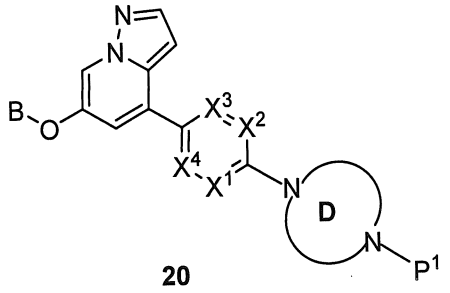


24

trong đó L^2 là nhóm rời chuyển và B, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**, với hợp chất có công thức **15**



trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino và vòng D là như được xác định đối với công thức **I**, để tạo ra hợp chất có công thức **20**



20

trong đó P^1 là nhóm bảo vệ amino, và vòng D, X^1, X^2, X^3, X^4, và B là như được xác định đối với công thức **I,** sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 và tùy ý chức hóa vòng D; và loại bỏ các nhóm bảo vệ bổ sung bất kỳ, nếu có mặt và tùy ý tạo ra muối dược dụng của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm bảo vệ amino" để chỉ dẫn xuất của các nhóm thường được sử dụng để chắn hoặc bảo vệ nhóm amino trong khi các phản ứng được tiến hành trên nhóm chức khác đối với hợp chất. Các ví dụ về nhóm bảo vệ thích hợp để sử dụng trong quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả ở đây bao gồm các nhóm carbamat, amit, alkyl và aryl, imin, cũng như nhiều dẫn xuất N-nguyên tử khác loại mà có thể được loại bỏ để tái tạo ra nhóm amin mong muốn. Các ví dụ không làm giới hạn của nhóm bảo vệ amino là axetyl, trifloaxetyl, t-butyloxycacbonyl ("Boc"), benzyloxycacbonyl ("CBz") và 9-florenylmetyleneoxycacbonyl ("Fmoc"). Ví dụ khác về các nhóm này, và các nhóm bảo vệ khác, được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

Các nhóm hydroxy có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ hydroxy thuận tiện bất kỳ, ví dụ như được mô tả trong tài liệu: T. W. Greene, et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006. Các ví dụ bao gồm benzyl, trityl, silyl ete, và nhóm tương tự.

Các nguyên tử nitơ trong các hợp chất được mô tả trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trên đây có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nitơ thuận tiện bất kỳ, ví dụ như được mô tả trong tài liệu: Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Ví dụ về các

nhóm bảo vệ nitơ bao gồm các nhóm axyl và alkoxycacbonyl, như t-butoxycacbonyl (BOC), phenoxycacbonyl, và [2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl (SEM).

Khả năng của các hợp chất thử nghiệm có tác dụng làm chất ức chế RET có thể được chứng minh bằng thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ A. Giá trị IC_{50} được thể hiện trong Bảng 5.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có tác dụng ức chế RET hữu hiệu và chọn lọc. Ví dụ, các hợp chất được đề xuất ở đây có hiệu quả với nồng độ nanomol kháng lại thể đột biến RET kiểu dại và thể đột biến RET chọn lọc, bao gồm cả sự dung hợp KIF5B-RET và sự đột biến gen gác cổng V804M, với hoạt tính tối thiểu đối với các kinaza liên quan.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hướng đích chọn lọc RET kinaza. Ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể hướng đích chọn lọc RET kinaza so với đích kinaza khác hoặc đích không phải kinaza.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 30 lần so với kinaza khác. Ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có tính chọn lọc, đối với RET kinaza, cao hơn ít nhất 40 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 50 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 60 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 70 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 80 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 90 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 100 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 200 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 300 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 400 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 500 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 600 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 700 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 800 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 900 lần; hoặc tính chọn lọc cao hơn ít nhất 1000 lần, so với kinaza khác. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn so với kinaza khác được xác định trong thử nghiệm tế bào (ví dụ, thử nghiệm tế bào như được đề xuất ở đây).

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể có tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn so với KDR kinaza (ví dụ, VEGFR2). Theo một số phương án, quan sát được tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn so với KDR kinaza mà không bị mất hiệu quả của thể đột biến gen gác cổng. Theo một số phương án, tính chọn lọc cao hơn ít nhất 10 lần so với KDR kinaza (ví dụ, tính chọn lọc cao hơn ít

nhất 40 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 50 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 60 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 70 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 80 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 90 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 100 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 150 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 200 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 250 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 300 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 350 lần; hoặc tính chọn lọc cao hơn ít nhất 400 lần) so với mức độ ức chế KIF5B-RET (nghĩa là các hợp chất có hiệu quả đối với KIF5B-RET tốt hơn so với KDR). Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn khoảng 30 lần so với KDR kinaza. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 100 lần so với KDR kinaza. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 150 lần so với KDR kinaza. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 400 lần so với KDR kinaza. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, sự ức chế KDR hữu hiệu được cho là dấu hiệu chung trong số các chất ức chế multikinaza (multikinase inhibitors: MKIs) hướng đích RET và có thể là nguồn độc tính giới hạn liều quan sát được với các hợp chất này.

Theo một số phương án, mức độ ức chế của V804M tương tự với mức độ ức chế quan sát được đối với RET kiểu dại. Ví dụ, mức độ ức chế của V804M gấp khoảng 2 lần (ví dụ, khoảng 5 lần, khoảng 7 lần, khoảng 10 lần) mức độ ức chế của RET kiểu dại (nghĩa là các hợp chất có hiệu quả tương tự đối với RET kiểu dại và V804M). Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza kiểu dại hoặc V804M cao hơn so với kinaza khác được xác định trong thử nghiệm enzym (ví dụ, thử nghiệm enzym như được đề xuất ở đây). Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có độc tính tế bào chọn lọc đối với các tế bào của thể đột biến RET.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng thâm nhập vào não và/hoặc hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS). Các hợp chất này có khả năng vượt qua hàng rào máu não và ức chế RET kinaza ở não và/hoặc các cấu trúc CNS khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng vượt qua hàng rào máu não với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị. Ví dụ, việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET như bệnh ung thư não hoặc bệnh ung thư CNS liên quan đến RET) có thể bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng (ví dụ, sử dụng qua đường miệng) hợp chất này. Theo một số phương án này, các hợp chất được đề xuất ở đây hữu ích để điều trị khối u não nguyên

phát hoặc khối u não di căn.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có một hoặc nhiều đặc tính trong số các đặc tính về khả năng hấp thu qua đường dạ dày-ruột (GI) cao, mức độ thanh thải thấp, và khả năng tương tác dược chất-dược chất thấp.

Các hợp chất có công thức I hữu ích để điều trị các bệnh và rối loạn có thể được điều trị bằng chất ức chế RET kinaza, như các bệnh và rối loạn liên quan đến RET, ví dụ, các rối loạn tăng sinh như các bệnh ung thư, bao gồm cả bệnh ung thư huyết học và các khối u dạng rắn, và các rối loạn đường dạ dày-ruột như hội chứng IBS.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" để chỉ biện pháp trị liệu hoặc làm giảm tạm thời. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm nhẹ, toàn bộ hoặc một phần, các triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng bệnh, làm giảm mức độ bệnh, tình trạng của bệnh ổn định (nghĩa là không xấu đi), trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, sự cải thiện hoặc làm giảm tình trạng của bệnh (ví dụ, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh), và làm thuyên giảm (bất kể một phần hoặc hoàn toàn), bất kể phát hiện được hoặc không phát hiện được. Thuật ngữ "việc điều trị" cũng có thể có nghĩa là kéo dài sự sống so với sự sống dự kiến nếu không được điều trị.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "đối tượng", "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được sử dụng thay thế lẫn nhau, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm cả các động vật có vú như chuột nhắt, chuột thường, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, trâu-bò, cừu, ngựa, động vật linh trưởng và người. Theo một số phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, đối tượng đã có và/hoặc có ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị và/hoặc phòng ngừa. Theo một số phương án, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (bệnh ung thư liên quan đến RET) (ví dụ, như được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận). Theo một số phương án, đối tượng có khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (ví dụ, như được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có

thẩm quyền chấp thuận). Đối tượng có thể là đối tượng có (các) khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (ví dụ, được xác định là dương tính bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận). Đối tượng có thể là đối tượng có các khối u có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của các thành phần này (ví dụ, trong đó khối u đã được xác định như vậy bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận). Theo một số phương án, đối tượng bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, đối tượng có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng đối tượng có khối u, khối u này có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (và tùy ý, hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng đối tượng này cần được điều trị bằng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được đề xuất ở đây). Theo một số phương án, bệnh nhân là trẻ em.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh nhân trẻ em" để chỉ bệnh nhân dưới 21 tuổi ở thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị. Thuật ngữ "trẻ em" có thể được chia nhỏ thêm thành nhiều nhóm nhỏ bao gồm: trẻ sơ sinh (từ mới sinh đến một tháng tuổi); trẻ nhỏ (từ 1 tháng tuổi đến hai tuổi); trẻ em (từ 2 tuổi đến 12 tuổi); và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi đến 21 tuổi (tối đa đến, nhưng không bao gồm, sinh nhật lần thứ hai mươi hai)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook of Pediareics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediareics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; và Avery MD, First LR. *Pediareic Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. Theo một số phương án, bệnh nhân trẻ em ở độ tuổi từ mới sinh đến 28 ngày tuổi, từ 29 ngày tuổi đến ít hơn 2 tuổi, từ 2 tuổi đến ít hơn 12 tuổi, hoặc từ 12 tuổi đến 21 tuổi (tối đa đến, nhưng không bao gồm, sinh nhật lần thứ hai mươi hai). Theo một số phương án, bệnh nhân trẻ em ở độ tuổi từ mới sinh đến 28 ngày tuổi, từ 29 ngày tuổi đến ít hơn 1 tuổi, từ 1 tháng tuổi đến ít hơn bốn tháng tuổi, từ 3 tháng tuổi đến ít hơn bảy tháng tuổi, từ 6 tháng tuổi đến ít hơn 1 tuổi, từ 1 tuổi đến ít hơn 2 tuổi, từ 2 tuổi đến ít hơn 3 tuổi, từ 2 tuổi đến ít hơn 7 tuổi, từ 3 tuổi đến ít hơn 5 tuổi, từ 5 tuổi đến ít hơn 10 tuổi, từ 6 tuổi đến ít hơn 13 tuổi, từ 10 tuổi đến ít hơn 15 tuổi, hoặc từ 15

tuổi đến ít hơn 22 tuổi.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I hữu ích để phòng ngừa các bệnh và rối loạn như được xác định ở đây (ví dụ, các bệnh tự miễn, bệnh viêm, và bệnh ung thư). Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phòng ngừa" có nghĩa là việc phòng ngừa sự khởi phát, sự tái phát hoặc sự phát tán, toàn bộ hoặc một phần, của bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, hoặc triệu chứng của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET" để chỉ các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza (còn được gọi ở đây là protein RET kinaza), hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ (ví dụ, một hoặc nhiều) trong số các thành phần này (ví dụ, loại bất kỳ trong số các loại rối loạn của gen RET, RET kinaza, vùng RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được mô tả ở đây). Các ví dụ không làm giới hạn của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư và các rối loạn đường dạ dày-ruột như hội chứng ruột kích thích (IBS).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh ung thư liên quan đến RET" để chỉ các bệnh ung thư có liên quan với hoặc có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza (còn được gọi ở đây là protein RET kinaza), hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Các ví dụ không làm giới hạn của bệnh ung thư liên quan đến RET được mô tả ở đây.

Cụm từ "sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này" để chỉ sự đột biến di truyền (ví dụ, sự chuyển đoạn của gen RET dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp, sự khuyết đoạn trong gen RET dẫn đến sự biểu hiện của protein RET bao gồm sự khuyết đoạn của ít nhất một axit amin so với protein RET kiểu dại, sự đột biến trong gen RET dẫn đến sự biểu hiện của protein RET có một hoặc nhiều sự đột biến điểm, hoặc biến thể ghép khác của ARN thông tin của RET tạo ra protein RET có sự khuyết đoạn của ít nhất một axit amin trong protein RET so với protein RET kiểu dại) hoặc sự khuếch đại gen RET tạo ra sự biểu hiện quá mức của protein RET hoặc hoạt tính tự tiết do sự biểu hiện quá mức của gen RET trong tế bào dẫn đến sự gia tăng mức độ gây bệnh về hoạt tính của vùng kinaza của protein RET (ví dụ, vùng kinaza có hoạt tính cơ bản của protein RET) trong tế bào. Theo ví dụ khác, sự rối loạn của gen RET,

protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, có thể là sự đột biến trong gen RET để mã hóa protein RET nghĩa là hoạt tính cơ bản hoặc có hoạt tính tăng lên so với protein được mã hóa bởi gen RET không có sự đột biến này. Ví dụ, sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, có thể là kết quả của sự chuyển đoạn gen hoặc nhiễm sắc thể dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp chứa phần thứ nhất của RET bao gồm vùng kinaza chức năng, và phần thứ hai của protein đối tác (nghĩa là không phải RET). Theo một số ví dụ, sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này có thể là kết quả của sự chuyển đoạn gen của một gen RET với gen không phải gen RET khác. Các ví dụ không làm giới hạn của các protein dung hợp được mô tả trong Bảng 1. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được mô tả trong Bảng 2. Các ví dụ khác của sự đột biến protein RET kinaza (ví dụ, đột biến điểm) là sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến kháng lại chất ức chế RET được mô tả trong các Bảng 3 và 4.

Thuật ngữ "kiểu dại" hoặc "kiểu-dại" mô tả axit nucleic (ví dụ, gen RET hoặc ARN thông tin của RET) hoặc protein (ví dụ, protein RET) được tìm thấy ở đối tượng không mắc bệnh liên quan đến RET, ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET (và tùy ý cũng không có nguy cơ gia tăng về sự phát triển bệnh liên quan đến RET và/hoặc không bị nghi ngờ là mắc bệnh liên quan đến RET), hoặc được tìm thấy trong tế bào hoặc mô lấy từ đối tượng không mắc bệnh liên quan đến RET, ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET (và tùy ý cũng không có nguy cơ gia tăng về sự phát triển bệnh liên quan đến RET và/hoặc không bị nghi ngờ là mắc bệnh liên quan đến RET).

Thuật ngữ "cơ quan có thẩm quyền" để chỉ cơ quan của một nước có thẩm quyền chấp thuận việc sử dụng chất có hoạt tính dược lý trong y tế của nước đó. Ví dụ, ví dụ không làm giới hạn của một cơ quan có thẩm quyền là Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (the U.S. Food and Drug Administration: FDA).

Sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc

muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ bệnh nhân; và b) sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều protein dung hợp. Các ví dụ không làm giới hạn của protein dung hợp của gen RET được mô tả trong Bảng 1. Theo một số phương án, protein dung hợp là KIF5B-RET. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn của protein RET kinaza. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được mô tả trong Bảng 2. Theo một số phương án, sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được chọn từ nhóm bao gồm M918T, M918V, C634W, V804L, và V804M. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) là bệnh ung thư huyết học. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô

tả ở đây, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) là khối u dạng rắn. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) là bệnh ung thư phổi (ví dụ, caxinom phổi tế bào nhỏ hoặc caxinom phổi tế bào không nhỏ), bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp tái phát, hoặc bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa dai dẳng), u tuyến giáp, u tuyến nội tiết, caxinom tuyến phổi, caxinom tế bào phổi tiểu phế quản, u đa tuyến nội tiết typ 2A hoặc 2B (MEN2A hoặc MEN2B tương ứng), u tế bào ưa crom, bệnh tăng sản tuyến cận giáp, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ở vú, caxinom ở vú, u ở vú, bệnh ung thư kết-trực tràng (ví dụ, bệnh ung thư kết-trực tràng di căn), caxinom tế bào thận thể nhú, sự tạo u hạch thần kinh của niêm mạc dạ dày-ruột, khối u nguyên bào sợi cơ viêm, hoặc bệnh ung thư cổ tử cung. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) được chọn từ nhóm gồm: bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính (acute lymphoblastic leukemia: ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myeloid leukemia: AML), bệnh ung thư ở thanh thiếu niên, caxinom vỏ tuyến thượng thận, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư phần phụ, u tế bào hình sao, khối u dạng quái/hình gậy không điển hình, caxinom tế bào đáy, bệnh ung thư ống mật chủ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, u thần kinh đệm thân não, khối u não, bệnh ung thư vú, khối u cuống phổi, u lymphô Burkitt, khối u caxinoit, caxinom nguyên phát chưa rõ nguyên nhân, khối u ở tim, bệnh ung thư cổ tử cung, các bệnh ung thư ở trẻ em, u nguyên sống, bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính (chronic lymphocytic leukemia: CLL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (chronic myelogeous leukemia: CML), u tăng sinh tủy mạn tính, u theo vị trí, các khối u, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư kết-trực tràng, u sọ-hầu, u lymphô tế bào T ở da, bệnh ung thư ống mật chủ, caxinom ống mật tại chỗ, khối u phôi, bệnh ung thư màng trong tử cung, u tế bào màng ống nội tủy, bệnh ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh Esthesio, bệnh sacôm Ewing, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục, bệnh ung thư ống mật chủ ngoài gan, bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư vòi trứng, u mô bào sợi ác tính ở xương, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, khối u caxinoit dạ dày-ruột, khối u mô

đệm dạ dày ruột (gastrointestinal stromal tumor: GIST), khối u tế bào mầm, bệnh lá nuôi thời kỳ thai nghén, u thần kinh đệm, khối u tế bào lông, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, khối u ở ngực, khối u vùng đầu và cổ, khối u hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System: CNS), khối u CNS nguyên phát, bệnh ung thư tim, bệnh ung thư tế bào gan, chứng mô bào-huyết, u lymphô Hodgkin, bệnh ung thư hạ hầu, u melanin trong mắt, khối u tế bào tiểu đảo, khối u thần kinh nội tiết tụy, bệnh sacôm Kaposi, bệnh ung thư thận, chứng mô bào-huyết tế bào Langerhans, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư môi và khoang miệng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u lymphô, bệnh macroglobulin huyết Waldenström, u mô bào sợi ác tính ở xương, bệnh sacôm xương, u melanin, caxinom tế bào Merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư cổ dạng vảy di căn, caxinom đường giữa cơ thể, bệnh ung thư miệng, hội chứng u đa tuyến nội tiết, bệnh đa u tủy, bệnh u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, khối u loạn sản tủy/tăng sinh tủy, khối u theo vị trí, các khối u, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh bạch cầu dạng tủy, bệnh đa u tủy, khối u tăng sinh tủy, bệnh ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, bệnh ung thư mũi-hầu, u nguyên bào thần kinh, u lymphô không Hodgkin, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, khối u phổi, bệnh ung thư vùng phổi, các khối u vùng phổi, các khối u đường hô hấp, bệnh caxinom phế quản, các khối u phế quản, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư môi, bệnh ung thư miệng-hầu, bệnh sacôm xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh u nhú, u cận hạch, bệnh ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư hầu, u tế bào ưa crom, bệnh ung thư tuyến yên, khối u tương bào, u nguyên bào màng phổi, thai nghén và bệnh ung thư vú, u lymphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư ruột kết, các khối u ruột kết, bệnh ung thư tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, bệnh sacôm cơ vân, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh sacôm, hội chứng Sézary, bệnh ung thư da, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư tiểu tràng, bệnh sacôm mô mềm, bệnh sacôm tế bào có vảy, bệnh ung thư cổ dạng vảy, bệnh ung thư dạ dày, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư họng, u tuyến ức và bệnh caxinom tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, caxinom nguyên phát chưa rõ nguyên nhân, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư tử cung, bệnh sacôm tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung

thư âm hộ, và khối u Wilms.

Theo một số phương án, bệnh ung thư huyết học (ví dụ, các bệnh ung thư huyết học là bệnh ung thư liên quan đến RET) được chọn từ nhóm bao gồm bệnh bạch cầu, u lymphô (u lymphô không Hodgkin), bệnh Hodgkin (còn được gọi là u lymphô Hodgkin), và u tủy, chẳng hạn, bệnh bạch cầu dạng lymphô cấp tính (acute lymphocytic leukemia: ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myeloid leukemia: AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (acute promyelocytic leukemia: APL), bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính (acute lymphocytic leukemia: CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính (chronic myeloid leukemia: CML), bệnh bạch cầu đơn nhân dòng tủy bào mạn tính (chronic myelomonocytic leukemia: CMML), bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính (chronic neutrophilic leukemia: CNL), bệnh bạch cầu không biệt hóa cấp tính (acute undifferentiated leukemia: AUL), bệnh bạch cầu tế bào lớn thoái biến (anaplastic large-cell lymphoma: ALCL), bệnh bạch cầu tiền tế bào lymphô (prolymphocytic leukemia: PML), bệnh bạch cầu đơn nhân dòng tủy bào tuổi thiếu niên (juvenile myelomonocyctic leukemia: JMML), bệnh ALL tế bào T ở người trưởng thành, AML có sự loạn sản tủy ba dòng (AML with trilineage myelodysplasia: AML/TMDS), bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp (mixed lineage leukemia: MLL), hội chứng loạn sản tủy (myelodysplatic syndromes: MDSs), các rối loạn tăng sinh tủy (myeloproliferative disorder: MPD), và bệnh đa u tủy (MM). Các ví dụ bổ sung về bệnh ung thư huyết học bao gồm các rối loạn tăng sinh tủy (MPD) như bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythemia vera: PV), bệnh giảm lượng tiểu cầu vô căn (essential thrombocytopenia: ET) và bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát tự phát (IMF/IPF/PMF). Theo một phương án, bệnh ung thư huyết học (ví dụ, bệnh ung thư huyết học là bệnh ung thư liên quan đến RET) là AML hoặc CMML.

Theo một số phương án, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) là khối u dạng rắn. Ví dụ về các khối u dạng rắn (ví dụ, các khối u dạng rắn là bệnh ung thư liên quan đến RET) bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, caxinom tuyến giáp thể nhú, caxinom tuyến giáp thể tủy), bệnh ung thư phổi (ví dụ, caxinom tuyến phổi, caxinom phổi tế bào nhỏ), bệnh ung thư tụy, caxinom ống tụy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, caxinom tế bào thận, các khối u vùng đầu và cổ, u nguyên bào thần kinh, và u melanin. Ví dụ, xem tài liệu: Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp tái phát, bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa dai dẳng, u đa tuyến nội tiết typ 2A hoặc 2B (MEN2A hoặc MEN2B tương ứng), u tế bào ưa crom, bệnh tăng sản tuyến cận giáp, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết-trực tràng, caxinom tế bào thận thể nhú, sự tạo u hạch thần kinh của niêm mạc dạ dày-ruột, và bệnh ung thư cổ tử cung.

Theo một số phương án, bệnh nhân là người.

Các hợp chất có công thức I và các muối dược dụng và solvat của chúng cũng hữu ích để điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân được chẩn đoán hoặc được xác định là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, ví dụ, bệnh ung thư bất kỳ trong số các bệnh ung thư làm ví dụ liên quan đến RET được bộc lộ ở đây, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây.

Sự rối loạn của RET kinaza, gen RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ (ví dụ, một hoặc nhiều) trong số các thành phần nêu trên có thể góp phần vào sự tạo u. Ví dụ, sự rối loạn của RET kinaza, gen RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này có thể là sự chuyển đoạn, sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại, hoặc sự đột biến của RET kinaza, gen RET, hoặc vùng RET kinaza. Sự chuyển đoạn có thể bao gồm sự chuyển đoạn liên quan đến vùng RET kinaza, sự đột biến có thể bao gồm sự đột biến liên quan đến vị trí gắn kết với phối tử RET, và sự khuếch đại có thể là của gen RET. Sự rối loạn khác có thể bao gồm các biến thể ghép ARN thông tin của RET và sự truyền tín hiệu tự tiết/cận tiết RET, cũng có thể góp phần vào sự tạo u.

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm sự biểu hiện quá mức của RET kinaza kiểu-dại (ví dụ, dẫn đến sự hoạt hóa tự tiết).

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại, hoặc sự đột biến trong

đoạn nhiễm sắc thể chứa gen RET hoặc phần của nó, bao gồm cả, ví dụ, phần vùng kinaza, hoặc phần có khả năng có hoạt tính kinaza.

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm một hoặc nhiều sự chuyển đoạn hoặc đảo đoạn nhiễm sắc thể dẫn đến sự dung hợp gen RET. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là kết quả của sự chuyển đoạn di truyền trong đó protein được biểu hiện là protein dung hợp chứa các gốc từ protein đối tác không là RET, và bao gồm lượng tối thiểu của vùng RET kinaza chức năng.

Các ví dụ không làm giới hạn của các protein dung hợp RET được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Các bệnh ung thư và đối tác dung hợp RET làm ví dụ

Đối tác dung hợp	**(Các) bệnh ung thư liên quan đến RET- làm ví dụ không giới hạn**
BCR	Bệnh bạch cầu đơn nhân dòng tủy bào mạn tính (CMML)
CLIP1	Bệnh caxinom tuyến
KIF5B	NSCLC, bệnh ung thư buồng trứng, khối u Spitzoid; bệnh caxinom tuyến phổi[3, 4, 14, 28]; Bệnh caxinom tuyến có vảy[15]
CCDC6 (còn được gọi là PTC1, D10S170, hoặc H4)	NSCLC, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú; bệnh caxinom tuyến; bệnh caxinom tuyến phổi; bệnh ung thư kết-trực tràng di căn[5]; Bệnh caxinom tuyến có vảy[15], Bệnh ung thư vú[30]
PTC1ex9 (sự sắp xếp lại CCDC6 mới)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú di căn[2]
NCOA4 (còn được gọi là PTC3, ELE1, và RFG)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú [21], NSCLC, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư kết-trực tràng di căn[5]; Bệnh caxinom tuyến phổi[15]; Bệnh caxinom tuyến có vảy[15] Biến thể xơ cứng lan tỏa của bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[16], Bệnh ung thư vú[30], Bệnh caxinom tế bào tuyến nang[32], Bệnh caxinom tuyến tương tự vú[33]

Đối tác dung hợp	**(Các) bệnh ung thư liên quan đến RET- làm ví dụ không giới hạn**
TRIM33 (còn được gọi là PTC7 và RFG7)	NSCLC, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
ERC1 (còn được gọi là ELKS)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư vú
FGFR1OP	CMML, bệnh xơ hóa tủy xương nguyên phát cùng với bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính thứ phát
MBD1(còn được gọi là PCM1)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
RAB61P2	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
PRKAR1A (còn được gọi là PTC2)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
TRIM24 (còn được gọi là PTC6)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
KTN1 (còn được gọi là PTC8)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
GOLGA5 (còn được gọi là PTC5)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, khối u Spitzoid
HOOK3	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
KIAA1468 (còn được gọi là PTC9 và RFG9)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh caxinom tuyến phổi[8, 12]
TRIM27 (còn được gọi là RFP)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
AKAP13	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
FKBP15	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
SPECC1L	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú; bệnh caxinom tuyến giáp
TBL1XR1	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú; bệnh caxinom tuyến giáp
CEP55	Bệnh ung thư dạ dày lan tỏa[7]
CUX1	Bệnh caxinom tuyến phổi
ACBD5	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú

Đối tác dung hợp	**(Các) bệnh ung thư liên quan đến RET- làm ví dụ không giới hạn**
MYH13	Bệnh caxinom tuyến giáp thể tủy[1]
Không đặc trưng	Khối u nguyên bào sợi cơ viêm[6]
PIBF1	Caxinom tế bào phổi tiểu phế quản[9]
KIAA1217 (còn được gọi là SKT)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[10, 13] Bệnh caxinom tuyến phổi[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	Bệnh ung thư tuyến giáp và/hoặc caxinom tuyến giáp thể nhú[17]
Ria-RET	Bệnh ung thư tuyến giáp và/hoặc caxinom tuyến giáp thể nhú[17]
RFG8	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[18]
FOXP4	Bệnh caxinom tuyến phổi[19]
MYH10	Bệnh u xơ cơ ở trẻ em[20]
HTIF1	Nhiều bệnh khác nhau[22]
TIF1G	Nhiều bệnh khác nhau [22]
H4L	Nhiều bệnh khác nhau [22]
PTC4 (sự sắp xếp lại NCO4/ELE1 mới)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú [23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[25]
AFAP1L2	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[25]
EML4	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[26]
PARD3	NSCLC[27]
UVELD	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú [29]
RASGEF1A	Bệnh ung thư vú[30]
TEL	*In vitro*[34]

Đối tác dung hợp	(Các) bệnh ung thư liên quan đến RET- làm ví dụ không giới hạn
RUFY1	Bệnh ung thư kết-trực tràng[35]
OLFM4	Bệnh ung thư ruột non[36]
UEVLD	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú [37]
DLG5	Bệnh ung thư tuyến giáp không thoái biến (Non-Anaplastic Thyroid: NAT)[38]
RRBP1	Bệnh ung thư ruột kết[39]

[1] Grubbs et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:788-793, 2015.

[2] Halkova et al., *Human Pathology* 46:1962-1969, 2015.

[3] Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.297.011

[4] Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.216.172

[5] Le Rolle et al., *Oncotarget*. 6(30):28929-37, 2015.

[6] Antonescu et al., *Am J Surg Pathol.* 39(7):957-67, 2015.

[7] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0177246.

[8] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0057335.

[9] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Nhật số JP 2015/109806A.

[10] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Trung Quốc số CN 105255927A.

[11] Fang, et al. *Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.

[12] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số EP3037547A1.

[13] Lee et al., *Oncotarget*. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, e-published ahead of printing, 2016.

[14] Saito et al., *Cancer Science* 107:713-720, 2016.

[15] Pirker et al., *Transl. Lung Cancer Res.* 4(6):797-800, 2015.

[16] Joung et al., *Histopathology* 69(1):45-53, 2016.

[17] Công bố đơn quốc tế số WO 2016/141169.

[18] Klugbauer et al., *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.

[19] Bastien et al., *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte,

NC, 2016.

[20] Rosenzweig et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.

[21] Su et al., *PLoS One*, 11(111): e0165596, 2016.

[22] Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.487.491.

[23] Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.

[24] Velcheti et al., *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.

[25] Iyama et al., *Thyroid*, doi: 10.1089/thy.2016.0673, 2017.

[26] Demeure et al., *World J Surg.*. 38(6):1296-305. doi: 10.1007/s00268-014-2485-3, 2014.

[27] Sabari et al., *Oncoscience*, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.

[28] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2017/0014413.

[29] Lu et al., *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.17412, [Epub ahead of print], 2017.

[30] Hirshfield et al., *Cancer Research*, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.

[31] Morgensztern et al., *Journal of Thoracic Oncology*, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.

[32] Dogan et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.

[34] Công bố đơn quốc tế số WO 2017/146116.

[35] Công bố đơn quốc tế số WO 2017/122815.

[36] Reeser et al., *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

[37] Lu et al., *Oncotarget*, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

[38] Ibrahimpasic et al., *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

[39] Kloosterman et al., *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm một hoặc nhiều sự khuyết đoạn (ví dụ, sự khuyết đoạn của axit amin ở vị trí 4), sự chèn đoạn, hoặc (các) đột biến điểm ở RET kinaza. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm sự khuyết đoạn của một hoặc nhiều gốc từ RET kinaza, dẫn đến hoạt tính cơ bản của vùng RET kinaza.

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen RET dẫn đến sự tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều sự thay thế, sự chèn đoạn, hoặc sự khuyết đoạn axit amin so với RET kinaza kiểu-dại (ví dụ, xem đột biến điểm được liệt kê trong Bảng 2).

Bảng 2. Hoạt hoá sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET Kinaza

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 2
Vị trí axit amin 3
Vị trí axit amin 4
Vị trí axit amin 5
Vị trí axit amin 6
Vị trí axit amin 7
Vị trí axit amin 8
Vị trí axit amin 11
Vị trí axit amin 12
Vị trí axit amin 13

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 20
Vị trí axit amin 32 (ví dụ, S32L)
Vị trí axit amin 34 (ví dụ, D34S)
Vị trí axit amin 40 (ví dụ, L40P)
Vị trí axit amin 56 (ví dụ, L56M)[30]
Vị trí axit amin 64 (ví dụ, P64L)
Vị trí axit amin 67 (ví dụ, R67H)
Vị trí axit amin 114 (ví dụ, R114H)
Vị trí axit amin 136 (ví dụ, axit glutamic với codon kết thúc)
Vị trí axit amin 145 (ví dụ, V145G)
Vị trí axit amin 180 (ví dụ, arginin với codon kết thúc)
Vị trí axit amin 200
Vị trí axit amin 292 (ví dụ, V292M)
Vị trí axit amin 294
Vị trí axit amin 321 (ví dụ, G321R)
Vị trí axit amin 330 (ví dụ, R330Q)
Vị trí axit amin 338 (ví dụ, T338I)
Vị trí axit amin 360 (ví dụ, R360W)
Vị trí axit amin 373 (ví dụ, alanin với sự xô dịch khung)
Vị trí axit amin 393 (ví dụ, F393L)
Vị trí axit amin 423 (ví dụ, G423R)[27]
Vị trí axit amin 432
Vị trí axit amin 446 (ví dụ, G446R)[28]
Δ Các gốc axit amin từ 505 đến 506 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 7)[3]
Vị trí axit amin 510 (ví dụ, A510V)
Vị trí axit amin 511 (ví dụ, E511K)
Vị trí axit amin 513 (ví dụ, G513D)[7*]
Vị trí axit amin 515 (ví dụ, C515S, C515W[4])
Vị trí axit amin 525 (ví dụ, R525W)[7*]

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 531 (ví dụ, C531R, hoặc sự nhân đôi 9 cặp bazơ[2])
Vị trí axit amin 532 (ví dụ, sự nhân đôi)[2]
Vị trí axit amin 533 (ví dụ, G533C, G533S)
Vị trí axit amin 550 (ví dụ, G550E)
Vị trí axit amin 591 (ví dụ, V591I)
Vị trí axit amin 593 (ví dụ, G593E)
Vị trí axit amin 595 (ví dụ, E595D và E595A)[18]
Vị trí axit amin 600 (ví dụ, R600Q)
Vị trí axit amin 602 (ví dụ, I602V)[6]
Vị trí axit amin 603 (ví dụ, K603Q, K603E[2])
Vị trí axit amin 606 (ví dụ, Y606C)
Vị trí axit amin 609 (ví dụ, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C[32])
Vị trí axit amin 611 (ví dụ, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Vị trí axit amin 616 (ví dụ, E616Q)[23]
Vị trí axit amin 618 (ví dụ, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Vị trí axit amin 619 (ví dụ, F619F)
Vị trí axit amin 620 (ví dụ, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Vị trí axit amin 623 (ví dụ, E623K)
Vị trí axit amin 624 (ví dụ, D624N)
Vị trí axit amin 630 (ví dụ, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Vị trí axit amin 631 (ví dụ, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Vị trí axit amin 632 (ví dụ, E632K, E632G[5, 11])
Δ Các gốc axit amin từ 632 đến 633 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 11)[9]
Vị trí axit amin 633 (ví dụ, sự nhân đôi 9 cặp bazơ[2])
Vị trí axit amin 634 (ví dụ, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, hoặc C634T, hoặc sự chèn đoạn ELCR[2], hoặc sự nhân đôi 12 cặp bazơ[2]) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 635 (ví dụ, R635G)

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 636 (ví dụ, T636P[2], T636M[4])
Vị trí axit amin 640 (ví dụ, A640G)
Vị trí axit amin 641 (ví dụ, A641S, A641T[8])
Vị trí axit amin 648 (ví dụ, V648I)
Vị trí axit amin 649 (ví dụ, S649L)[28]
Vị trí axit amin 664 (ví dụ, A664D)
Vị trí axit amin 665 (ví dụ, H665Q)
Vị trí axit amin 666 (ví dụ, K666E, K666M, K666N, K666R)
Vị trí axit amin 675 (T675T, sự thay đổi nucleotit câm)[18]
Vị trí axit amin 686 (ví dụ, S686N)
Vị trí axit amin 689 (ví dụ, S689T)[18]
Vị trí axit amin 691 (ví dụ, G691S)
Vị trí axit amin 694 (ví dụ, R694Q)
Vị trí axit amin 700 (ví dụ, M700L)
Vị trí axit amin 706 (ví dụ, V706M, V706A)
Vị trí axit amin 713 biến thể ghép (ví dụ, E713K)[6]
Vị trí axit amin 732 (ví dụ, E732K)[20]
Vị trí axit amin 736 (ví dụ, G736R)[6]
Vị trí axit amin 748 (ví dụ, G748C)
Vị trí axit amin 750 (ví dụ, A750P)
Vị trí axit amin 765 (ví dụ, S765P)
Vị trí axit amin 766 (ví dụ, P766S, P766M[6])
Vị trí axit amin 768 (ví dụ, E768Q, E768D)
Vị trí axit amin 769 (ví dụ, L769L)
Vị trí axit amin 770 (ví dụ, R770Q)
Vị trí axit amin 771 (ví dụ, D771N)
Vị trí axit amin 777 (ví dụ, N777S)
Vị trí axit amin 778 (ví dụ, V778I)
Vị trí axit amin 781 (ví dụ, Q781R)
Vị trí axit amin 788 (ví dụ, I788I[32])

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 790 (ví dụ, L790F)
Vị trí axit amin 791 (ví dụ, Y791F, Y791N[24])
Vị trí axit amin 802
Vị trí axit amin 804 (ví dụ, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 805 (ví dụ, E805K)
Vị trí axit amin 804/805 (ví dụ, V804M/E805K)[17]
Vị trí axit amin 806 (ví dụ, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Vị trí axit amin 810 (ví dụ, G810R[12], G810S[12], G810A[13])
Vị trí axit amin 818 (ví dụ, E818K)
Vị trí axit amin 819 (ví dụ, S819I)
Vị trí axit amin 823 (ví dụ, G823E)
Vị trí axit amin 826 (ví dụ, Y826M, Y826S)[10]
Vị trí axit amin 833 (ví dụ, R833C)
Vị trí axit amin 836 (ví dụ, S836S)[19]
Vị trí axit amin 841 (ví dụ, P841L, P841P)
Vị trí axit amin 843 (ví dụ, E843D)
Vị trí axit amin 844 (ví dụ, R844W, R844Q, R844L)
Vị trí axit amin 848 (ví dụ, M848T)
Vị trí axit amin 852 (ví dụ, I852M)
Vị trí axit amin 865 (ví dụ, L865V)[12]
Vị trí axit amin 870 (ví dụ, L870F)[12]
Vị trí axit amin 873 (ví dụ, R873W)
Vị trí axit amin 876 (ví dụ, A876V)
Vị trí axit amin 881 (ví dụ, L881V)
Vị trí axit amin 882
Vị trí axit amin 883 (ví dụ, A883F, A883S, A883T)
Vị trí axit amin 884 (ví dụ, E884K)
Vị trí axit amin 886 (ví dụ, R886W)
Vị trí axit amin 891 (ví dụ, S891A, S891S[32])

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 897 (ví dụ, R897Q)
Vị trí axit amin 898 (ví dụ, D898V)
Vị trí axit amin 900 (ví dụ, Y900F)[22]
Vị trí axit amin 901 (ví dụ, E901K)
Vị trí axit amin 904 (ví dụ, S904F, S904S, S904C[2])
Vị trí axit amin 905 (ví dụ, Y905F)[22]
Vị trí axit amin 907 (ví dụ, K907E, K907M)
Vị trí axit amin 908 (ví dụ, R908K)
Vị trí axit amin 911 (ví dụ, G911D)
Vị trí axit amin 912 (ví dụ, R912P, R912Q)
Vị trí axit amin 918 (ví dụ, M918T[2], M918V, M918L[6]) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 919 (ví dụ, A919V)
Vị trí axit amin 921 (ví dụ, E921K)
Vị trí axit amin 922 (ví dụ, S922P, S922Y)
Vị trí axit amin 930 (ví dụ, T930M)
Vị trí axit amin 961 (ví dụ, F961L)
Vị trí axit amin 972 (ví dụ, R972G)
Vị trí axit amin 981 (ví dụ, Y981F)[22]
Vị trí axit amin 982 (ví dụ, R982C)
Vị trí axit amin 1009 (ví dụ, M1009V)
Vị trí axit amin 1015 (ví dụ, Y1015F)[22]
Vị trí axit amin 1017 (ví dụ, D1017N)
Vị trí axit amin 1041 (ví dụ, V1041G)
Vị trí axit amin 1064 (ví dụ, M1064T)
Vị trí axit amin 1096 (ví dụ, Y1096F)[21]
RET+3[1]
(Sự khuyết đoạn trong khung trong Exon 6 và 11)[25]
(Sự khuyết đoạn 3 bp trong khung trong Exon 15)[26]
Vị trí nucleotit 2136+2 (ví dụ, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Các vị trí axit amin 791 và 852 (ví dụ, Y791F + I852M)[31]
Các vị trí axit amin 634 và 852 (ví dụ, C634R + I852M)[31]

[1] Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2014/0272951.

[2] Krampitz et al., *Cancer* 120:1920-1931, 2014.

[3] Latteyer, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(3):1016-22, 2016.

[4] Silva, et al. Endocrine 49.2:366-372, 2015.

[5] Scollo, et al., *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.

[6] Jovanovic, et al., *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.

[7] Qi, et al., *Oncotarget.* 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and G513D appear to act in combination with S891A to enchance oncogenic activity.

[8] Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.

[9] Cecchirini, et al. *Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.

[10] Karrasch, et al. *Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.

[11] Scollo et al., *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.

[12] Công bố đơn quốc tế số WO 2016/127074.

[13] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].

[14] Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

[15] Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

[16] Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.629.135.

[17] Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[18] Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.

[19] Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.

[20] Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[21] Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.

[22] Kato et al., *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.

[23] Grey et al., *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.

[24] De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1.

Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.

[25] Vanden et al., *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.

[26] Romei et al., *European Thyroid Journal* (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.

[27] Lee et al., *Oncotarget*, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

[28] Zhang et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[29] Borecka et al., *European Journal of Cancer*, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.

[30] Corsello et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[31] Gazizova et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[32] Sromek et al., *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen RET dẫn đến sự tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều sự thay thế, sự chèn đoạn, hoặc sự khuyết đoạn axit amin so với RET kinaza kiểu-dại (ví dụ, xem các đột biến điểm được liệt kê trong Bảng 2a).

Bảng 2a. Hoạt hóa sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET Kinaza làm ví dụ

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 20

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 32 (ví dụ, S32L)
Vị trí axit amin 34 (ví dụ, D34S)
Vị trí axit amin 40 (ví dụ, L40P)
Vị trí axit amin 64 (ví dụ, P64L)
Vị trí axit amin 67 (ví dụ, R67H)
Vị trí axit amin 114 (ví dụ, R114H)
Vị trí axit amin 145 (ví dụ, V145G)
Vị trí axit amin 200
Vị trí axit amin 292 (ví dụ, V292M)
Vị trí axit amin 294
Vị trí axit amin 321 (ví dụ, G321R)
Vị trí axit amin 330 (ví dụ, R330Q)
Vị trí axit amin 338 (ví dụ, T338I)
Vị trí axit amin 360 (ví dụ, R360W)
Vị trí axit amin 393 (ví dụ, F393L)
Vị trí axit amin 432
Δ Các gốc axit amin từ 505 đến 506 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 7)
Vị trí axit amin 510 (ví dụ, A510V)
Vị trí axit amin 511 (ví dụ, E511K)
Vị trí axit amin 513 (ví dụ, G513D)
Vị trí axit amin 515 (ví dụ, C515S, C515W[4])
Vị trí axit amin 525 (ví dụ, R525W)
Vị trí axit amin 531 (ví dụ, C531R, hoặc sự nhân đôi 9 cặp bazơ)
Vị trí axit amin 532 (ví dụ, sự nhân đôi)
Vị trí axit amin 533 (ví dụ, G533C, G533S)
Vị trí axit amin 550 (ví dụ, G550E)
Vị trí axit amin 591 (ví dụ, V591I)
Vị trí axit amin 593 (ví dụ, G593E)
Vị trí axit amin 595 (ví dụ, E595D và E595A)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 600 (ví dụ, R600Q)
Vị trí axit amin 602 (ví dụ, I602V)
Vị trí axit amin 603 (ví dụ, K603Q, K603E)
Vị trí axit amin 606 (ví dụ, Y606C)
Vị trí axit amin 609 (ví dụ, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Vị trí axit amin 611 (ví dụ, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Vị trí axit amin 616 (ví dụ, E616Q)
Vị trí axit amin 618 (ví dụ, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Vị trí axit amin 620 (ví dụ, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Vị trí axit amin 623 (ví dụ, E623K)
Vị trí axit amin 624 (ví dụ, D624N)
Vị trí axit amin 630 (ví dụ, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Vị trí axit amin 631 (ví dụ, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Vị trí axit amin 632 (ví dụ, E632K, E632G)
Δ Các gốc axit amin từ 632 đến 633 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 11)
Vị trí axit amin 633 (ví dụ, sự nhân đôi 9 cặp bazơ)
Vị trí axit amin 634 (ví dụ, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, hoặc C634T, hoặc sự chèn đoạn ELCR, hoặc sự nhân đôi 12 cặp bazơ) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 635 (ví dụ, R635G)
Vị trí axit amin 636 (ví dụ, T636P, T636M)
Vị trí axit amin 640 (ví dụ, A640G)
Vị trí axit amin 641 (ví dụ, A641S, A641T)
Vị trí axit amin 648 (ví dụ, V648I)
Vị trí axit amin 649 (ví dụ, S649L)
Vị trí axit amin 664 (ví dụ, A664D)
Vị trí axit amin 665 (ví dụ, H665Q)
Vị trí axit amin 666 (ví dụ, K666E, K666M, K666N, K666R)
Vị trí axit amin 686 (ví dụ, S686N)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 689 (ví dụ, S689T)
Vị trí axit amin 691 (ví dụ, G691S)
Vị trí axit amin 694 (ví dụ, R694Q)
Vị trí axit amin 700 (ví dụ, M700L)
Vị trí axit amin 706 (ví dụ, V706M, V706A)
Vị trí axit amin 713 biến thể ghép (ví dụ, E713K)
Vị trí axit amin 732 (ví dụ, E732K)
Vị trí axit amin 736 (ví dụ, G736R)
Vị trí axit amin 748 (ví dụ, G748C)
Vị trí axit amin 750 (ví dụ, A750P)
Vị trí axit amin 765 (ví dụ, S765P)
Vị trí axit amin 766 (ví dụ, P766S, P766M)
Vị trí axit amin 768 (ví dụ, E768Q, E768D)
Vị trí axit amin 769 (ví dụ, L769L)
Vị trí axit amin 770 (ví dụ, R770Q)
Vị trí axit amin 771 (ví dụ, D771N)
Vị trí axit amin 777 (ví dụ, N777S)
Vị trí axit amin 778 (ví dụ, V778I)
Vị trí axit amin 781 (ví dụ, Q781R)
Vị trí axit amin 790 (ví dụ, L790F)
Vị trí axit amin 791 (ví dụ, Y791F, Y791N)
Vị trí axit amin 802
Vị trí axit amin 804 (ví dụ, V804L, V804M, V804E) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 805 (ví dụ, E805K)
Vị trí axit amin 804/805 (ví dụ, V804M/E805K)
Vị trí axit amin 806 (ví dụ, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Vị trí axit amin 810 (ví dụ, G810R, G810S, G810A)
Vị trí axit amin 818 (ví dụ, E818K)
Vị trí axit amin 819 (ví dụ, S819I)
Vị trí axit amin 823 (ví dụ, G823E)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 826 (ví dụ, Y826M, Y826S)
Vị trí axit amin 833 (ví dụ, R833C)
Vị trí axit amin 836 (ví dụ, S836S)
Vị trí axit amin 841 (ví dụ, P841L, P841P)
Vị trí axit amin 843 (ví dụ, E843D)
Vị trí axit amin 844 (ví dụ, R844W, R844Q, R844L)
Vị trí axit amin 848 (ví dụ, M848T)
Vị trí axit amin 852 (ví dụ, I852M)
Vị trí axit amin 865 (ví dụ, L865V)
Vị trí axit amin 870 (ví dụ, L870F)
Vị trí axit amin 873 (ví dụ, R873W)
Vị trí axit amin 876 (ví dụ, A876V)
Vị trí axit amin 881 (ví dụ, L881V)
Vị trí axit amin 882
Vị trí axit amin 883 (ví dụ, A883F, A883S, A883T)
Vị trí axit amin 884 (ví dụ, E884K)
Vị trí axit amin 886 (ví dụ, R886W)
Vị trí axit amin 891 (ví dụ, S891A)
Vị trí axit amin 897 (ví dụ, R897Q)
Vị trí axit amin 898 (ví dụ, D898V)
Vị trí axit amin 900 (ví dụ, Y900F)
Vị trí axit amin 901 (ví dụ, E901K)
Vị trí axit amin 904 (ví dụ, S904F, S904S, S904C)
Vị trí axit amin 907 (ví dụ, K907E, K907M)
Vị trí axit amin 908 (ví dụ, R908K)
Vị trí axit amin 911 (ví dụ, G911D)
Vị trí axit amin 912 (ví dụ, R912P, R912Q)
Vị trí axit amin 918 (ví dụ, M918T, M918V, M918L) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 919 (ví dụ, A919V)
Vị trí axit amin 921 (ví dụ, E921K)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 922 (ví dụ, S922P, S922Y)
Vị trí axit amin 930 (ví dụ, T930M)
Vị trí axit amin 961 (ví dụ, F961L)
Vị trí axit amin 972 (ví dụ, R972G)
Vị trí axit amin 982 (ví dụ, R982C)
Vị trí axit amin 1009 (ví dụ, M1009V)
Vị trí axit amin 1015 (ví dụ, Y1015F)
Vị trí axit amin 1017 (ví dụ, D1017N)
Vị trí axit amin 1041 (ví dụ, V1041G)
Vị trí axit amin 1064 (ví dụ, M1064T)
Vị trí axit amin 1096 (ví dụ, Y1096F)
RET+3
(Sự khuyết đoạn trong khung trong Exon 6 và 11)
(Sự khuyết đoạn 3 bp trong khung trong Exon 15)

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm sự biến đổi ghép về ARN thông tin của RET dẫn đến protein được biểu hiện là biến thể ghép theo cách khác của RET có ít nhất một gốc bị khuyết đoạn (so với RET kinaza kiểu-dại) dẫn đến hoạt tính cơ bản của vùng RET kinaza.

Cụm từ "chất ức chế RET kinaza" như được xác định ở đây bao gồm hợp chất bất kỳ có hoạt tính ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế RET kinaza có tính chọn lọc đối với RET kinaza. Các chất ức chế RET kinaza làm ví dụ có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với RET kinaza nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, nhỏ hơn khoảng 50nM, nhỏ hơn khoảng 25nM, nhỏ hơn khoảng 10nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1nM như được xác định trong thử nghiệm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các chất ức chế RET kinaza có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với RET kinaza nhỏ hơn khoảng 25nM, nhỏ hơn khoảng 10nM, nhỏ hơn khoảng 5nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1nM như được xác định trong thử nghiệm như được đề xuất ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "chất ức chế RET kinaza thứ nhất" hoặc "chất ức chế RET thứ nhất" là chất ức chế RET kinaza như được xác định ở đây, nhưng không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó như được xác định ở đây. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "chất ức chế RET kinaza thứ hai" hoặc "chất ức chế RET thứ hai" là chất ức chế RET kinaza như được xác định ở đây, nhưng không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó như được xác định ở đây. Khi cả chất ức chế RET thứ nhất và thứ hai có mặt trong phương pháp được đề xuất ở đây, chất ức chế RET kinaza thứ nhất và thứ hai này là khác nhau.

Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen RET dẫn đến sự tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều sự thay thế hoặc sự chèn đoạn hoặc sự khuyết đoạn axit amin trong gen RET dẫn đến sự tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều axit amin được chèn đoạn hoặc được loại bỏ, so với RET kinaza kiểu-dại. Trong một số trường hợp, RET kinaza tạo thành có khả năng kháng lại cao hơn với sự ức chế hoạt tính phosphotransferaza của nó bởi một hoặc nhiều chất ức chế RET kinaza thứ nhất, so với RET kinaza kiểu dại hoặc RET kinaza không có sự đột biến này. Các đột biến này, tùy ý, không làm giảm tính mẫn cảm của tế bào ung thư hoặc khối u có RET kinaza với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó (ví dụ, so với tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET cụ thể). Theo các phương án này, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều đặc tính trong số giá trị V_{max} tăng, giá trị giảm K_m đối với ATP, và giá trị K_D giảm đối với chất ức chế RET kinaza thứ nhất, khi có mặt chất ức chế RET kinaza thứ nhất, so với RET kinaza kiểu dại hoặc RET kinaza không có sự đột biến này với sự có mặt của cùng chất ức chế RET kinaza thứ nhất.

Theo các phương án khác, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen RET dẫn đến sự tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin so với RET kinaza kiểu-dại, và có khả năng kháng lại hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó tăng lên, so với RET kinaza kiểu dại hoặc RET kinaza không có sự đột biến này. Theo các phương án này,

sự đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể tạo ra RET kinaza có một hoặc nhiều đặc tính trong số giá trị V_{max} tăng lên, giá trị K_m giảm đi, và giá trị K_D giảm đi với sự có mặt của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, so với RET kinaza kiểu dại hoặc RET kinaza không có sự đột biến này với sự có mặt của cùng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Các ví dụ về sự đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm, ví dụ, sự đột biến điểm, sự chèn đoạn, hoặc sự khuyết đoạn trong và gần vị trí gắn kết ATP trong cấu trúc bậc ba của RET kinaza, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc của gen gác cổng, các gốc của vòng P, các gốc trong hoặc gần motif DFG, và dung môi phân giải ATP ở trước các gốc axit amin. Ví dụ bổ sung về các loại đột biến này bao gồm sự thay đổi về các gốc có thể ảnh hưởng đến hoạt tính enzym và/hoặc sự gắn kết dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc trong vòng hoạt hóa, các gốc ở gần hoặc tương tác với vòng hoạt hóa, các gốc góp phần vào cấu dạng của enzym có hoạt tính hoặc không có hoạt tính, các thay đổi bao gồm cả sự đột biến, sự khuyết đoạn, và sự chèn đoạn trong vòng ở trước cấu trúc xoắn ở đầu C và trong cấu trúc xoắn ở đầu C. Các gốc hoặc vùng gốc cụ thể có thể được thay đổi (và là sự đột biến kháng lại chất ức chế RET) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc hoặc vùng gốc được liệt kê trong Bảng 3 trên cơ sở trình tự protein RET kiểu dại của người (ví dụ, SEQ ID NO: 1). Ví dụ bổ sung về các vị trí đột biến kháng lại chất ức chế RET được thể hiện trong Bảng 4. Các thay đổi với các gốc này có thể bao gồm các thay đổi của một hoặc nhiều axit amin, sự chèn đoạn trong hoặc ở đầu các trình tự, và sự khuyết đoạn trong hoặc ở đầu các trình tự.

Trình tự làm ví dụ của protein RET của người trưởng thành (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL
LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS
LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF
NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI
SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR
EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD
ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV
SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS

TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL
LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG
ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR
GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV
LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM
ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA
GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL
LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD
LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY
EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN
PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD
ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM
LSPSAAKLMD TFDS

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I và các muối và solvat dược dụng hữu ích trong việc điều trị cho bệnh nhân phát triển bệnh ung thư có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, dẫn đến làm tăng tính kháng với chất ức chế RET thứ nhất, ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E, và/hoặc một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4) bằng cách dùng liều kết hợp hoặc theo liệu pháp tiếp tục với việc điều trị bằng dược chất hiện tại (ví dụ, các chất ức chế RET kinaza khác; ví dụ, các chất ức chế RET kinaza thứ nhất và/hoặc thứ hai). Các chất ức chế RET kinaza thứ nhất và thứ hai làm ví dụ được mô tả ở đây. Theo một số phương án, chất ức chế RET kinaza thứ nhất hoặc thứ hai có thể được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I hoặc các muối dược dụng và solvat của chúng hữu ích để điều trị bệnh ung thư là bệnh đã được xác định là có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET (dẫn đến làm tăng tính kháng với chất ức chế RET thứ nhất hoặc thứ hai, ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E). Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4.

Bảng 3. Các đột biến kháng lại chất ức chế RET

Các đột biến kháng lại RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 732 (ví dụ, E732K)[7]
Vị trí axit amin 788 (ví dụ, I788N)[8]
Vị trí axit amin 804 (ví dụ, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Vị trí axit amin 804/805 (ví dụ, V804M/E805K)[3]
Vị trí axit amin 806 (ví dụ, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Vị trí axit amin 810 (ví dụ, G810A[5], G810R[6], G810S[6])
Vị trí axit amin 865 (ví dụ, L865V[6])
Vị trí axit amin 870 (ví dụ, L870F[6])

[1] Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

[2] Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.629.135.

[3] Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

[4] Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

[5] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].

[6] Công bố đơn quốc tế số WO 2016/127074.

[7] Nadezda et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[8] Plenker et al., *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

Bảng 4. Các vị trí axit amin làm ví dụ bổ sung của sự đột biến kháng lại chất ức chế RET

Vị trí và axit amin RET	**Sự đột biến làm ví dụ**	**Nguyên nhân chính của sự kháng lại theo cơ chế**
L730	P	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
G731	V	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
E732	K	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa

G733	V	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
E734	K	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
L760	M	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
K761	E	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
E762	K	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
N763	D	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
A764	V	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
S765	N	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
P766	A	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
S767	C	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
E768	K	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
L779	M	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
I788	M	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
M868	R	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
K869	E	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
L870	Q	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
V871	M	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
H872	R	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
R873	P	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
D874	Y	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa

L881	R	Sự án ngữ không gian và/hoặc hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
L895	M	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
S896	N	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
R897	C	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
D898	Y	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
V899	G	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
Y900	D	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
E901	K	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
E902	K	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
D903	Y	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
S904	C	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
Y905	D	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
V906	M	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
K907	E	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
R908	P	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
S909	C	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
Q910	R	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
G911	C	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa
R912	P	Hiệu quả của cấu dạng hoạt hóa

Vai trò gây ung thư của RET được mô tả trước tiên trong caxinom tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma: PTC) (Grieco et al., *Cell*, 1990, 60, 557-63), do các tế bào nang tuyến giáp và là bệnh ác tính tuyến giáp phổ biến nhất. Khoảng 20 đến 30% số ca bệnh PTC có sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể soma (sự chuyển đoạn hoặc đảo đoạn) liên kết gen khởi đầu và các vị trí ở đầu 5' của các gen không liên quan, được biểu hiện cơ bản với vùng RET tyrosin kinaza (Greco et al., Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), do đó định hướng sự biểu hiện lệch vị trí của nó trong các tế bào tuyến giáp. Các protein dung hợp được tạo ra bởi sự sắp xếp lại này được gọi là các protein "RET/PTC". Ví dụ, RET/PTC 1 là sự dung hợp giữa CCDD6 và RET thường được tìm thấy trong caxinom tuyến giáp thể nhú. Tương tự, cả RET/PTC3 và

RET/PTC4 là sự dung hợp của ELE1 và RET thường được tìm thấy trong caxinom tuyến giáp thể nhú, mặc dù các sự kiện dung hợp tạo ra RET/PTC3 và RET/PTC4 tạo ra các protein khác nhau có trọng lượng phân tử khác nhau (ví dụ, xem tài liệu: Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996). Một số sự dung hợp RET có liên quan với PTC không được gọi là "RET/PTC", mà thay vào đó được gọi là protein tự dung hợp. Ví dụ, sự dung hợp giữa RET và cả ELKS và PCM1 được tìm thấy trong PTC, nhưng các protein dung hợp này được gọi là ELKS-RET và PCM1-RET (ví dụ, xem tài liệu: Romei and Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). Vai trò của sự sắp xếp lại RET-PTC trong sinh bệnh học của PTC đã được khẳng định ở chuột chuyển gen (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Cho đến nay, nhiều loại đối tác dung hợp đã được xác định, từ PTC và các loại bệnh ung thư khác, tất cả các loại này đều tạo ra vùng tương tác protein/protein để kích thích sự dime hóa RET phụ thuộc phối tử và hoạt tính kinaza cơ bản (ví dụ, xem Bảng 1). Gần đây, sự đảo đoạn quanh tâm 10,6Mb trong nhiễm sắc thể 10, mà trong đó bản đồ gen RET, đã được xác định ở khoảng 2% bệnh nhân mắc bệnh caxinom tuyến phổi, tạo ra các biến thể khác nhau của gen thể khảm KIF5B-RET (Ju et al., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi et al., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Các sản phẩm phiên mã dung hợp được biểu hiện ở mức cao và tất cả các protein thể khảm tạo thành đều chứa phần ở đầu tận cùng N của vùng vòng xoắn được cuộn xoắn của KIF5B, làm trung gian cho sự homodime hóa, và toàn bộ vùng RET kinaza. Không bệnh nhân nào trong số các bệnh nhân dương tính với RET có sự biến đổi gây ung thư khác đã biết (như EGFR hoặc sự đột biến K-Ras, sự chuyển đoạn ALK), điều này chứng minh khả năng là sự dung hợp KIF5B-RET có thể là sự đột biến định hướng của caxinom tuyến phổi. Khả năng gây ung thư của KIF5B-RET đã được khẳng định bằng cách chuyển nhiễm gen dung hợp thành dòng tế bào nuôi cấy: tương tự với kết quả quan sát được với protein dung hợp RET-PTC, KIF5B-RET được phosphoryl hóa chủ yếu và gây ra sự biến nạp NIH-3T3 và sự phát triển độc lập với IL-3 của các tế bào BA-F3. Tuy nhiên, các protein dung hợp RET khác đã được xác định ở các bệnh nhân mắc bệnh caxinom tuyến phổi, như các protein dung hợp CCDC6-RET, đã được phát hiện là đóng vai trò quan trọng trong sự tăng sinh của dòng tế bào caxinom tuyến phổi ở người LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*,

2012, 7(12):1872-1876). Các chất ức chế RET đã được chứng minh là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư phổi liên quan đến sự sắp xếp lại RET (Drilon, A.E. et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Các protein dung hợp RET cũng đã được xác định ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư kết-trực tràng (Song Eun-Kee, et al. *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

Bên cạnh sự sắp xếp lại của trình tự RET, đột biến điểm làm tăng chức năng của gen gây ung thư nguyên thủy RET cũng định hướng các sự kiện gây ung thư, như được thể hiện trong bệnh caxinom tuyến giáp thể tủy (medullary thyroid carcinoma: MTC), do các tế bào sản sinh ra calcitonin quang nang (de Groot, et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Khoảng 25% số ca bệnh MTC có liên quan với u đa tuyến nội tiết typ 2 (multiple endocrine neoplasia type 2: MEN2), nhóm hội chứng bệnh ung thư có tính di truyền ảnh hưởng đến các cơ quan thần kinh-nội tiết do sự đột biến điểm của RET hoạt hóa dòng mầm gây ra. Trong các kiểu phụ của MEN2 (MEN2A, MEN2B và MTC/FMTC có tính gia đình), sự đột biến gen RET có sự tương quan kiểu hình-kiểu gen chặt chẽ xác định mức độ xâm lấn của bệnh MTC khác nhau và sự biểu hiện lâm sàng của bệnh. Trong sự đột biến của hội chứng MEN2A liên quan đến một trong sáu gốc xystein (chủ yếu là C634) nằm ở vùng ngoại bào giàu xystein, dẫn đến sự homodime hóa phụ thuộc phối tử và sự hoạt hóa RET cơ bản. Các bệnh nhân phát triển bệnh MTC ở độ tuổi còn trẻ (khởi phát ở độ tuổi từ 5 đến 25 tuổi) và cũng có thể phát triển u tế bào ưa crom (50%) và chứng tăng năng tuyến cận giáp. MEN2B chủ yếu do sự đột biến M918T gây ra, sự đột biến này nằm ở vùng kinaza. Sự đột biến này chủ yếu hoạt hóa RET ở trạng thái monome của nó và làm thay đổi sự nhận biết cơ chất bởi kinaza. Hội chứng MEN2B được đặc trưng bởi sự khởi phát sớm (< 1 năm) và dạng có tính xâm lấn cao của MTC, u tế bào ưa crom (50% số bệnh nhân) và u hạch thần kinh. Ở bệnh FMTC, sự biểu hiện bệnh duy nhất là MTC, thường xuất hiện ở tuổi trưởng thành. Nhiều đột biến khác nhau đã được phát hiện, bao gồm toàn bộ gen RET. 75% số ca bệnh MTC còn lại là bệnh đơn phát và khoảng 50% trong số đó có sự đột biến soma RET: sự đột biến thường gặp nhất là M918T, như trong bệnh MEN2B, có liên quan với kiểu hình có mức độ xâm lấn cao nhất. Các đột biến điểm soma của RET cũng đã được mô tả trong các khối u khác như bệnh ung thư kết-trực tràng (Wood et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) và caxinom phổi tế bào nhỏ (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30).

Các thành phần truyền tín hiệu RET đã được phát hiện là được biểu hiện trong các khối u vú nguyên phát và tương tác về mặt chức năng với con đường thụ thể estrogen-cc trong các dòng tế bào khối u vú (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), trong khi sự biểu hiện và sự hoạt hóa RET bởi các phối tử họ GDNF có thể đóng vai trò quan trọng trong sự xâm lấn quanh dây thần kinh bởi các loại tế bào ung thư khác nhau (Ito et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil et al., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., Cancer, 2002, 94, 167-74).

RET cũng được biểu hiện trong 30-70% số ca bệnh ung thư vú xâm lấn, với sự biểu hiện tương đối thường xuyên hơn trong các khối u dương tính với thụ thể estrogen (Plaza-Menacho, I., et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., et al., *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., et al., *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

Việc xác định sự sắp xếp lại RET đã được thông báo trong tập hợp con của mô hình PDX (mô ghép khác loài có nguồn gốc từ bệnh nhân) được thiết lập từ bệnh ung thư kết-trực tràng. Mặc dù tần suất của các sự kiện này ở bệnh nhân ung thư kết-trực tràng vẫn cần được xác định, các số liệu này gợi ý vai trò của RET làm đích trong chỉ định này (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). Các nghiên cứu đã chứng minh rằng gen khởi đầu RET được metyl hóa thường xuyên trong bệnh ung thư kết-trực tràng, và sự đột biến sai nghĩa dị hợp tử, được dự đoán làm giảm mức độ biểu hiện của RET, đã được xác định trong 5-10% số ca bệnh, điều này gợi ý rằng RET có thể có một số đặc điểm của gen ức chế khối u trong bệnh ung thư ruột kết đơn phát (Luo, Y., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., *Science*, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, *Nature*, 2012, 487, 330 đến 337).

Số lượng gia tăng của các loại khối u hiện nay được chứng minh là biểu hiện mức độ đáng kể của RET kinaza kiểu-dại có thể có ảnh hưởng đến sự tiến triển và lan rộng của khối u. RET được biểu hiện trong 50-65% ca bệnh caxinom ống tụy, và sự biểu hiện thường xuyên hơn trong các khối u di căn và cấp độ cao hơn (Ito, Y, et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

Ở các khối u của dòng tế bào tạo máu, RET được biểu hiện ở bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myeloid leukemia: AML) có sự biệt hóa của tế bào đơn nhân to, cũng như ở bệnh CMML (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al.,

Ann. Hematol, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). Các nghiên cứu gần đây đã xác định được sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể hiếm gặp liên quan đến RET ở các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu đơn nhân dòng tủy bào mạn tính (chronic myelomonocytic leukemia: CMML). CMML thường có liên quan với sự sắp xếp lại của một vài tyrosin kinaza, điều này dẫn đến sự biểu hiện của các protein gây ung thư của phần bào tan thể khảm gây ra sự hoạt hóa con đường RAS (Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). Trong trường hợp RET, sự dung hợp gen liên kết RET với BCR (BCR-RET) hoặc với đối tác của gen gây ung thư của thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 1 (fibroblast growth factor receptor 1 oncogene partner: FGFR1OP-RET) được biến nạp trong các tế bào tiền thân tạo máu giai đoạn sớm và có thể làm thay đổi sự trưởng thành của các tế bào này về phía con đường bạch cầu đơn nhân to, có thể bằng cách khơi mào sự truyền tín hiệu RAS qua trung gian RET (Ballerini, P., et al., *Leukemia,* 2012, 26, 2384-2389).

Sự biểu hiện RET cũng đã được chứng minh là xuất hiện ở vài loại khối u khác, bao gồm cả bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh caxinom phổi tế bào nhỏ, u melanin, bệnh caxinom tế bào thận, và khối u vùng đầu và cổ (Narita, N., et al., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., et al., *Genes Chromosomes Cancer,* 1998, 21, 326-332; Flavin, R., et al., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523).

Trong bệnh u nguyên bào thần kinh, sự biểu hiện và sự hoạt hóa RET bởi GFL có vai trò trong sự biệt hóa tế bào khối u, có khả năng hợp tác với các thụ thể yếu tố dinh dưỡng thần kinh khác để điều hòa giảm N-Myc, sự biểu hiện của nó là dấu hiệu của sự tiên lượng xấu (Hofstra, R. M., W., et al., *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

Các chất ức chế hướng đa đích phản ứng chéo với RET là đã biết (Borrello, M.G., et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; Các công bố đơn quốc tế số WO 2014/141187, WO 2014/184069, và WO 2015/079251).

Theo đó, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân được chẩn đoán là mắc (hoặc được xác định là mắc) bệnh ung thư bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân

được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET bằng cách sử dụng xét nghiệm hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân hoặc bằng cách thực hiện thử nghiệm bất kỳ trong số các ví dụ không làm giới hạn của các thử nghiệm được mô tả ở đây. Theo một số phương án, xét nghiệm hoặc thử nghiệm được đề xuất dưới dạng kit. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET. Ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET có thể là bệnh ung thư bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định xem bệnh ung thư ở bệnh nhân có là bệnh ung thư liên quan đến RET hay không; và (b) nếu bệnh ung thư được xác định là bệnh ung thư liên quan đến RET, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Một số phương án của các phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch). Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị từ trước bằng chất ức chế RET thứ nhất hoặc đã được điều trị từ trước bằng phương pháp điều trị kháng bệnh ung thư khác, ví dụ, phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được xác định là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET bằng cách sử dụng xét nghiệm hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân hoặc bằng cách thực hiện thử nghiệm bất kỳ trong số các ví dụ không làm giới hạn của các thử nghiệm được mô tả ở đây. Theo một số phương án, xét nghiệm hoặc thử nghiệm được đề xuất dưới dạng kit. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung

thư liên quan đến RET. Ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET có thể là bệnh ung thư bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân này để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và cho bệnh nhân đã được xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này sử dụng (ví dụ, sử dụng theo cách đặc hiệu hoặc chọn lọc) lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Một số phương án của các phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch). Theo một số phương án của các phương pháp này, đối tượng đã được điều trị từ trước bằng chất ức chế RET thứ nhất hoặc đã được điều trị từ trước bằng phương pháp điều trị kháng bệnh ung thư khác, ví dụ, phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, bệnh nhân là bệnh nhân bị nghi ngờ mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, bệnh nhân có biểu hiện của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư liên quan đến RET, hoặc bệnh nhân có nguy cơ gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, thử nghiệm này sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp giải trình tự Pyro, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Các thử nghiệm bổ sung không làm giới hạn có thể được sử dụng trong các phương pháp này được mô tả ở đây. Các thử nghiệm bổ sung là cũng đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET thông qua bước tiến hành thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) đối với mẫu thu

được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, trong đó nếu có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, xác định rằng bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET thông qua bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, trong đó nếu có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, xác định rằng bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây còn bao gồm bước ghi lại trong hồ sơ lâm sàng của bệnh nhân (ví dụ, phương tiện có thể đọc được trên máy tính) rằng bệnh nhân đã được xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, thông qua tính năng của thử nghiệm này, cần được cho sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Theo một số phương án, thử nghiệm này sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp giải trình tự Pyro, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị hoặc cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân đã xác định hoặc

chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET, ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET thông qua việc sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ mẫu. Như được đề xuất ở đây, bệnh ung thư liên quan đến RET bao gồm các bệnh ung thư được mô tả ở đây và đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có thể là bệnh nhân có (các) khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có thể là bệnh nhân có các khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET (ví dụ, bệnh ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET). Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ bệnh nhân; và b) sử dụng lượng hữu hiệu có tác

dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều protein dung hợp. Các ví dụ không làm giới hạn của các protein dung hợp gen RET được mô tả trong Bảng 1. Theo một số phương án, protein dung hợp là KIF5B-RET. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được mô tả trong Bảng 2. Theo một số phương án, sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được chọn từ nhóm bao gồm M918T, M918V, C634W, V804L, và V804M. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến kháng lại chất ức chế RET được mô tả trong các Bảng 3 và 4. Theo một số phương án, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET là V804M. Theo một số phương án, bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là khối u dương tính với một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận.

Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân có khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này

(ví dụ, khối u có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET). Theo một số phương án, hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân cần được điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây. Theo một số phương án, bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là bệnh ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là khối u dương tính với một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân bao gồm bước cho bệnh nhân, có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân này có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân này có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Một số phương án của các phương pháp và việc sử dụng này có thể còn bao gồm: bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và ghi lại thông tin trong hồ sơ lâm sàng của bệnh nhân (ví dụ, phương tiện có thể đọc được trên máy tính) rằng bệnh nhân này đã được xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET

kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ đối tượng này để xác định xem đối tượng có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không. Phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính của các thành phần này là sự chuyển đoạn gen hoặc nhiễm sắc thể dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp RET (ví dụ, protein bất kỳ trong số các protein dung hợp RET được mô tả ở đây). Theo một số phương án, sự dung hợp RET có thể được chọn từ sự dung hợp KIF5B-RET và sự dung hợp CCDC6-RET. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là một hoặc nhiều sự đột biến điểm trong gen RET (ví dụ, đột biến điểm bất kỳ trong số một hoặc nhiều sự đột biến điểm RET được mô tả ở đây). Một hoặc nhiều sự đột biến điểm trong gen RET có thể dẫn đến, ví dụ, sự dịch mã của protein RET có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin sau đây: M918T, M918V, C634W, V804L, và V804M. Theo một số phương án, sự rối loạn trong gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được mô tả ở đây). Một số phương án của các phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế

RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch).

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng thâm nhập vào não và/hoặc hệ thần kinh trung ương (CNS). Các hợp chất này có khả năng vượt qua hàng rào máu não và ức chế RET kinaza ở não và/hoặc các cấu trúc CNS khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng vượt qua hàng rào máu não với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị. Ví dụ, việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET như bệnh ung thư não hoặc bệnh ung thư liên quan đến RET) có thể bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng (ví dụ, sử dụng qua đường miệng) hợp chất này. Theo một số phương án này, các hợp chất được đề xuất ở đây hữu ích để điều trị khối u não nguyên phát hoặc khối u não di căn. Ví dụ, các hợp chất có thể được sử dụng trong việc điều trị một hoặc nhiều u thần kinh đệm như u nguyên bào xốp (còn được gọi là u nguyên bào xốp da dạng), u tế bào hình sao, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào màng ống nội tủy, và u thần kinh đệm hỗn hợp, u màng não, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm hạch, u bao sợi thần kinh (u bao Schwann), và u sọ-hầu (ví dụ, xem các khối u được liệt kê trong tài liệu: Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)). Theo một số phương án, khối u não là khối u não nguyên phát. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng chất trị bệnh ung thư khác, ví dụ, chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất không là hợp chất có công thức chung I) hoặc chất ức chế multi-kinaza. Theo một số phương án, khối u não là khối u não di căn. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng chất trị bệnh ung thư khác, ví dụ, chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất không là hợp chất có công thức chung I) hoặc chất ức chế multi-kinaza.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp (ví dụ, các phương pháp *in vitro*) để chọn lọc chế độ điều trị cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Một số phương án còn bao gồm bước cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng chế độ điều trị chọn lọc. Ví dụ, chế độ điều trị chọn lọc có thể bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Một số phương án có thể còn bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET

kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và xác định và chẩn đoán bệnh nhân đã xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET thông qua việc sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến RET là bệnh ung thư được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không (ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET), và xác định và chẩn đoán bệnh nhân đã xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Một số phương án còn bao gồm bước sử dụng chế độ điều trị chọn lọc cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Ví dụ, chế độ điều trị chọn lọc có thể bao gồm việc cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một

số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc bệnh nhân để điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, và chọn lọc bệnh nhân để điều trị bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, bước xác định và chẩn đoán bệnh nhân là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET có thể bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và xác định và chẩn đoán bệnh nhân đã xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, phương pháp chọn lọc chế độ điều trị có thể được sử dụng làm một phần của nghiên cứu lâm sàng bao gồm bước sử dụng các chế độ điều trị khác nhau của bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến RET là bệnh ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, thử nghiệm được sử dụng để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, hoặc RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, bằng cách sử dụng mẫu lấy từ bệnh nhân có thể bao gồm, ví dụ, phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, kính hiển vi huỳnh quang, phương pháp phân tích phá vỡ FISH, phương pháp thấm tách Southern, phương pháp thấm tách Western, phương pháp phân tích phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh

quang (FACS), phương pháp thấm tách Northern, và phương pháp khuếch đại trên cơ sở phản ứng PCR (ví dụ, phản ứng RT-PCR và phản ứng RT-PCR định lượng trong thời gian thực). Như đã được biết rõ trong lĩnh vực này, các thử nghiệm thường được thực hiện, ví dụ, với ít nhất một đoạn dò axit nucleic được đánh dấu hoặc ít nhất một kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó được đánh dấu. Các thử nghiệm có thể sử dụng các phương pháp phát hiện khác đã biết trong lĩnh vực này để phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (ví dụ, xem các tài liệu viện dẫn được nêu ở đây). Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, mẫu là mẫu sinh học hoặc mẫu sinh thiết (ví dụ, mẫu sinh thiết được gắn trong parafin) lấy từ bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh nhân là bệnh nhân bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, bệnh nhân có một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư liên quan đến RET, và/hoặc bệnh nhân có nguy cơ gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư liên quan đến RET)

Trong lĩnh vực ung thư học trong y tế, thường tiến hành sử dụng kết hợp các dạng điều trị khác nhau để điều trị cho mỗi bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Trong lĩnh vực ung thư học trong y tế, (các) thành phần khác của dạng điều trị hoặc liệu pháp kết hợp này, ngoài các chế phẩm được đề xuất ở đây có thể là, ví dụ, phẫu thuật, liệu pháp xạ trị, và các chất hóa trị liệu, như các chất ức chế kinaza, các chất ức chế sự tải nạp tín hiệu và/hoặc các kháng thể đơn dòng. Do đó, các hợp chất có công thức I cũng có thể hữu ích làm chất bổ trợ cho việc điều trị bệnh ung thư, nghĩa là chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung, ví dụ, chất hóa trị liệu hoạt động theo cơ chế tác dụng giống hoặc khác nhau.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, hợp chất có công thức I (hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó) được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều liệu pháp hoặc chất điều trị (ví dụ, chất hóa trị liệu) bổ sung.

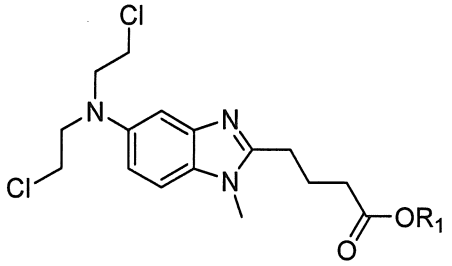
Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị bổ sung bao gồm: các chất điều trị hướng đích RET khác (nghĩa là chất ức chế RET kinaza thứ nhất hoặc thứ hai), các

chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza, chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu, chất ức chế sự kiểm soát, chất điều biến con đường gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, obataclax); chất hóa trị liệu gây độc tế bào, các liệu pháp hướng đích là sự tạo mạch, các chất hướng đích là sự miễn dịch, bao gồm cả liệu pháp miễn dịch, và liệu pháp xạ trị.

Theo một số phương án, chất điều trị hướng đích RET khác là chất ức chế multi-kinaza có hoạt tính ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế là chất điều trị hướng đích RET khác có tính chọn lọc đối với RET kinaza. Các chất ức chế RET kinaza làm ví dụ có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với RET kinaza nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, nhỏ hơn khoảng 50nM, nhỏ hơn khoảng 25nM, nhỏ hơn khoảng 10nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1nM như được xác định trong thử nghiệm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các chất ức chế RET kinaza có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với RET kinaza là nhỏ hơn khoảng 25nM, nhỏ hơn khoảng 10nM, nhỏ hơn khoảng 5nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1nM như được xác định trong thử nghiệm như được đề xuất ở đây.

Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị hướng đích RET bao gồm alectinib, apatinib, cabozantinib (XL-184), dovitinib, lenvatinib, motesanib, nintedanib, ponatinib, regorafenib, sitravatinib (MGCD516), sunitinib, sorafenib, vatalanib, vandetanib, AUY-922 (5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-N-etyl-4-[4-(morpholinometyl)phenyl]isoxazol-3-carboxamit), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, GSK3179106, NVP-AST487 (1-[4-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-3-(triflometyl)phenyl]-3-[4-[6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]ure), PZ-1, RPI-1 (1,3-dihydro-5,6-dimetoxy-3-[(4-hydroxyphenyl)metylen]-H-indol-2-on), RXDX-105 (1-(3-((6,7-dimetoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure), SPP86 (1-Isopropyl-3-(phenyletynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin), và TG101209 (N-(1,1-dimetyletyl)-3-[[5-metyl-2-[[4-(4-metyl-1-piperazinyl)phenyl]amino]-4-pyrimidinyl]amino]-benzensulfonamit).

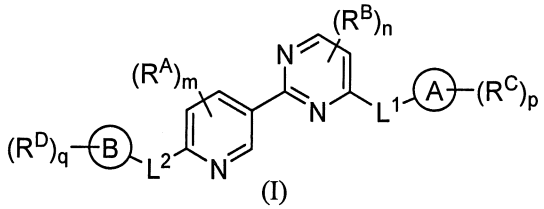
Các ví dụ bổ sung của các chất ức chế RET kinaza khác bao gồm các chất được mô tả trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.150.517 và 9.149.464, và Công bố đơn quốc tế số WO 2014075035, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo. Ví dụ, theo một số phương án, chất ức chế RET khác là hợp chất có công thức I:



I

trong đó R_1 là C_6-C_{24}alkyl hoặc polyetylen glycol; hoặc dạng muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất ức chế RET khác là este dodexyl của axit 4-{5-[bis-(cloetyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl}butyric.

Các ví dụ khác của các chất ức chế RET kinaza khác bao gồm các chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2016127074, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo. Ví dụ, theo một số phương án, chất ức chế RET khác là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:



(I)

trong đó mỗi vòng A và B độc lập được chọn từ aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm L^1 và L^2 độc lập được chọn từ liên kết, -(C1-C6 alkylen)-, -(C2-C6alkenylen)-, -(C2-C6 alkynylen)-, -(C1-C6 haloalkylen)-, -(C1-C6 heteroalkylen)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -$S(O)_2$-, -$N(R^1)$-, -O-(C1-C6 alkylen)-, -(C1-C6 alkylen)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)$N(R^1)$-, -(C1-C6 alkylen)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(C1-C6 alkylen)-, -$N(R^1)$-C(O)-(C1-C6 alkylen)-, -(C1-C6 alkylen)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(C1-C6 alkylen)-, -(C1-C6 alkylen)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-(C1-C6 alkylen)-, và-$S(O)_2$-$N(R^1)$-(C1-C6 alkylen)-; trong đó mỗi nhóm alkylen, alkenylen, alkynylen, haloalkylen, và heteroalkylen độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R';

mỗi nhóm R^A và R^B độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 heteroalkyl, và -$N(R^1)(R^1)$; trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, và hydroxyalkyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của Ra;

mỗi nhóm R^C và R^D độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6

alkynyl, C1-C6 alkoxy, halo, C1-C6 heteroalkyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, C1-C6 hydroxyalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, nitro, xyano, $-C(O)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, -(C1-C6 alkylen)-$C(O)R^1$, $-SR^1$,$-S(O)_2R^1$, $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, -(C1-C6 alkylen)-$S(O)_2R^1$, -(C1-C6 alkylen)-$S(O)_2-N(R^1)(R^1)$, $-N(R^1)(R^1)$ $-C(O)-N(R^1)(R^1)-N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)-C(O)OR^1$, -(C1-C6 alkylen)-$N(R^1)-C(O)R^1$, $-N(R^1)S(O)_2R^1$, và $-P(O)(R^1)(R^1)$; trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, heteroalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, aralkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^a; hoặc 2 nhóm R^C hoặc 2 nhóm R^D cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^a;

mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, halo, thiol, C1-C6 alkyl, C1-C6 thioalkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, thioalkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của nhóm R^b, hoặc 2 nhóm R^1 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^b;

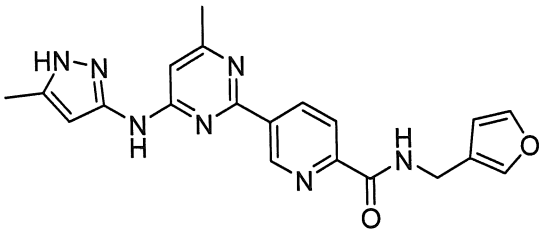
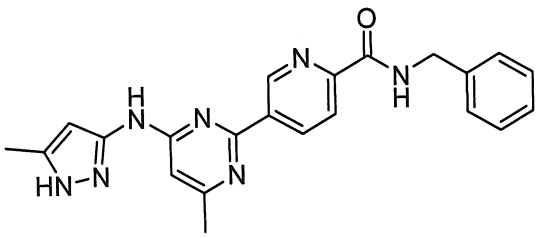
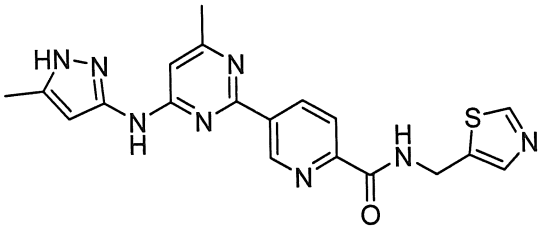
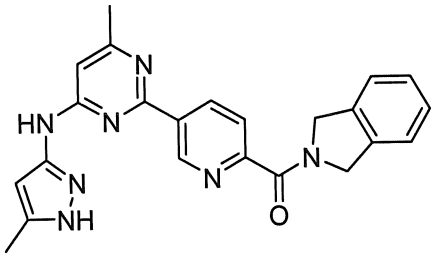
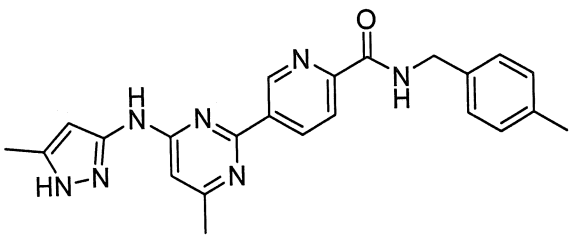
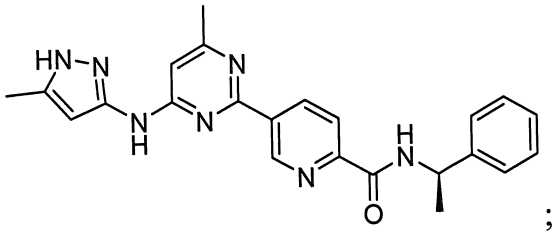
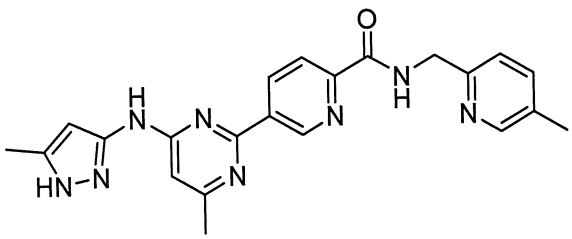
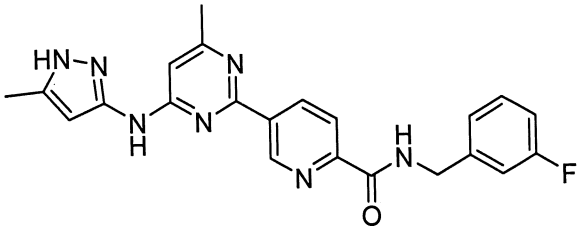
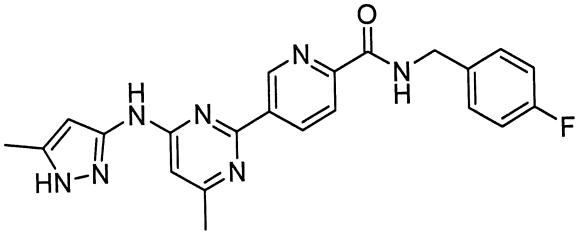
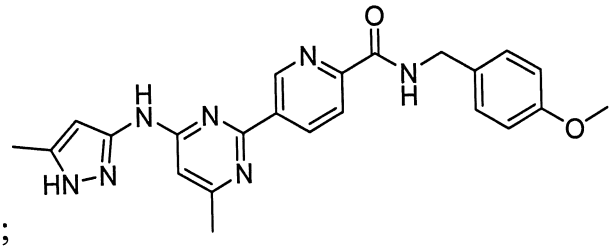
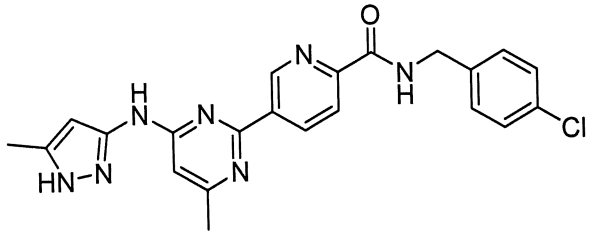
mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là C1-C6 alkyl, halo, hydroxyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 heteroalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc xyano, trong đó mỗi nhóm alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, xycloalkyl và heteroxyclyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R';

mỗi nhóm R' là C1-C6 alkyl, C1-C6 heteroalkyl, halo, hydroxyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, xycloalkyl hoặc xyano; hoặc 2 nhóm R', cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

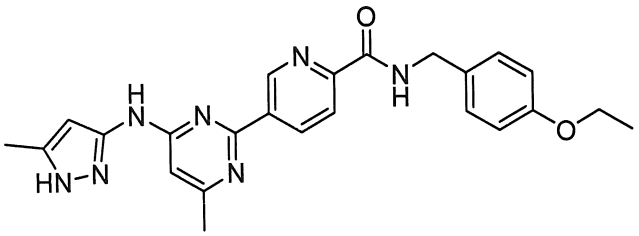
m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

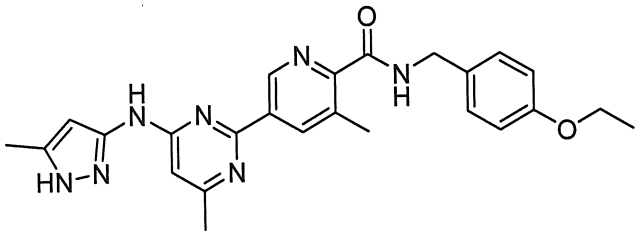
n bằng 0, 1, hoặc 2; và

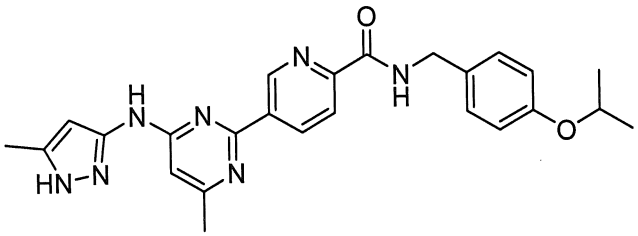
mỗi p và q độc lập bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Ví dụ, chất ức chế RET có thể được chọn từ nhóm bao gồm:

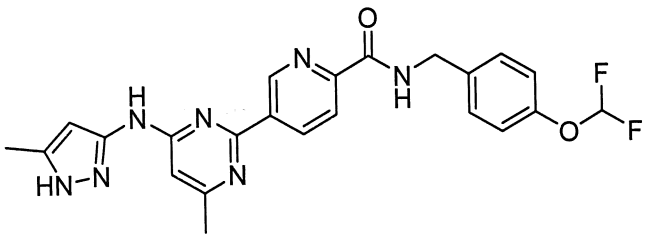

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

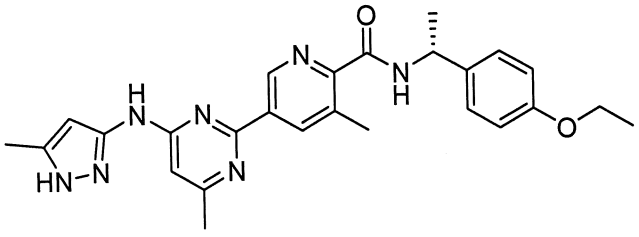
;

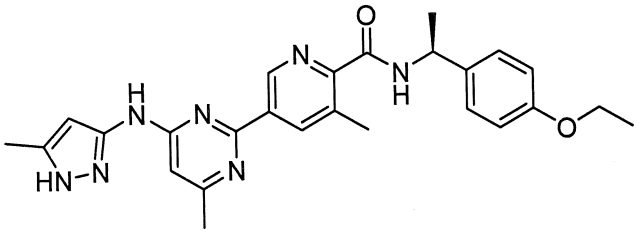

;

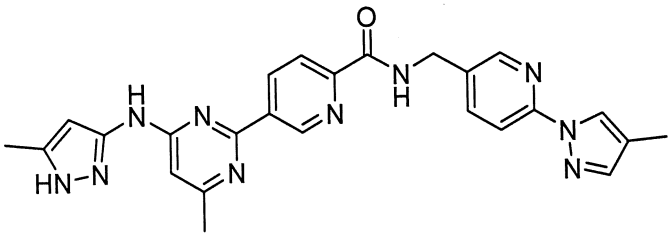

;

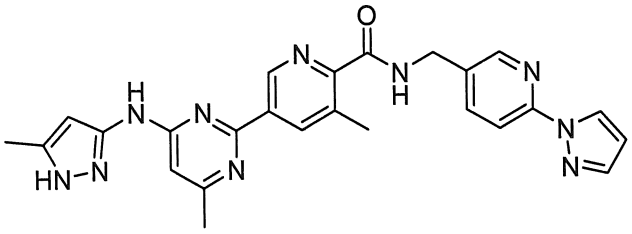

;

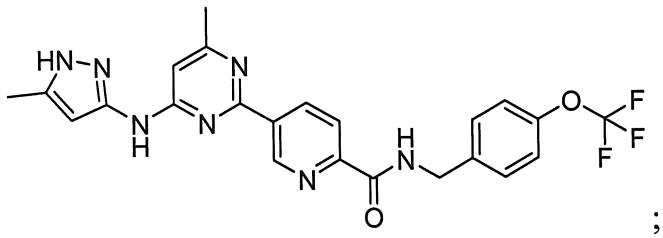

;

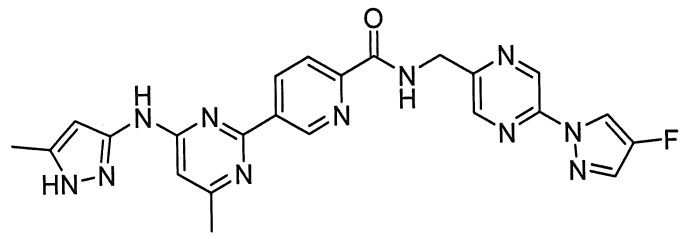

;

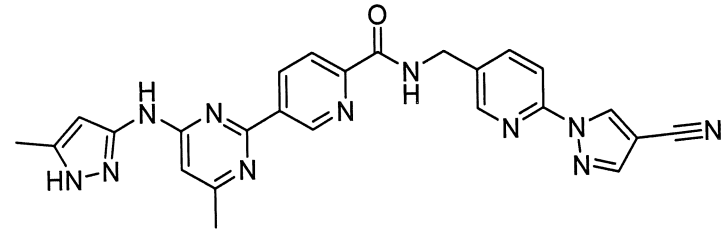

;

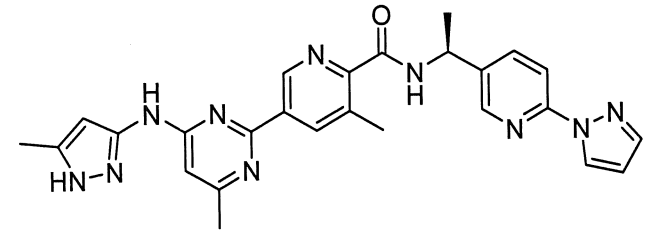

;

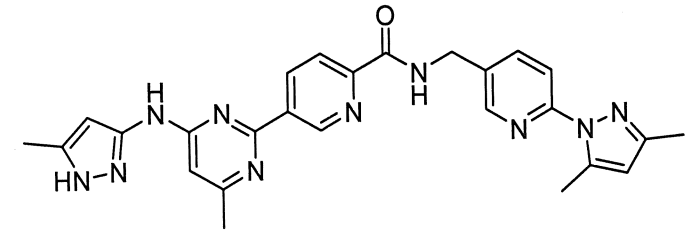

;

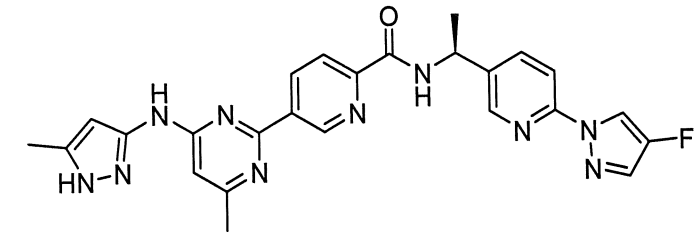

;

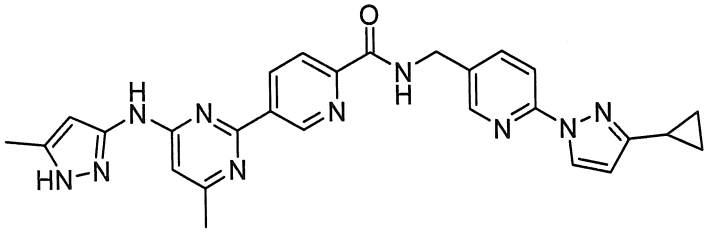

;

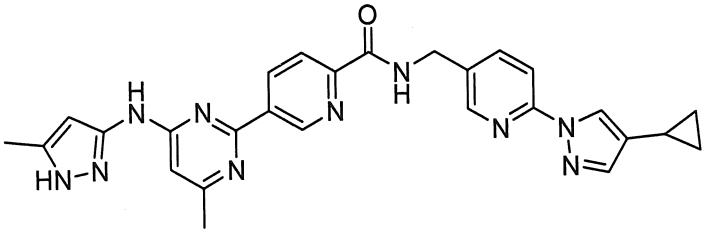

;

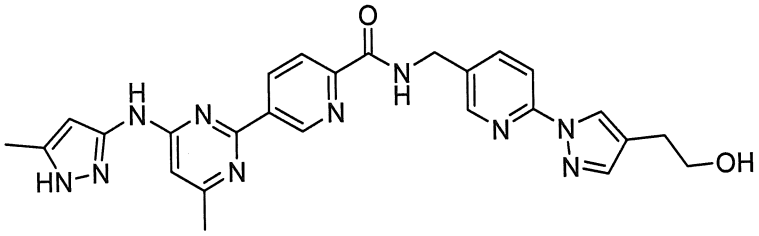

;

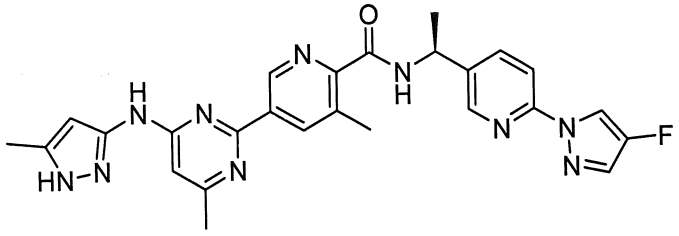

;

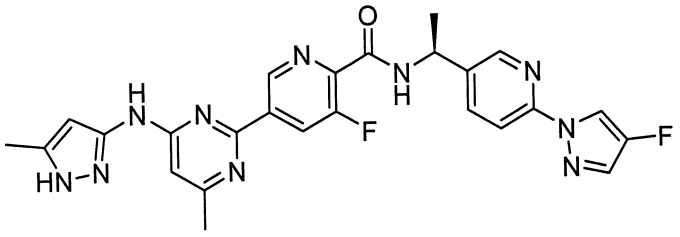

;

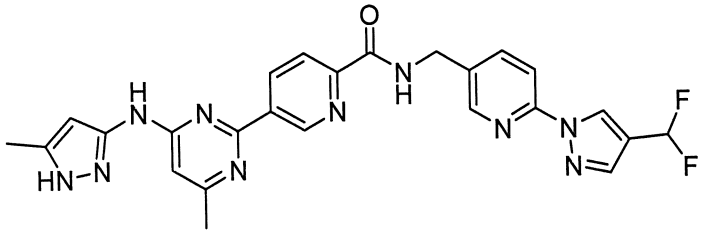

;

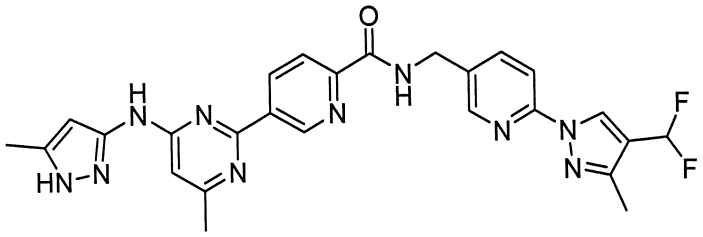

;

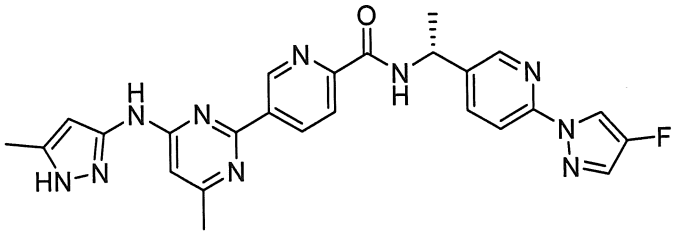

;


;

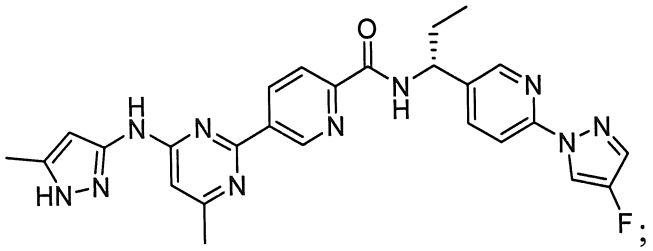

;


;

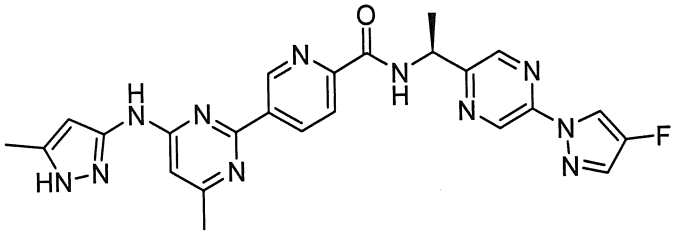

;



;

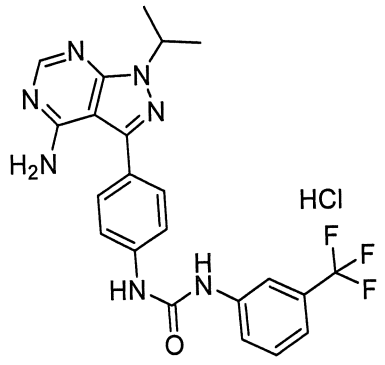


; và



, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế RET được chọn từ nhóm bao gồm: ABT-348 (N-[4-[4-Amino-7-[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-c]pyridin-3-yl]phenyl]-N'-(3-flophenyl)ure); AD-57, có cấu trúc:



; AD-80 (1-(4-(4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)phenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)-5-(thiophen-2-yl)nicotinamit); Amuvatinib (MP470) (N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)-4-(benzofuro[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-carbothioamit); BPR1J373 (dẫn xuất của 5-phenylthhiazol-2-ylamin-pyriminit); CLM3; doramapimod (BIRB-796) (1-(3-(tert-butyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazol-5-yl)-3-(4-(2-morpholinoetoxy)naphtalen-1-yl)ure); DS-5010; famitinib (5-[2-(dietylamino)etyl]-2-[(Z)-(5-flo-2-oxo-1H-indol-3-yliden)metyl]-3-metyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on); fedratinib (SAR 302503, TG101348) (N-(tert-butyl)-3-((5-metyl-2-

((4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)benzensulfonamit); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)vinyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metylbenzamit); NVP-BBT594 (5-((6-axetamidopyrimidin-4-yl)oxy)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)indolin-1-carboxamit); PP2 (4-amino-5-(4-clophenyl)-7-(dimetyletyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin); PP242 (2-(4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-5-ol); quizartinib (AC220) (1-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-3-(4-(7-(2-morpholinoetoxy)benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazol-2-yl)phenyl)ure); semaxanib (SU5416, chất ức chế kinaza III VEGFR2) ((Z)-3-((3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)metylen)indolin-2-on); SU4984 (3-[4-(1-formylpiperazin-4-yl)benzylidenyl]-2-indolinon); Withaferin A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-Dihydroxy-5,6:22,26-diepoxyergosta-2,24-dien-1,26-dion); XL-999 ((Z)-5-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-((3-flophenyl)(5-metyl-1H-imidazol-2-yl)metylen)indolin-2-on); XMD15-44 (N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(pyridin-3-yletynyl)benzamit); Y078-DM1 (thể liên hợp kháng thể-dược chất gồm kháng thể RET (Y078) được liên kết với dẫn xuất của chất gây độc tế bào maytansin); và Y078-DM1 (thể liên hợp kháng thể-dược chất gồm kháng thể RET (Y078) được liên kết với dẫn xuất của chất gây độc tế bào maytansin). Các ví dụ khác về chất ức chế RET bao gồm: N-(2-flo-5-triflometylphenyl)-N'-{4'-[(2"-benzamido)pyridin-4"-ylamino]phenyl}ure; 1-isopropyl-3-(phenyletynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin; 3-((6,7-dimetoxyquinazolin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylphenol; N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-2-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phenyl)axetamit; N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-2-(3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)phenyl)axetamit; 2-amino-6-{[2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]sulfanyl}-4-(3-thienyl)pyridin-3,5-dicarbonitril; và 3-arylureidobenzyliden-indolin-2-on.

Các chất điều trị khác nữa bao gồm các chất ức chế RET như các chất được mô tả, ví dụ, trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 7.504.509; 8.299.057; 8.399.442; 8.067.434; 8.937.071; 9.006.256; và 9.035.063; các Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; các Công bố đơn quốc tế số WO 2016/037578; WO 2016/038519; WO 2016/038552; WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO

2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; WO 2005/062795; và WO 2005/044835; và tài liệu *J. Med.Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza (ví dụ, Trk) bao gồm afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, sunitinib, trastuzumab, l-((3S,4R)-4-(3-flophenyl)-l-(2-metoxyetyl)pyrolidin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(2- metylpyrimidin-5-yl)-l -phenyl- lH-pyrazol-5-yl)urea, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, và TSR-011. Các chất điều trị hướng đích Trk bổ sung bao gồm các chất được mô tả trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.450.322; 8.513.263; 8.933.084; 8.791.123; 8.946.226; 8.450.322; 8.299.057; và 8.912.194; các Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; và 2015/0306086; các Công bố đơn quốc tế số WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; và WO 2013/074518, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Ví dụ khác về các chất ức chế Trk có thể được tìm thấy trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.637.516, Công bố đơn quốc tế số WO 2012/034091, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.102.671, Công bố đơn quốc tế số WO 2012/116217, Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2010/0297115, Công bố đơn quốc tế số WO 2009/053442, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.642.035, Công bố đơn quốc tế số WO 2009092049, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.691.221, Công bố đơn quốc tế số WO2006131952, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng. Các chất ức chế Trk làm ví dụ bao gồm GNF-

4256, được mô tả trong tài liệu *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015; và GNF-5837 (N-[3-[[2,3-dihydro-2-oxo-3-(1H-pyrol-2-ylmetylen)-1H-indol-6-yl]amino]-4-metylphenyl]-N′-[2-flo-5-(triflometyl)phenyl]-ure), được mô tả trong tài liệu *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Các ví dụ bổ sung về chất ức chế Trk bao gồm các chất được bộc lộ trong Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2010/0152219, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.114.989, và Công bố đơn quốc tế số WO 2006/123113, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng. Các chất ức chế Trk làm ví dụ bao gồm AZ623, được mô tả trong tài liệu *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, được mô tả trong *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64, được mô tả trong tài liệu *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-clo-N2-(1-(5-flopyridin-2-yl)etyl)-N4-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin), được mô tả trong tài liệu *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; và AZD7451; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Chất ức chế Trk có thể bao gồm các chất được mô tả trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 7.615.383; 7.384.632; 6.153.189; 6.027.927; 6.025.166; 5.910.574; 5.877.016; và 5.844.092, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Các ví dụ khác về chất ức chế Trk bao gồm CEP-751, được mô tả trong tài liệu *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, được mô tả trong tài liệu *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2012/034095; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.673.347 và Công bố đơn quốc tế số WO 2007/022999; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.338.417; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2016/027754; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.242.977; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2016/0000783; sunitinib (N-(2-dietylaminoetyl)-5-[(Z)-(5-flo-2-oxo-1H-indol-3-yliden)metyl]-2,4-dimetyl-1H-pyrol-3-carboxamit), như được mô tả trong tài liệu *PLoS One* 9:e95628, 2014; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2011/133637; các hợp chất được mô tả

trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.637.256; các hợp chất được mô tả trong tài liệu *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; các hợp chất được mô tả trong tài liệu *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; các hợp chất imidazopyridazin được thế (R)-2-phenylpyrolidin, ví dụ, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-flophenyl)pyrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)piperidin-4-ol như được mô tả trong tài liệu ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 và các hợp chất khác, như được mô tả trong tài liệu *PLoS One* 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-hydroxy-10-(metoxycacbonyl)-9-metyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrolo[3,4-i][1,6]benzodiazoxin-1-on), như được mô tả trong tài liệu *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-aminopyrazolylpyrimidin, ví dụ, AZ-23 (((S)-5-clo-N2-(1-(5-flopyridin-2-yl)etyl)-N4-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin)), như được mô tả trong tài liệu *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), như được mô tả trong tài liệu *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-tetrahydro-13-metyl-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c]carbazol-12-propannitril), như được mô tả trong tài liệu *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metylindol-3-yl)metyliden]-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on), như được mô tả trong tài liệu *IJAE* 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), được mô tả trong tài liệu *J. Carcinog.* 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxyphenyl]-2-xyano-2-propenthioamit); altiratinib (N-(4-((2-(xyclopropancarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-diflophenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); cabozantinib (N-(4-((6,7-Dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); lestaurtinib ((5S,6S,8R)-6-Hydroxy-6-(hydroxymetyl)-5-metyl-7,8,14,15-tetrahydro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-metanodibenzo[b,h]xycloocta[jkl]xyclopenta[e]-as-indacen-13(6H)-on); dovatinib (4-amino-5-flo-3-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one mono 2-hydroxypropanoat hydrat); sitravatinib (N-(3-flo-4-((2-(5-(((2-metoxyetyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); ONO-5390556; regorafenib (4-[4-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-flophenoxy]-N-metylpyridin-2-carboxamit hydrat); và VSR-902A; tất cả các tài liệu trong số các tài liệu viện dẫn trên đây được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Khả năng của chất ức chế Trk có tác dụng làm chất ức chế TrkA, TrkB, và/hoặc Trk C có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng các thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ A và B trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.513.263, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

Theo một số phương án, chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu bao gồm các chất ức chế con đường Ras-Raf-MEK-ERK (ví dụ, binimetinib, selumetinib, encorafinib, sorafenib, trametinib, và vemurafenib), các chất ức chế con đường PI3K-Akt-mTOR-S6K (ví dụ, everolimus, rapamycin, perifosine, temsirolimus), và các chất ức chế kinaza khác như baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetin, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-dihydro-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1Hpyrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-yl]-xyclohexanaxetamit), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, và TG101209 (N-tert-butyl-3-(5-metyl-2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4- ylamino)benzensulfonamit).

Các ví dụ không làm giới hạn về chất ức chế sự kiểm soát bao gồm ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, và pembrolizumab.

Theo một số phương án, chất hóa trị liệu gây độc tế bào được chọn từ arsen trioxit, bleomycin, cabazitaxel, capecitabine, carboplatin, cisplatin, xyclophosphamit, cytarabine, dacarbazine, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, etoposide, flouraxil, gemcitabine, irinotecan, lomustine, methotrexate, mitomycin C, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, temozolomide, và vincristine.

Các ví dụ không làm giới hạn về các liệu pháp hướng đích là sự tạo mạch bao gồm aflibercept và bevacizumab.

Thuật ngữ "liệu pháp miễn dịch" để chỉ tác nhân điều biến hệ miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch có thể làm gia tăng mức độ biểu hiện và/hoặc hoạt tính của chất điều hòa hệ miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch có thể làm giảm sự biểu hiện và/hoặc hoạt tính của chất điều hòa hệ miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch có thể huy động và/hoặc làm gia tăng hoạt tính của

tế bào miễn dịch.

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp miễn dịch tế bào (ví dụ, liệu pháp tế bào T thích ứng, liệu pháp tế bào đuôi gai, liệu pháp tế bào giết tự nhiên). Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch tế bào là sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch tế bào bao gồm các tế bào biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (chimeric antigen receptor: CAR). Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch tế bào là liệu pháp tế bào T-CAR. Theo một số phương án, liệu pháp tế bào T-CAR là tisagenlecleucel (Kymriah™).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể liên hợp). Theo một số phương án, liệu pháp kháng thể là bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumuab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbitux®), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutiximab (Unituxin®), obinutuzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675,206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab hoặc amatuximab.

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là thể liên hợp kháng thể-dược chất. Theo một số phương án, thể liên hợp kháng thể-dược chất là gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicin (Besponsa®), brentuximab vedotin (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansine (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansine (IMGN853) hoặc anetumab ravtansine

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch bao gồm blinatumomab (AMG103; Blincyto®) hoặc midostaurin (Rydapt).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch bao gồm độc tố. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là denileukin diftitox (Ontak®).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp xytokin. Theo một số phương án, liệu pháp xytokin là liệu pháp intơlơkin 2 (interleukin 2: IL-2), liệu pháp interferon alpha (interferon alpha: IFNα), liệu pháp yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt (granulocyte colony stimulating factor: G-CSF), liệu pháp intơlơkin 12 (interleukin 12: IL-12), liệu pháp intơlơkin 15 (interleukin 15: IL-15), liệu pháp intơlơkin 7 (interleukin 7: IL-7) hoặc liệu pháp erythropoietin-alpha (erythropoietin-alpha: EPO). Theo một số phương án, liệu pháp IL-2 là aldesleukin (Proleukin®). Theo một số phương án, liệu pháp IFNα là IntronA® (Roferon-A®). Theo một số phương án, liệu pháp G-CSF là filgrastim (Neupogen®).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là chất ức chế kiểm soát miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế kiểm soát miễn dịch. Theo một số phương án, chất ức chế kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1. Theo một số phương án, chất ức chế CTLA-4 là ipilimumab (Yervoy®) hoặc tremelimumab (CP-675,206). Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là pembrolizumab (Keytruda®) hoặc nivolumab (Opdivo®). Theo một số phương án, chất ức chế PD-L1 là atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) hoặc durvalumab (Imfinzi™).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp miễn dịch trên cơ sở ARN thông tin. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch trên cơ sở ARN thông tin là CV9104 (ví dụ, xem tài liệu: Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; và Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp bacillus Calmette-Guerin (bacillus Calmette-Guerin: BCG).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp virut hủy u. Theo một số phương án, liệu pháp virut hủy u là talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là vacxin phòng bệnh ung thư. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin papillomavirut ở người (human papillomavirus: HPV). Theo một số phương án, vacxin HPV là Gardasil®, Gardasil9® hoặc Cervarix®. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin virut viêm gan B (hepatitis B virus: HBV). Theo một số phương án, vacxin HBV là Engerix-B®, Recombivax HB® hoặc GI-13020 (Tarmogen®). Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là Twinrix® hoặc Pediarix®. Theo một số

phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac, hoặc viagenpumatucel-L (HS-110).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là vacxin peptit. Theo một số phương án, vacxin peptit là nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901, hoặc SurVaxM (SVN53-67). Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin kháng nguyên tân tạo của cá nhân sinh miễn dịch (ví dụ, xem tài liệu: Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là RGSH4K, hoặc NEO-PV-01. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin trên cơ sở ADN. Theo một số phương án, vacxin trên cơ sở ADN là vacxin mammaglobin-A ADN (ví dụ, xem tài liệu: Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

Theo một số phương án, các chất hướng đích là sự miễn dịch được chọn từ aldesleukin, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisone, và sipuleucel-T.

Các ví dụ không làm giới hạn của liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp iot phóng xạ, liệu pháp xạ trị chùm tia ngoài, và liệu pháp radi 223.

Các chất ức chế kinaza bổ sung bao gồm các chất được mô tả trong, ví dụ, các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 7.514.446; 7.863.289; 8.026.247; 8.501.756; 8.552.002; 8.815.901; 8.912.204; 9.260.437; 9.273.051; Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0018336; các Công bố đơn quốc tế số WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; và WO 2016/075224, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham

khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Các ví dụ khác về các chất ức chế kinaza bao gồm các chất được mô tả trong, ví dụ, các Công bố đơn quốc tế số WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; và WO 2014/011900, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng chế phẩm dược dùng để điều trị bệnh ung thư, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh ung thư, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung này cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung bao gồm liệu pháp hoặc chất điều trị bất kỳ trong số các liệu pháp hoặc chất điều trị đã nêu trên đây là các tiêu chuẩn chăm sóc bệnh ung thư trong đó bệnh ung thư này có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này.

Các chất điều trị bổ sung này có thể được sử dụng với một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó, dưới dạng một phần của các dạng liều dùng riêng biệt hoặc giống nhau, qua các đường sử dụng giống nhau hoặc khác nhau, và/hoặc theo liệu trình sử dụng giống nhau hoặc khác nhau theo thực hành dược chuẩn đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây (i) chế phẩm dược dùng để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất bất kỳ trong số các chất điều trị bổ sung làm ví dụ được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này), và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh ung thư, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc

muối hoặc solvat dược dụng của nó và của chất điều trị bổ sung cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư; (ii) dược phẩm chứa chế phẩm này; (iii) sử dụng chế phẩm này để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư; và (iv) bao gói hoặc sản phẩm thương mại chứa chế phẩm này dưới dạng sản phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt; và phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị. Theo một phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET. Ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chế phẩm dược" để chỉ liệu pháp dược thu được từ việc trộn lẫn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần có hoạt tính và bao gồm cả sự kết hợp được cố định và không được cố định của các thành phần có hoạt tính. Thuật ngữ "sự kết hợp được cố định" có nghĩa là cả hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hóa trị liệu), được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng một chế phẩm hoặc liều dùng. Thuật ngữ "sự kết hợp không được cố định" có nghĩa là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hóa trị liệu) được bào chế dưới dạng các chế phẩm hoặc liều dùng riêng rẽ sao cho chúng có thể được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị đồng thời, đồng thời hoặc lần lượt với các giới hạn thời gian can thiệp thay đổi, trong đó việc sử dụng này cung cấp nồng độ hữu hiệu của hai hoặc nhiều hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Các thuật ngữ này cũng áp dụng cho các liệu pháp kết hợp, ví dụ, sử dụng ba hoặc nhiều thành phần có hoạt tính.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng chế phẩm dược dùng để điều trị bệnh ung thư, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh ung thư, trong đó lượng hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung này cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án,hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung này được sử dụng đồng thời dưới dạng các liều dùng riêng biệt. Theo một phương án,hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị

bổ sung được sử dụng dưới dạng các liều dùng riêng biệt lần lượt theo thứ tự bất kỳ, với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị cùng nhau, ví dụ, theo các liều dùng hàng ngày hoặc không liên tục. Theo một phương án,hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung được sử dụng đồng thời dưới dạng liều dùng kết hợp. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET. Ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do RET làm trung gian gây ra ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn do RET làm trung gian gây ra là sự rối loạn gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Ví dụ, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Bệnh hoặc rối loạn do RET làm trung gian gây ra có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bất kỳ có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của RET, bao gồm cả sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức độ hoạt tính bất thường. Theo một phương án, bệnh này là bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET). Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh bất kỳ trong số các bệnh ung thư hoặc bệnh ung thư liên quan đến RET được mô tả ở đây.

Mặc dù cơ sở di truyền của sự tạo khối u có thể thay đổi giữa các loại bệnh ung thư khác nhau, các cơ chế phân tử và tế bào cần thiết cho sự di căn dường như tương tự đối với tất cả các loại khối u dạng rắn. Trong một thác di căn, tế bào ung thư bị mất các đáp ứng ức chế sinh trưởng, bị thay đổi về sự dính bám và sản sinh ra các enzym có thể làm thoái biến các thành phần của khuôn gian bào. Điều này dẫn đến việc các tế bào khối u tách ra khỏi khối u ban đầu, thâm nhiễm vào quá trình tuần hoàn thông qua hệ mạch mới được tạo thành, sự di trú và tràn dịch của các tế bào khối u ở các vị trí ở xa có lợi mà ở đó chúng có thể tạo thành cụm tế bào. Nhiều gen đã được xác định là gen khởi đầu hoặc gen ngăn chặn sự di căn. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức của yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ tế bào thần kinh đệm (glial cell-derived

neurotrophic factor: GDNF) và thụ thể RET tyrosin kinaza của nó có tương quan với sự tăng sinh và sự di căn của bệnh ung thư. Ví dụ, xem tài liệu: Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây các phương pháp để ức chế, phòng ngừa, hỗ trợ phòng ngừa, hoặc làm giảm các triệu chứng di căn của bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Các phương pháp này có thể được sử dụng trong việc điều trị một hoặc nhiều bệnh ung thư được mô tả ở đây. Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2013/0029925; Công bố đơn quốc tế số WO 2014/083567; và Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.568.998. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung hoặc chất điều trị khác, bao gồm cả chất hóa trị liệu, như chất ức chế kinaza. Ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ nhất hoặc thứ hai.

Thuật ngữ "sự di căn" là thuật ngữ đã biết trong lĩnh vực này và có nghĩa là sự tạo ra khối u khác (ví dụ, khối u dạng rắn) ở vị trí cách xa với khối u nguyên phát ở đối tượng hoặc bệnh nhân, trong đó khối u này bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn hoặc sự di căn thêm ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, phương pháp này bao gồm các bước: chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán bệnh nhân là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, và cho bệnh nhân đã chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn hoặc sự di căn thêm ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET bao gồm bước cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc dung môi dược dụng của nó. Mức độ giảm nguy cơ phát triển sự di căn hoặc di căn thêm ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET có thể được so sánh với nguy cơ phát triển sự di căn hoặc di căn thêm ở bệnh nhân trước khi điều trị, hoặc so với bệnh nhân hoặc nhóm bệnh nhân mắc bệnh ung thư tương tự hoặc

cùng bệnh ung thư liên quan đến RET không được điều trị hoặc được điều trị bằng phương pháp khác. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến RET là bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Cụm từ "nguy cơ phát triển sự di căn" có nghĩa là nguy cơ mà đối tượng hoặc bệnh nhân có khối u nguyên phát sẽ phát triển khối u khác (ví dụ, khối u dạng rắn) ở vị trí cách xa với khối u nguyên phát ở đối tượng hoặc bệnh nhân trong một khoảng thời gian xác định, trong đó khối u khác bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát. Các phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn ở đối tượng hoặc bệnh nhân mắc bệnh ung thư được mô tả ở đây.

Cụm từ "nguy cơ phát triển sự di căn thêm" có nghĩa là nguy cơ mà đối tượng hoặc bệnh nhân có khối u nguyên phát và một hoặc nhiều khối u khác ở vị trí cách xa khối u nguyên phát (trong đó một hoặc nhiều khối u khác bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát) sẽ phát triển một hoặc nhiều khối u khác cách xa khối u nguyên phát, trong đó các khối u khác bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát. Các phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn thêm được mô tả ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "chất ức chế RET kinaza thứ nhất" hoặc "chất ức chế RET thứ nhất" là chất ức chế RET kinaza như được xác định ở đây, nhưng không bao gồm các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó như được xác định ở đây. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "chất ức chế RET kinaza thứ hai" hoặc "chất ức chế RET thứ hai" là chất ức chế RET kinaza như được xác định ở đây, nhưng không bao gồm các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó như được xác định ở đây. Khi cả chất ức chế RET thứ nhất và thứ hai có mặt trong phương pháp được đề xuất ở đây, chất ức chế RET kinaza thứ nhất và thứ hai là khác nhau.

Theo một số phương án, sự có mặt của một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET trong khối u làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Các phương pháp hữu ích khi sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất được mô tả dưới đây. Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và cho đối tượng

đã xác định này sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của

thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện một hoặc nhiều protein dung hợp nêu trong Bảng 1 và/hoặc một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza nêu trong Bảng 2 trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế

RET nêu trong Bảng 3 hoặc 4 hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện protein dung hợp KIF5B-RET trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có sự đột biến V804M kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii)

Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến

160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện một hoặc nhiều protein dung hợp nêu trong Bảng 1 và/hoặc một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza nêu trong Bảng 2 trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ

461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET nêu trong Bảng 3 hoặc 4 hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện protein dung hợp KIF5B-RET trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có sự đột biến V804M kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib,

sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii)

Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện một hoặc nhiều protein dung hợp nêu trong Bảng 1 và/hoặc một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza nêu trong Bảng 2 trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET nêu trong Bảng 3 hoặc 4 hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới

dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864 được sử dụng trong bước (d). Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện protein dung hợp KIF5B-RET trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ từ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 60; iv) Các ví dụ từ 61 đến 80; v) Các ví dụ từ 81 đến 100; vi) Các ví dụ từ 101 đến 120; vii) Các ví dụ từ 121 đến 140; viii) Các ví dụ từ 141 đến 160; ix) Các ví dụ từ 161 đến 180; x) Các ví dụ từ 181 đến 200; xi) Các ví dụ từ 201 đến 220; xii) Các ví dụ từ 221 đến 240; xiii) Các ví dụ từ 241 đến 260; xiv) Các ví dụ từ 261 đến 280; xv) Các ví dụ từ 281 đến 300; xvi) Các ví dụ từ 301 đến 320; xvii) Các ví dụ từ 321 đến 340; xviii) Các ví dụ từ 341 đến 360; xix) Các ví dụ từ 361 đến 380; xx) Các ví dụ từ 381 đến 400; xxi) Các ví dụ từ 401 đến 420; xxii) Các ví dụ từ 421 đến 440; xxiii) Các ví dụ từ 441 đến 460; xxiii) Các ví dụ từ 461 đến 480; xxiv) Các ví dụ từ 481 đến 500; xxv) Các ví dụ từ 501 đến 520; xxvi) Các ví dụ từ 521 đến 540; hoặc xxvii) Các ví dụ từ 541 đến 561; hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có sự đột biến V804M kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864 được sử

dụng trong bước (d).

Sáng chế cũng mô tả ở đây các phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc chế độ điều trị bao gồm sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất ức chế RET thứ nhất này. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: chọn lọc chế độ điều trị bao gồm cho đối tượng, đã được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư để điều trị không bao gồm chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc đối tượng đã được xác định để điều trị bao gồm các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư để điều trị không bao gồm chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: chọn lọc đối tượng đã được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET để điều trị bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) sẽ có đáp ứng dương tính với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương

tính giảm (nghĩa là khả năng có đáp ứng âm tính tăng) với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) sẽ có đáp ứng dương tính với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng không có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính tăng lên với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn so với đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định rằng việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat

dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất này theo bước (a) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a), đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (c), chất ức chế RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất này. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a), đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET

thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất, có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (b) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được cho sử dụng trước đó, đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (b), chất trị bệnh ung thư khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong

bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (b) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất này đã được sử dụng trước đó, đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất này. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (b), chất trị bệnh ung thư khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) chọn lọc hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET

thứ nhất theo bước (a) cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) được chọn lọc cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất này. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (c), chất ức chế RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) được chọn cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví

dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) chọn lọc hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng được chọn cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó) cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (c), chất ức chế RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối

tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng được chọn cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất này. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ phát triển bệnh ung thư của đối tượng có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất bao gồm các bước: xác định xem tế bào trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định đối tượng có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ của đối tượng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất bao gồm bước: xác định đối tượng có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với

chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất ở đối tượng bao gồm các bước: xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, là mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất có thể là đột biến bất kỳ trong số các đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 hoặc 4 (ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E).

Theo một số phương án, sự có mặt của một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET trong khối u làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Các phương pháp hữu ích khi sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được mô tả dưới đây. Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và cho đối tượng đã xác định này sử dụng chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng được

xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn cho đối tượng đã xác định (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: chọn lọc chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai) cho đối tượng đã xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai) bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc đối tượng đã xác định cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai) bao gồm các bước: chọn lọc đối tượng đã xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư

sẽ có đáp ứng dương tính đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính giảm với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư sẽ có đáp ứng dương tính với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn bao gồm các bước: xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính giảm với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm bước: xác định rằng việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) sử dụng một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến

kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) cho đối tượng, có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, sử dụng chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác; hoặc (d) cho đối tượng có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a). Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a), đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) cho đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET sử dụng chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác; hoặc (c) cho đối tượng có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó đã sử dụng trước đó. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a), đối tượng cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc

khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) chọn lọc các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a) cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a) được chọn cho đối tượng, phương pháp này cũng có thể còn bao gồm bước chọn lọc chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều

của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) chọn lọc các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó đã được sử dụng trước đó cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó của bước (a) được chọn cho đối tượng, phương pháp này cũng có thể còn bao gồm bước chọn lọc chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ của đối tượng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó bao gồm các bước: xác định xem tế bào trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định đối tượng nếu đối tượng này có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ của đối tượng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương

pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng này có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó ở đối tượng, bao gồm bước: xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể là sự đột biến bất kỳ trong số các đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 hoặc 4.

Các phương pháp xác định mức độ kháng lại của tế bào ung thư hoặc khối u đối với chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này) có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, mức độ kháng lại của tế bào ung thư với chất ức chế RET có thể được đánh giá bằng cách xác định nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) của chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này) về khả năng sống của tế bào ung thư. Theo các ví dụ khác, mức độ kháng lại của tế bào ung thư đối với chất ức chế RET có thể được đánh giá bằng cách xác định tốc độ sinh trưởng của tế bào ung thư với sự có mặt của chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây). Theo các ví dụ khác, mức độ kháng lại của khối u đối với chất ức chế RET có thể được đánh giá bằng cách xác định khối lượng hoặc kích thước của một hoặc nhiều khối u ở đối tượng theo thời gian trong khi điều trị bằng chất ức

chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây). Theo các ví dụ khác, mức độ kháng lại của tế bào ung thư hoặc khối u đối với chất ức chế RET có thể được đánh giá theo cách gián tiếp bằng cách xác định hoạt tính của RET kinaza bao gồm cả một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET (nghĩa là cùng RET kinaza được biểu hiện trong tế bào ung thư hoặc khối u ở đối tượng). Mức độ kháng lại của tế bào ung thư hoặc khối u có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET đối với một chất ức chế RET so với mức độ kháng lại trong tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, tế bào ung thư hoặc khối u không có cùng sự đột biến kháng lại chất ức chế RET, tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến bất kỳ kháng lại chất ức chế RET, hoặc tế bào ung thư hoặc khối u biểu hiện protein RET kiểu dại). Ví dụ, mức độ kháng lại xác định được của tế bào ung thư hoặc khối u có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể là lớn hơn khoảng 1%, lớn hơn khoảng 2%, lớn hơn khoảng 3%, lớn hơn khoảng 4%, lớn hơn khoảng 5%, lớn hơn khoảng 6%, lớn hơn khoảng 7%, lớn hơn khoảng 8%, lớn hơn khoảng 9%, lớn hơn khoảng 10%, lớn hơn khoảng 11%, lớn hơn khoảng 12%, lớn hơn khoảng 13%, lớn hơn khoảng 14%, lớn hơn khoảng 15%, lớn hơn khoảng 20%, lớn hơn khoảng 25%, lớn hơn khoảng 30%, lớn hơn khoảng 35%, lớn hơn khoảng 40%, lớn hơn khoảng 45%, lớn hơn khoảng 50%, lớn hơn khoảng 60%, lớn hơn khoảng 70%, lớn hơn khoảng 80%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 100%, lớn hơn khoảng 110%, lớn hơn khoảng 120%, lớn hơn khoảng 130%, lớn hơn khoảng 140%, lớn hơn khoảng 150%, lớn hơn khoảng 160%, lớn hơn khoảng 170%, lớn hơn khoảng 180%, lớn hơn khoảng 190%, lớn hơn khoảng 200%, lớn hơn khoảng 210%, lớn hơn khoảng 220%, lớn hơn khoảng 230%, lớn hơn khoảng 240%, lớn hơn khoảng 250%, lớn hơn khoảng 260%, lớn hơn khoảng 270%, lớn hơn khoảng 280%, lớn hơn khoảng 290%, hoặc lớn hơn khoảng 300% so với mức độ kháng lại trong tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, tế bào ung thư hoặc khối u không có cùng sự đột biến kháng lại chất ức chế RET, tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến bất kỳ kháng lại chất ức chế RET, hoặc tế bào ung thư hoặc khối u biểu hiện protein RET kiểu dại).

RET được cho là đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và sự sống của các thể nhận cảm giác đau hướng tâm ở da và ruột. Chuột bị bất hoạt gen RET kinaza không có tế bào thần kinh ở ruột và có tính bất thường ở hệ thần kinh khác gợi ý rằng sản

phẩm protein RET kinaza chức năng là cần thiết trong quá trình phát triển (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126:2785-2797). Ngoài ra, các nghiên cứu về nhóm bệnh nhân mắc bệnh Hirschsprung có đặc trưng là sự tắc ruột kết do không có sự phân bố thần kinh ruột kết bình thường có tỷ lệ cao hơn cả về sự đột biến RET mất chức năng đơn phát và có tính gia đình (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). Hội chứng ruột kích thích (IBS) là bệnh phổ biến ảnh hưởng đến từ 10 đến 20% đối tượng ở các nước phát triển và được đặc trưng bởi thói quen đại tiện bất thường, đầy hơi và sự tăng mẫn cảm nội tạng (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). Trong khi nguyên nhân bệnh của hội chứng IBS là chưa được biết, nó được cho là do rối loạn giữa não và đường dạ dày-ruột, sự rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột hoặc mức độ viêm tăng. Các thay đổi về đường dạ dày-ruột này ảnh hưởng đến thời gian đi qua ruột bình thường dẫn đến chứng tiêu chảy hoặc chứng táo bón. Hơn nữa, ở nhiều bệnh nhân mắc hội chứng IBS, sự gây mẫn cảm của hệ thần kinh ngoại biên dẫn đến sự tăng mẫn cảm nội tạng hoặc chứng loạn cảm đau (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454). Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0099762.

Theo đó, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân được chẩn đoán là mắc (hoặc được xác định là mắc) hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm cả chứng tiêu chảy-chiếm ưu thế, chứng táo bón- chiếm ưu thế hoặc chứng tiêu chảy và táo bón xen kẽ nhau, chứng đầy hơi chức năng, chứng táo bón chức năng, chứng tiêu chảy chức năng, rối loạn ruột chức năng không đặc hiệu, hội chứng đau bụng chức năng, chứng táo bón tự phát mạn tính, rối loạn thực quản chức năng, rối loạn dạ dày-ruột tá chức năng, chứng đau hậu môn-trực tràng chức năng, và bệnh viêm ruột, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân được xác định hoặc chẩn đoán là mắc hội chứng ruột kích thích (IBS) liên quan đến RET (ví dụ, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc hội chứng ruột kích thích (IBS) liên quan đến RET bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân), bao gồm bước

cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị chứng đau liên quan đến hội chứng IBS bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất điều trị khác hữu ích để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của hội chứng IBS.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định xem hội chứng ruột kích thích (IBS) ở bệnh nhân là hội chứng IBS liên quan đến RET hay không (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân, hoặc bằng cách thực hiện thử nghiệm bất kỳ trong số các ví dụ không làm giới hạn của các thử nghiệm được mô tả ở đây); và (b) nếu hội chứng IBS này được xác định là IBS liên quan đến RET, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị hoặc liệu pháp bổ sung hữu ích trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích hoạt động theo cơ chế tác dụng giống nhau hoặc khác nhau. Ít nhất một chất điều trị bổ sung có thể được sử dụng với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng một phần của các dạng liều dùng riêng biệt hoặc giống nhau, qua các đường sử dụng giống nhau hoặc khác nhau, và theo liệu trình sử dụng giống nhau hoặc khác nhau theo thực hành dược chuẩn đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị bổ sung để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm các men vi sinh, các sản phẩm bổ sung chất xơ (ví dụ, psyllium, metylxenluloza), thuốc chống tiêu chảy (ví dụ, loperamide), chất kết dính axit mật (ví dụ, cholestyramine, colestipol, colesevelam), thuốc chống tiết cholin và thuốc chống co thắt (ví dụ, hyoscyamine, dicyclomine), các thuốc chống trầm cảm (ví

dụ, thuốc chống trầm cảm có ba vòng như imipramine hoặc notriptyline hoặc chất ức chế sự tái hấp thu serotonin chọn lọc (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) như fluoxetine hoặc paroxetine), các thuốc kháng sinh (ví dụ, rifaximin), alosetron, và lubiprostone.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS), bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng chế phẩm dược để điều trị hội chứng IBS, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hội chứng IBS, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị hội chứng IBS. Theo một phương án,hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung được sử dụng đồng thời dưới dạng các liều dùng riêng biệt. Theo một phương án,hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung được sử dụng dưới dạng các liều dùng riêng biệt lần lượt theo thứ tự bất kỳ, với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị cùng nhau, ví dụ, theo các liều dùng hàng ngày hoặc không liên tục. Theo một phương án, hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung được sử dụng đồng thời dưới dạng liều dùng kết hợp.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây (i) chế phẩm dược để điều trị hội chứng ruột kích thích ở bệnh nhân cần điều trị, chế phẩm này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất bất kỳ trong số các chất điều trị bổ sung làm ví dụ được mô tả ở đây để điều trị hội chứng ruột kích thích hoặc đã biết trong lĩnh vực này), và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hội chứng ruột kích thích, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và của chất điều trị bổ sung cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích; (ii) dược phẩm chứa chế phẩm này; (iii) sử dụng chế phẩm này để bào chế thuốc để dùng điều trị hội chứng ruột kích thích; và (iv) bao gói hoặc sản phẩm thương mại chứa chế phẩm này dưới dạng sản phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt; và phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích ở bệnh nhân cần điều trị. Theo một phương án bệnh nhân là người.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chế phẩm dược" để chỉ liệu pháp dược thu được từ việc trộn lẫn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần có hoạt tính và bao gồm cả sự kết hợp được cố định và không được cố định của các thành phần có hoạt tính. Thuật ngữ "sự kết hợp được cố định" có nghĩa là cả hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hữu hiệu trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích), được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng một chế phẩm hoặc liều dùng. Thuật ngữ "sự kết hợp không được cố định" có nghĩa là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hữu hiệu trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích) được bào chế dưới dạng các chế phẩm hoặc liều dùng riêng rẽ, sao cho chúng có thể được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị đồng thời, đồng thời hoặc lần lượt với các giới hạn thời gian can thiệp thay đổi, trong đó việc sử dụng này cung cấp nồng độ hữu hiệu nồng độ của hai hoặc nhiều hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Theo một phương án, hợp chất có công thức I và chất điều trị bổ sung được bào chế dưới dạng các dạng liều dùng đơn vị riêng biệt, trong đó các dạng liều dùng riêng biệt này thích hợp cho việc sử dụng lần lượt hoặc đồng thời. Các thuật ngữ này cũng áp dụng cho các liệu pháp kết hợp, ví dụ, sử dụng ba hoặc nhiều thành phần có hoạt tính.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng làm chất để hỗ trợ chăm sóc cho bệnh nhân đang điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể hữu ích để làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến việc điều trị bằng một hoặc nhiều liệu pháp điều trị ung thư như các biến chứng gồm chứng tiêu chảy hoặc chứng táo bón và/hoặc chứng đau bụng. Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0099762 và tài liệu: Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Theo đó, hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị một hoặc nhiều biến chứng có liên quan với việc điều trị bệnh ung thư (ví dụ, các biến chứng ở dạ dày-ruột như chứng tiêu chảy, chứng táo bón, hoặc chứng đau bụng).

Theo một số phương án, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể được sử dụng cho bệnh nhân đang điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh nhân có sự cố bất lợi liên quan đến việc điều

trị bệnh ung thư như sự cố bất lợi liên quan đến miễn dịch hoặc biến chứng ở dạ dày-ruột bao gồm cả chứng tiêu chảy, chứng táo bón, và chứng đau bụng). Ví dụ, hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm ruột kết hoặc hội chứng IBS có liên quan với việc sử dụng chất ức chế kiểm soát; ví dụ, xem tài liệu: Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. Theo một số phương án này, hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được bào chế để có độ sinh khả dụng thấp và/hoặc được hướng đích để cung cấp ở đường dạ dày-ruột. Ví dụ, xem Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 6.531.152.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế hoạt tính RET kinaza trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với hợp chất có công thức I. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vitro*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*. $$Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng có tế bào có hoạt tính RET kinaza sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó . Theo một số phương án, tế bào là tế bào ung thư. Theo một phương án, tế bào ung thư là tế bào ung thư bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào ung thư là tế bào ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, tế bào là tế bào dạ dày-ruột.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính RET kinaza ở tế bào của động vật có vú, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức I. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vitro*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú có tế bào có hoạt tính RET kinaza sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, tế bào của động vật có vú là tế bào ung thư của động vật có vú. Theo một phương án, tế bào ung thư của động vật có vú là bệnh ung thư bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào ung thư của động vật có vú là tế bào ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, tế bào của động vật có vú là tế bào dạ dày-ruột.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự tiếp xúc" để chỉ sự tiếp xúc với nhau của các gốc được thể hiện trong hệ thống *in vitro* hoặc hệ thống *in vivo*. Ví dụ, "sự tiếp xúc" của RET kinaza với hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm việc cho đối

tượng hoặc bệnh nhân, như người, có RET kinaza sử dụng hợp chất được đề xuất ở đây, cũng như, ví dụ, việc đưa hợp chất được đề xuất ở đây vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm được tinh chế chứa RET kinaza.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào, *in vitro* hoặc *in vivo*, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức **I** hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây

Cụm từ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của hợp chất mà khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, là đủ để (i) điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET kinaza, (ii) làm giảm, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng của hợp chất có công thức I mà sẽ tương ứng với lượng hữu hiệu này sẽ thay đổi tùy theo các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và mức độ nặng của bệnh, đặc điểm nhận dạng (ví dụ, trọng lượng cơ thể) của bệnh nhân cần điều trị, tuy nhiên, có thể được xác định theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Khi được sử dụng làm sản phẩm dược, các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được sử dụng qua nhiều đường khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị mong muốn là tại chỗ hay toàn thân và tùy thuộc vào khu vực cần được điều trị. Việc sử dụng có thể là qua đường khu trú (bao gồm qua chân bì, biểu bì, mắt và niêm mạc bao gồm cả giải phóng qua đường trong mũi, âm đạo và trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc bơm khí của bột hoặc khí dung, bao gồm cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm dạng liều dùng được bào chế để sử dụng một lần mỗi ngày hoặc hai lần mỗi ngày (BID). Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng trong cơ hoặc tiêm hoặc tiêm truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, trong nội tủy mạc hoặc trong não thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là ở dạng liều lớn duy nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng bơm tiêm truyền liên tục. Các dược phẩm và dạng trình bày để sử dụng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua chân bì, thuốc mỡ,

thuốc xức, kem, gel, thuốc giọt, thuốc đạn, khí dung, dạng lỏng và thuốc bột. Các chất mang dược dụng thông thường, các chất nền dạng nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc và chất tương tự có thể là chất cần thiết hoặc mong muốn

Sáng chế cùng đề xuất ở đây các dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang (tá dược) dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này thích hợp để sử dụng khu trú. Để bào chế các dược phẩm được đề xuất ở đây, thành phần có hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang ở dạng, ví dụ, nang, túi nhỏ, giấy, hoặc đồ chứa khác. Khi tá dược dùng làm chất pha loãng, nó có thể là chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng, có tác dụng làm chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần có hoạt tính. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, túi nhỏ, viên nhện, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, sirô, khí dung (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tối đa 10% trọng lượng của hợp chất có hoạt tính, viên nang gelatin cứng và mềm, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô khuẩn, và bột được bao gói vô khuẩn. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường miệng. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế dưới dạng viên nén hoặc viên nang.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó có thể được bào chế ở dạng liều dùng đơn vị, mỗi liều dùng chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng 5 đến khoảng 1000mg (1g), thường là nằm trong khoảng 100mg đến khoảng 500mg. Thuật ngữ "dạng liều dùng đơn vị" để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp dưới dạng liều dùng đơn vị cho đối tượng là người và các bệnh nhân khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của chất có hoạt tính (nghĩa là hợp chất có công thức I như được đề xuất ở đây) được tính để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược dược dụng thích hợp.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất ở đây chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 50mg. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến khoảng 10mg, hiệu suất nằm trong khoảng từ 10mg đến 15mg, nằm trong khoảng từ 15mg đến 20mg, nằm trong khoảng từ 20mg đến 25mg, nằm trong khoảng từ 25mg đến 30mg, nằm

trong khoảng từ 30mg đến 35mg, nằm trong khoảng từ 35mg đến 40mg, nằm trong khoảng từ 40mg đến 45mg, hoặc nằm trong khoảng từ 45mg đến 50mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất ở đây thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 500mg. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 100mg, nằm trong khoảng từ 100mg đến 150mg, nằm trong khoảng từ 150mg đến 200mg, nằm trong khoảng từ 200mg đến 250mg, nằm trong khoảng từ 250mg đến 300mg, nằm trong khoảng từ 350mg đến 400mg, hoặc nằm trong khoảng từ 450mg đến 500mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất ở đây chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 1000mg. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 550mg, nằm trong khoảng từ 550mg đến 600mg, nằm trong khoảng từ 600mg đến 650mg, nằm trong khoảng từ 650mg đến 700mg, nằm trong khoảng từ 700mg đến 750mg, nằm trong khoảng từ 750mg đến 800mg, nằm trong khoảng từ 800mg đến 850mg, nằm trong khoảng từ 850mg đến 900mg, nằm trong khoảng từ 900mg đến 950mg, hoặc nằm trong khoảng từ 950mg đến 1000mg.

Hợp chất có hoạt tính có thể có hiệu quả trong khoảng liều dùng rộng và thường được sử dụng với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, lượng hợp chất được sử dụng thực tế sẽ thường được xác định bởi bác sĩ, theo các trường hợp có liên quan, bao gồm cả tình trạng bệnh cần được điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, và mức độ đáp ứng của mỗi bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và yếu tố tương tự.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 100 mg/kg. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 20 mg/kg, nằm trong khoảng từ 5 mg/kg đến 50 mg/kg, nằm trong khoảng từ 10 mg/kg đến 40 mg/kg, nằm trong khoảng từ 15 mg/kg đến 45 mg/kg, nằm trong khoảng từ 20 mg/kg đến 60 mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 40 mg/kg đến 70 mg/kg. Ví dụ, khoảng 5 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 15 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 25 mg/kg, khoảng 30 mg/kg, khoảng 35 mg/kg, khoảng 40 mg/kg,

khoảng 45 mg/kg, khoảng 50 mg/kg, khoảng 55 mg/kg, khoảng 60 mg/kg, khoảng 65 mg/kg, khoảng 70 mg/kg, khoảng 75 mg/kg, khoảng 80 mg/kg, khoảng 85 mg/kg, khoảng 90 mg/kg, khoảng 95 mg/kg, hoặc khoảng 100 mg/kg. Theo một số phương án, việc sử dụng này có thể là một lần mỗi ngày hoặc hai lần mỗi ngày (BID).

Sáng chế đề xuất ở đây kit dược phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET, như bệnh ung thư hoặc hội chứng ruột kích thích (IBS), kit này bao gồm một hoặc nhiều trong đồ chứa để đựng dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất được đề xuất ở đây. Các kit này có thể còn bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần của kit dược phẩm thông thường khác nhau, ví dụ như các đồ chứa chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng, chất mang bổ sung, v.v., như sẽ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các hướng dẫn, dưới dạng tờ giấy trong rời hoặc dưới dạng nhãn dán, thể hiện lượng của các thành phần cần được sử dụng, các hướng dẫn sử dụng, và/hoặc các hướng dẫn để trộn các thành phần, cũng có thể được đưa vào kit này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, cả thử nghiệm *in vivo* và *in vitro* bằng cách sử dụng các tế bào và/hoặc mô hình động vật thích hợp, đã biết và thường được chấp nhận đều có thể dự đoán khả năng của hợp chất thử nghiệm để điều trị hoặc ngăn ngừa một rối loạn nhất định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn sẽ hiểu rằng các thử nghiệm lâm sàng trên người bao gồm cả thử nghiệm lần đầu ở người, thử nghiệm hiệu quả và khoảng dùng liều, ở các bệnh nhân khỏe mạnh và/hoặc bệnh nhân mắc rối loạn nhất định, có thể được hoàn thành theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực lâm sàng và y học.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế.

Các ví dụ sinh học

Ví dụ A

Thử nghiệm enzym RET

Các hợp chất có công thức I được sàng lọc về khả năng ức chế của chúng đối với RET kinaza kiểu dại và RET kinaza thể đột biến V804M bằng cách sử dụng kỹ thuật thử nghiệm CisBio's HTRF® KinEASE™-TK. Tóm lại, vùng bào chất RET của người tái

tổ hợp hướng đích GST ở đầu tận cùng N (đầu aa 658) từ Eurofins (RET 0,25nM; Catalog số 14-570M) hoặc vùng bào chất RET của thể đột biến V804M của người tái tổ hợp hướng đích GST ở đầu tận cùng N (đầu aa 658) từ Millipore (enzym 0,25nM; Catalog số 14-760) được ủ với 250nM TK-cơ chất biotin (CisBio, phần Catalog số 62TK0PEC) và ATP 1mM cùng với hợp chất thử nghiệm trong chất đệm gồm HEPES 25mM, độ pH = 7,4, $MgCl_2$ 10mM, Triton X-100 0,01%, và DMSO 2% trong thể tích 8µl. Các hợp chất thường được điều chế theo cách pha loãng ba lần theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào thử nghiệm để tạo ra nồng độ cuối thích hợp. Sau khi ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 22°C, phản ứng được làm ngừng bằng cách cho thêm 8µl dung dịch làm ngừng chứa 31,25nM Sa-XL665 và 1X TK-ab-Cryptate trong chất đệm phát hiện HTRF (tất cả các sản phẩm này đều của công ty CisBio, phần Cat. số 62TK0PEC). Sau khi ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 22°C, mức độ phản ứng được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa đa phương thức PerkinElmer EnVision bằng cách phát hiện bước sóng kép của HTRF, và tỷ lệ % so với đối chứng (percent of control: POC) được tính bằng cách sử dụng hệ số phát xạ theo tỷ lệ. Giá trị POC bằng 100 được xác định bằng cách không sử dụng hợp chất thử nghiệm và giá trị POC bằng 0 được xác định bằng cách sử dụng các phản ứng đối chứng đã được làm ngừng từ trước. Các giá trị POC được làm khớp với đường cong logic 4 thông số, và giá trị IC_{50} được xác định là nồng độ của chất ức chế mà khi đó giá trị POC bằng 50 đối với đường cong đã làm khớp. Giá trị IC_{50} của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 5.

Ví dụ B

Thử nghiệm tế bào RET

Hiệu lực trong tế bào của hợp chất ức chế RET kinaza được xác định trong các tế bào HEK-293 biểu hiện protein dung hợp Kif5b-RET. Tóm lại, các tế bào HEK-293 biểu hiện protein dung hợp Kif5b-RET được đàn mỏng với mật độ 50K tế bào/lỗ trong đĩa được phủ poly-D-Lysin có 96 lỗ vào ngày trước khi thử nghiệm. Các tế bào được ủ trong 1 giờ với hợp chất thử nghiệm trong môi trường môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle Medium: DMEM) với nồng độ DMSO cuối bằng 0,5%. Các hợp chất thường được điều chế theo cách pha loãng ba lần theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào thử nghiệm để tạo ra nồng độ cuối thích hợp. Sau 1 giờ, môi trường được loại bỏ, các tế bào được cố định bằng formaldehyt 3,8%

trong 20 phút, được rửa bằng PBS, và được thấm trong 10 phút bằng metanol 100%. Sau đó, các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, và được phong bế bằng dung dịch phong bế LI-COR (LI-COR catalog # 927-40000) trong 1 giờ. Các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, sau đó được ủ với kháng thể kháng phospho-RET(Tyr1062) (Santa Cruz catalog #sc-20252-R) và kháng thể kháng GAPDH (Millipore catalog # MAB374) trong 2 giờ. Các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, và được ủ với kháng thể thứ cấp kháng thỏ 680 (Molecular Probes Catalog số A21109) và kháng thể thứ cấp kháng chuột 800 (LI-COR Catalog số 926-32210) trong 1 giờ. Tất cả các kháng thể được pha loãng trong dung dịch phong bế LI-COR chứa Tween 0,05%. Các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, 100µl PBS được cho thêm vào mỗi lỗ, và các đĩa được đọc trên đầu đọc đĩa huỳnh quang LI-COR Aerius. Tín hiệu phospho-RET được chuẩn hóa với tín hiệu GAPDH. Giá trị POC (tỷ lệ % so với đối chứng) bằng 100 được xác định bằng cách không sử dụng hợp chất thử nghiệm và giá trị POC bằng 0 được xác định bằng cách sử dụng 1µM chất ức chế đối chứng. Các giá trị POC được làm khớp với đường cong logic 4 thông số. Giá trị IC_{50} là điểm mà khi đó đường cong vượt qua giá trị POC bằng 50. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 5.

Ví dụ C

Thử nghiệm thể đột biến RET G810R

Hiệu lực của hợp chất ức chế thể đột biến RET kinaza G810R được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật thử nghiệm HTRF Kineaza-TK của CisBio. Các thử nghiệm sử dụng thể đột biến RET G810R được tạo ra bởi Array Biopharma, Inc. (1nM enzym – p1982 Mẻ số 160713. Kinaza được ủ với 250nM TK-cơ chất biotin (CisBio, một phần của Catalog # 62TK0PEC) và ATP 1mM cùng với hợp chất thử nghiệm trong chất đệm gồm HEPES 25mM, độ pH = 7,4, $MgCl_2$ 10mM, Triton X-100 0,01%, và DMSO 2% trong thể tích 8µl. Các hợp chất thường được điều chế theo cách pha loãng ba lần theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào thử nghiệm để tạo ra nồng độ cuối thích hợp. Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ 22°C, phản ứng được làm ngừng bằng cách cho thêm 8µl dung dịch làm ngừng chứa Sa-XL665 31,25nM và 1x TK-Ab-Cryptate trong chất đệm phát hiện HTRF (tất cả các sản phẩm này đều của CisBio, một phần của cat # 62TK0PEC). Sau khi ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 22°C, mức độ phản ứng được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa đa phương thức PerkinElmer EnVision bằng

cách phát hiện bước sóng kép của HTRF, và tỷ lệ % so với đối chứng (percent of control: POC) được tính bằng cách sử dụng hệ số phát xạ theo tỷ lệ. Giá trị POC bằng 100 được xác định bằng cách không sử dụng hợp chất thử nghiệm, và giá trị POC bằng 0 được xác định bằng cách sử dụng các phản ứng đối chứng đã được làm ngừng từ trước. Đường cong logic 4 thông số được làm khớp với các giá trị POC theo hàm số của nồng độ hợp chất, và giá trị IC_{50} là điểm mà khi đó đường cong được làm khớp tốt nhất cắt giá trị POC bằng 50.

Bảng 5. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm của các Ví dụ A, B và C

Ví dụ số	**Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)**	**Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)**	**Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET**	**Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)**
1	24,0	145,2	1074,2	N/A
2	32,1	176,2	70,3	202,3
3	16,1	90,2	37,8	N/A
4	92,1	10000,0	437,2	N/A
5	15,4	66,9	30,8	N/A
6	16,8	61,8	22,4	N/A
7	25,2	141,4	23,3	N/A
8	66,2	315,7	95,2	N/A
9	14,9	95,8	32,6	N/A
10	110,1	492,8	N/A	N/A
11	42,5	143,1	89,7	N/A
12	9,5	46,6	24,0	N/A
13	19,2	95,6	38,6	N/A
14	165,4	1135,1	N/A	N/A
15	264,0	1839,1	N/A	N/A
16	14,1	45,0	133,9	N/A
17	18,1	62,8	11,8	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
18	11,7	116,4	37,4	N/A
19	11,4	40,0	40,6	N/A
20	30,9	127,7	39,4	N/A
21	20,2	94,2	14,5	255,1
22	50,3	239,1	100,2	N/A
23	39,9	463,1	111,5	N/A
24	31,0	241,5	99,7	611,3
25	258,8	1693,0	N/A	N/A
26	4048,1	5174,2	N/A	N/A
27	3545,8	10000,0	N/A	N/A
28	1314,8	10000,0	N/A	N/A
29	345,1	2124,0	N/A	N/A
30	433,8	4733,4	N/A	N/A
31	13,5	88,2	26,5	N/A
32	69,6	409,7	85,6	N/A
33	9,9	88,1	21,1	N/A
34	19,7	138,2	19,9	N/A
35	209,8	1263,8	N/A	N/A
36	62,4	534,0	120,0	N/A
37	80,4	963,4	160,5	N/A
38	353,4	3915,7	N/A	N/A
39	15,1	97,2	23,5	N/A
40	63,2	802,4	193,7	N/A
41	25,2	208,7	54,1	N/A
42	33,0	188,5	107,8	N/A
43	25,9	59,1	1991,1	N/A
44	54,5	396,5	175,0	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
45	138,2	901,3	N/A	N/A
46	60,8	735,8	88,6	N/A
47	29,5	239,7	50,5	N/A
48	22,1	44,3	5,4	182,4
49	12,5	101,3	24,1	N/A
50	12,6	60,7	18,9	N/A
51	14,0	62,0	46,6	N/A
52	15,4	80,6	59,8	N/A
53	15,6	181,0	54,8	N/A
54	16,6	84,4	40,8	N/A
55	17,2	89,1	202,1	N/A
56	20,3	222,0	99,6	N/A
57	22,3	131,0	92,1	N/A
58	23,2	225,2	68,0	N/A
59	24,3	147,6	95,0	N/A
60	32,4	220,9	125,1	N/A
61	34,6	254,8	129,3	N/A
62	38,1	253,9	133,7	N/A
63	18,5	67,1	12,9	550,1
64	73,1	644,9	241,3	N/A
65	208,7	1451,6	N/A	N/A
66	54,6	250,1	157,2	N/A
67	6588,9	10000,0	N/A	N/A
68	166,2	1329,1	N/A	N/A
69	222,7	678,9	N/A	N/A
70	469,9	3978,2	N/A	N/A
71	56,4	341,5	165,7	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
72	36,3	271,3	89,0	N/A
73	107,8	601,8	N/A	N/A
74	76,3	492,4	287,0	N/A
75	128,2	768,6	N/A	N/A
76	133,0	656,6	N/A	N/A
77	277,0	1133,2	N/A	N/A
78	180,1	920,8	N/A	N/A
79	241,6	968,2	N/A	N/A
80	1212,3	5647,2	N/A	N/A
81	728,9	4512,1	N/A	N/A
82	2656,5	8939,1	N/A	N/A
83	72,7	410,3	382,8	N/A
84	124,1	748,4	N/A	N/A
85	209,6	1003,6	N/A	N/A
86	120,8	696,6	N/A	N/A
87	215,6	1075,5	N/A	N/A
88	34,3	151,2	30,0	N/A
89	261,7	1190,6	N/A	N/A
90	454,6	1712,2	N/A	N/A
91	163,3	764,6	N/A	N/A
92	32,2	152,5	35,9	N/A
93	157,5	771,8	N/A	N/A
94	88,1	702,5	370,6	N/A
95	136,6	952,6	N/A	N/A
96	62,8	593,9	271,5	N/A
97	39,1	255,9	90,1	487,0
98	21,4	152,1	269,8	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
99	20,0	125,2	20,7	N/A
100	14,1	91,3	43,4	N/A
101	60,4	465,3	346,3	N/A
102	69,0	535,9	149,7	N/A
103	95,2	786,8	224,0	N/A
104	476,6	3574,3	N/A	N/A
105	45,4	237,2	138,3	N/A
106	33,3	360,8	58,5	N/A
107	47,2	457,7	67,4	N/A
108	54,6	543,1	102,95	N/A
108	25,2	N/A	91,7	N/A
110	8,1	18,5	4,5	90,0
111	16,4	74,9	10,5	N/A
112	25,7	162,9	40,4	N/A
113	614,9	4754,7	N/A	N/A
114	109,9	843,6	N/A	N/A
115	15,0	70,5	16,6	54,3
116	103,8	1255,1	221,8	N/A
117	51,6	322,0	135,9	N/A
118	19,2	103,8	32,8	N/A
119	32,1	147,9	48,3	N/A
120	37,3	275,1	72,3	N/A
121	34,3	181,8	20,3	N/A
122	80,4	790,4	213,8	N/A
123	36,8	276,9	50,0	N/A
124	152,6	1075,5	294,6	N/A
125	27,5	310,4	69,2	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
126	91,5	708,9	181,3	N/A
127	41,9	228,5	201,5	N/A
128	10,2	24,0	2,5	575,7
129	21,6	179,2	24,1	N/A
130	30,9	183,7	20,1	N/A
131	41,5	422,5	113,5	N/A
132	256,3	1332,2	593,3	N/A
133	124,4	914,8	N/A	N/A
134	33,1	398,3	109,7	N/A
135	77,0	756,1	173,9	N/A
136	13,1	26,1	3,9	386,6
137	43,7	252,0	27,1	N/A
138	41,9	360,9	87,7	N/A
139	237,5	1733,1	N/A	N/A
140	23,5	219,7	96,2	N/A
141	85,5	651,3	159,0	N/A
142	51,0	319,0	59,1	N/A
143	36,3	276,0	46,5	N/A
144	39,3	220,6	37,4	N/A
145	55,1	560,5	115,5	N/A
146	113,7	712,2	N/A	N/A
147	84,2	867,7	256,2	N/A
148	144,5	1206,0	N/A	N/A
149	49,4	328,1	100,8	N/A
150	432,5	5390,5	N/A	N/A
151	490,4	5556,6	N/A	N/A
152	122,8	1986,9	N/A	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
153	36,7	283,5	69,7	N/A
154	26,2	180,3	26,8	N/A
155	28,0	146,1	45,0	N/A
156	31,9	157,6	20,5	N/A
157	35,0	346,0	72,3	N/A
158	100,6	703,4	130,9	N/A
159	270,8	1356,1	N/A	N/A
160	34,8	397,3	86,6	N/A
161	86,3	634,0	119,6	N/A
162	67,0	562,6	246,7	N/A
163	14,0	24,1	4,2	530,7
164	18,6	154,0	22,1	N/A
165	25,3	123,1	21,6	N/A
166	29,3	84,2	22,6	N/A
167	35,3	320,9	89,5	N/A
168	50,4	212,9	50,8	N/A
169	63,0	299,4	109,3	N/A
170	68,6	426,2	146,2	N/A
171	144,4	912,1	N/A	N/A
172	268,6	1788,4	N/A	N/A
173	46,9	244,2	44,8	N/A
174	13,3	52,2	6,8	847,2
175	19,9	37,9	2,9	N/A
176	24,5	74,5	10,1	N/A
177	134,4	839,7	N/A	N/A
178	28,4	79,8	12,2	N/A
179	32,1	110,8	25,4	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
180	23,2	63,2	15,7	N/A
181	91,0	674,8	165,4	N/A
182	634,3	3688,8	N/A	N/A
183	15,1	34,1	6,4	472,6
184	21,6	82,5	17,0	3097,4
185	27,0	185,2	36,6	N/A
186	20,2	149,0	36,9	N/A
187	56,2	499,6	254,5	N/A
188	69,2	692,5	160,5	N/A
189	82,7	789,6	211,3	N/A
190	443,6	5301,9	N/A	N/A
191	37,3	207,3	111,6	N/A
192	12,3	282,3	44,7	N/A
193	38,3	372,5	38,6	N/A
194	57,8	610,2	106,8	N/A
195	30,5	178,1	73,6	N/A
196	78,1	567,2	238,3	N/A
197	149,4	1533,8	N/A	N/A
198	59,1	356,1	193,0	N/A
199	50,3	449,9	91,5	N/A
200	461,7	5324,1	N/A	N/A
201	59,0	273,6	90,0	N/A
202	278,2	2284,8	N/A	N/A
203	253,6	3034,5	N/A	N/A
204	103,7	581,8	131,7	N/A
205	18,2	89,0	11,7	N/A
206	61,3	519,1	78,0	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
207	27,4	123,0	18,8	N/A
208	33,3	234,5	40,4	N/A
209	41,3	288,1	39,7	N/A
210	34,5	196,7	57,2	786,7
211	113,5	901,6	N/A	N/A
212	222,7	2022,5	N/A	N/A
213	25,2	253,7	78,3	N/A
214	54,4	338,0	148,8	N/A
215	108,5	753,1	N/A	N/A
216	29,1	211,8	73,3	N/A
217	27,0	189,9	68,4	N/A
218	85,6	499,9	194,1	N/A
219	77,8	423,7	92,3	N/A
220	101,8	661,0	181,7	N/A
221	54,9	293,0	55,0	N/A
222	40,8	273,9	40,9	N/A
223	57,1	438,6	62,1	N/A
224	125,7	1033,3	N/A	N/A
225	56,7	447,9	101,7	N/A
226	36,3	382,8	95,6	N/A
227	49,8	379,7	76,3	N/A
228	45,3	388,9	76,4	N/A
229	100,0	946,3	124,3	N/A
230	908,8	9120,4	N/A	N/A
231	398,9	2999,9	N/A	N/A
232	41,9	223,7	60,0	N/A
233	194,3	1040,2	N/A	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
234	533,5	4156,4	N/A	N/A
235	306,4	3651,1	N/A	N/A
236	348,3	3801,2	N/A	N/A
237	37,7	213,2	28,7	N/A
238	42,4	347,8	87,5	N/A
239	48,9	498,9	125,6	N/A
240	62,4	566,0	137,0	N/A
241	69,6	560,0	142,1	N/A
242	30,5	161,4	21,3	N/A
243	46,3	150,4	70,2	N/A
244	107,4	476,9	N/A	N/A
245	543,5	10000,0	N/A	N/A
246	413,8	7839,8	N/A	N/A
247	49,6	324,3	33,8	N/A
248	21,8	42,0	7,3	N/A
249	10,6	37,3	8,1	N/A
250	19,8	62,6	10,5	N/A
251	35,0	222,7	22,1	1828,5
252	29,9	59,0	10,9	3738,7
253	51,3	1141,8	85,5	N/A
254	14,8	85,7	36,8	104,5
255	14,4	128,3	22,2	80,1
256	39,3	512,3	445,1	N/A
257	483,3	6165,2	N/A	N/A
258	660,5	1914,1	N/A	N/A
259	74,9	930,5	251,5	N/A
260	240,5	3455,9	N/A	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
261	30,7	61,4	10,7	58,7
262	92,8	549,5	58,9	872,3
263	93,2	1133,3	173,0	N/A
264	117,2	1326,1	N/A	938,2
265	156,5	1451,0	N/A	N/A
266	643,9	3333,3	N/A	N/A
267	121,7	1293,1	N/A	N/A
268	2835,2	8899,5	N/A	N/A
269	3789,0	10000,0	N/A	N/A
270	271,5	2977,8	1667,0	N/A
271	514,0	4965,8	N/A	N/A
272	69,8	982,3	673,4	N/A
273	109,4	1109,1	N/A	N/A
274	223,4	1756,1	N/A	N/A
275	965,2	9236,5	N/A	N/A
276	63,2	274,7	64,3	N/A
277	9,7	80,8	76,6	N/A
278	35,6	237,8	47,3	N/A
279	64,9	704,7	136,8	N/A
280	10,2	90,4	9,0	N/A
281	9,4	19,3	5,4	N/A
282	20,0	49,1	8,1	N/A
283	31,9	107,5	8,1	N/A
284	13,8	55,5	13,3	N/A
285	13,1	84,9	24,1	N/A
286	28,9	150,9	27,7	N/A
287	17,9	121,9	30,1	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
288	26,5	215,5	47,3	N/A
289	36,8	209,1	54,8	N/A
290	52,2	393,1	84,6	N/A
291	43,4	547,9	86,2	N/A
292	43,8	177,8	99,8	N/A
293	47,7	487,0	129,3	N/A
294	59,3	430,5	134,2	N/A
295	53,4	181,3	195,8	N/A
296	83,7	448,4	300,8	N/A
297	102,3	1091,2	787,6	N/A
298	33,9	234,8	31,4	N/A
299	33,5	302,0	29,5	N/A
300	31,0	257,6	50,2	N/A
301	24,0	181,0	113,1	N/A
302	65,1	504,4	158,5	N/A
303	75,0	605,4	264,1	N/A
304	100,2	652,5	383,3	N/A
305	108,1	680,5	N/A	N/A
306	125,4	881,5	N/A	N/A
307	229,0	1552,5	N/A	N/A
308	255,8	2199,0	N/A	N/A
309	140,5	1056,1	N/A	N/A
310	319,2	3631,3	N/A	N/A
311	117,4	215,0	N/A	N/A
312	20,8	287,9	26,1	N/A
313	13,7	132,1	9,2	N/A
314	28,9	308,4	36,1	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
315	9,6	23,2	4,9	N/A
316	31,9	221,4	38,2	N/A
317	20,7	196,6	44,3	N/A
318	69,5	345,6	142,7	N/A
319	53,5	674,9	166,2	N/A
320	88,8	701,8	1667,0	N/A
321	94,7	757,0	1667,0	N/A
322	223,4	1490,6	N/A	N/A
323	9,9	21,6	4,0	N/A
324	11,4	15,5	10,9	N/A
325	24,2	103,6	27,8	N/A
326	41,1	368,2	78,8	N/A
327	94,7	517,6	314,1	N/A
328	82,4	586,8	444,5	N/A
329	106,7	337,0	N/A	N/A
330	45,4	372,1	93,2	N/A
331	9,4	30,8	10,3	N/A
332	14,6	75,5	24,4	N/A
333	29,4	218,1	33,2	N/A
334	38,5	251,0	46,0	N/A
335	39,4	218,5	47,1	N/A
336	45,3	334,8	164,0	N/A
337	12,6	30,0	4,6	N/A
338	33,6	568,2	70,4	N/A
339	51,7	756,7	236,9	N/A
340	65,1	582,7	769,3	N/A
341	79,2	397,2	1667,0	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
342	63,8	309,7	1667,0	N/A
343	55,3	329,9	970,1	N/A
344	65,6	552,2	175,1	N/A
345	26,8	140,5	37,5	N/A
346	35,2	172,7	45,9	N/A
347	77,9	832,3	161,1	N/A
348	183,9	1196,6	N/A	N/A
349	55,7	348,7	260,8	N/A
350	77,2	225,7	96,1	N/A
351	313,9	2730,6	N/A	N/A
352	2379,9	10000,0	N/A	N/A
353	89,3	570,5	128,6	N/A
354	3347,1	10000,0	N/A	N/A
355	405,4	5472,6	N/A	N/A
356	242,1	2291,9	N/A	N/A
357	154,1	2082,0	N/A	N/A
358	50,3	710,0	150,6	N/A
359	60,7	1477,2	100,2	N/A
360	190,6	2393,4	N/A	N/A
361	62,5	288,0	102,7	N/A
362	170,0	732,6	N/A	N/A
363	31,7	88,9	24,8	N/A
364	257,3	1895,7	N/A	N/A
365	47,8	187,1	61,0	N/A
366	22,3	47,5	19,3	N/A
367	109,1	1098,7	N/A	N/A
368	19,8	47,2	30,3	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
369	16,2	36,9	12,1	N/A
370	19,4	56,5	13,5	N/A
371	28,9	147,3	35,7	N/A
372	33,9	78,7	35,7	N/A
373	277,5	2974,6	N/A	N/A
374	581,6	6256,9	N/A	N/A
375	113,1	1561,6	N/A	N/A
376	164,8	2788,1	N/A	N/A
377	69,9	977,2	149,0	N/A
378	110,3	1374,6	N/A	N/A
379	474,9	4809,7	N/A	N/A
380	127,5	1994,2	N/A	N/A
381	147,5	1714,8	N/A	N/A
382	31,2	134,0	28,9	N/A
383	32,8	257,8	55,3	N/A
384	77,4	598,8	381,7	N/A
385	59,5	401,8	112,0	N/A
386	193,8	2911,9	N/A	N/A
387	355,0	4202,6	N/A	N/A
388	72,6	551,6	223,5	N/A
389	44,3	236,7	50,2	N/A
390	69,2	621,2	231,1	N/A
391	459,9	5367,8	N/A	N/A
392	170,9	3419,8	N/A	N/A
393	706,7	7376,4	N/A	N/A
394	111,6	887,1	N/A	N/A
395	365,2	2494,9	N/A	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
396	110,9	1859,9	N/A	N/A
397	75,6	668,0	51,9	N/A
398	197,0	3411,4	N/A	N/A
399	86,8	1309,2	129,2	N/A
400	110,0	1427,0	N/A	N/A
401	94,9	1249,8	261,5	N/A
402	114,1	1349,6	N/A	N/A
403	50,3	738,7	105,0	N/A
404	293,8	6841,7	N/A	N/A
405	48,2	331,7	70,0	N/A
406	46,5	299,7	46,2	N/A
408	159,2	3136,0	N/A	N/A
409	502,1	5012,6	N/A	N/A
410	69,6	1038,4	1667,0	N/A
411	264,3	2912,5	1667,0	N/A
412	184,1	2524,7	N/A	N/A
413	388,6	3712,7	N/A	N/A
414	298,0	3136,0	990,0	N/A
415	61,6	767,8	146,5	N/A
416	14,1	48,3	9,3	N/A
417	109,3	974,6	N/A	N/A
418	340,4	3890,4	N/A	N/A
419	402,4	5308,7	N/A	N/A
420	280,2	4516,5	N/A	N/A
421	135,3	685,8	N/A	N/A
422	27,4	101,6	256,9	N/A
423	15,0	82,9	13,7	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
424	102,3	736,4	N/A	N/A
425	21,2	162,0	49,7	3238,7
426	24,5	157,0	23,5	1489,0
427	38,7	448,8	51,1	3764,4
428	24,1	135,4	33,4	1742,5
429	38,5	452,6	34,2	5466,1
430	45,1	333,2	25,1	4137,1
431	4,5	12,3	2,4	N/A
432	29,5	155,5	20,8	N/A
433	14,2	28,4	3,3	246,8
434	9,3	18,1	2,8	N/A
435	9,5	25,0	6,5	N/A
436	34,3	117,9	11,5	351,1
437	19,0	138,8	11,1	278,0
438	10,4	53,4	5,2	104,8
439	22,6	47,0	5,7	128,1
440	13,2	32,6	36,4	N/A
441	45,3	433,6	63,2	N/A
442	13,8	21,5	2,0	100,6
443	6,5	11,9	0,8	N/A
444	7,8	16,1	3,6	68,5
445	8,2	24,0	2,5	N/A
446	9,5	44,7	10,0	119,7
447	18,2	32,1	2,7	213,4
448	9,6	20,4	94,5	N/A
449	11,9	28,7	2,9	400,8
450	11,4	31,3	12,6	112,7

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
451	8,3	14,7	7,6	52,4
452	12,4	28,4	2,9	281,7
453	9,2	29,3	227,2	N/A
454	16,3	47,9	8,2	1938,2
455	23,2	53,3	5,5	904,7
456	14,7	30,0	6,7	N/A
457	22,4	35,4	2,8	521,9
458	59,0	210,4	29,7	4116,7
459	10,6	56,1	15,5	123,0
460	12,9	27,4	2,3	207,5
461	5,6	16,4	90,8	N/A
462	9,0	11,9	17,5	84,8
463	22,8	158,5	256,1	N/A
464	38,8	252,8	61,3	N/A
465	48,5	289,1	103,2	N/A
466	9,7	46,4	19,3	N/A
467	13,5	31,8	10,2	N/A
468	4,8	10,2	6,0	N/A
469	12,0	27,3	17,6	N/A
470	5,5	10,4	4,0	41,0
471	18,3	29,5	10,6	175,3
472	14,5	77,0	30,1	N/A
473	17,4	58,4	8,2	642,2
474	33,7	88,3	22,1	N/A
475	20,0	50,0	3,4	252,5
476	20,0	55,1	21,3	N/A
477	35,4	95,0	28,9	N/A

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) của tế bào pTYR1062 đối với KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC_{50} (nM)
478	18,3	39,9	3,2	208,3
479	12,6	51,4	10,4	242,0
480	7,4	29,3	8,3	N/A
481	28,4	65,4	18,8	N/A
482	9,1	22,9	25,9	N/A
483	19,4	28,3	6,8	159,2
484	38,2	75,2	14,4	814,4
485	289,6	4217,1	N/A	N/A
486	21,7	162,4	101,8	N/A
487	64,7	632,9	134,6	N/A
488	80,7	321,9	144,4	N/A
489	12,5	35,9	2,7	614,5
490	28,2	67,5	13,2	N/A
491	19,7	75,5	38,0	N/A
492	86,1	518,8	122,8	N/A
493	15,3	74,6	35,2	N/A
494	76,8	269,4	195,4	N/A
495	20,6	139,9	37,5	N/A
496	30,1	114,1	34,8	N/A
497	23,5	115,9	29,3	N/A
498	41,4	48,9	57,3	N/A
499	42,5	70,2	49,5	N/A
500	170,3	325,4	N/A	N/A
501	102,4	298,9	100,7	N/A
502	487,6	931,3	N/A	N/A
503	692,5	6084,2	N/A	N/A

504	25	140	88	>10000
505	256	4286	NA	2662
506	213	638	NA	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	NA	147
510	18	111	NA	192
511	61	514	NA	841
512	38	224	NA	380
513	276	2250	NA	3009
514	572	2430	NA	2231
515	108	1122	NA	1990
516	93	885	NA	1117
517	295	1766	NA	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	NA	1487
520	730	5111	NA	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	NA	1290
523	51	483	96	473
524	314	2114	NA	2780
525	1415	3518	NA	3633
526	90	817	NA	997
527	292	4765	NA	2041
528	148	1541	NA	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	NA	8885
533	124	767	NA	876
534	104	625	NA	1051

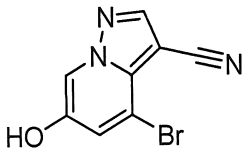
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	NA	NA
538	172	1489	NA	NA
539	35	250	127	NA
540	72	559	210	NA
541	170	1253	NA	NA
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	NA	3679
558	230	585	NA	3621
559	10	88	23,8	301,8
560	43,5	334,7	105,35	1462,9
561	165,3	972,7	292,65	2461,5

N/A (not available) = không xác định

Các ví dụ tổng hợp

<u>Tổng hợp các hợp chất trung gian tổng hợp</u>

Hợp chất trung gian P1



4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Phần A: Điều chế hợp chất O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (mesitylsulfonyl)oxycarbamat. Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 2,4,6-trimetylbenzen-1-sulfonyl clorua (10,0g, 45,72mmol) và tert-butyl hydroxycarbamat (6,088g, 45,72mmol) trong MTBE (100ml) được cho thêm nhỏ giọt TEA (14,46ml, 48,01mmol) trong khi khuấy. Huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml), được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng $HCl_{(dung\ dịch)}$ 1N. Lớp hữu cơ được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ban đầu dưới dạng dầu màu hơi vàng, dầu này khi để khô qua đêm trong môi trường có độ chân không cao trở thành chất rắn màu trắng (12,89g, hiệu suất 89%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (br s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế hợp chất O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin. TFA (117ml, 1521mmol) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm từ từ tert-butyl (mesitylsulfonyl)oxycarbamat (39,0g, 124mmol) trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và sau đó được tôi bằng cách cho thêm lần lượt đá nghiền và nước. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Không để cho bánh lọc khô, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc trong chân không cẩn thận, sau đó rửa bằng nước (4 lít) cho đến khi phần nước lọc đạt độ pH = 6 (Chú ý: hợp chất khô có nguy cơ nổ ở nhiệt độ môi trường). Bánh lọc ướt được hòa tan trong DCM (150ml) và dung dịch hai pha tạo thành được tách ra. Lớp DCM được làm khô bằng $MgSO_4$ trong 30 phút và sau đó được lọc và rửa bằng DCM (420ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dung dịch 0,22M trong DCM

Phần B: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 1-amino-3-bromo-5-metoxypyridin-1-ium 2,4,6-trimetylbenzensulfonat. Dung dịch chứa O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin (Phần A,

26,6g, 117mmol) trong DCM (570ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C được cho thêm 3-bromo-5-metoxypyridin (22,1g, 117mmol) theo các phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý bằng 3-bromo-5-metoxypyridin bổ sung (250mg, 1,39mmol) và được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (600ml), được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và sau đó được lọc trong chân không, rửa bằng Et_2O (3 × 250ml). Khi thể tích giảm đi khoảng 1/3, phần nước lọc tạo ra chất kết tủa bổ sung, chất này được thu gom bằng cách lọc. Cả hai bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39,3g, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,25 (br s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế hợp chất etyl 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat và etyl 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat. Huyền phù màu trắng chứa 1-amino-3-bromo-5-metoxypyridin-1-ium 2,4,6-trimetylbenzensulfonat (33,24g, 82,42mmol) trong DMF (82ml) được khuấy từ ở nhiệt độ môi trường được cho thêm TEA (22,98ml, 164,8mmol), sau đó cho thêm nhỏ giọt etyl propiolat (16,71ml, 164,8mmol). Sau khi khuấy mạnh trong 2 ngày, hỗn hợp phản ứng được tôi từ từ bằng cách cho thêm từng phần vào nước đá khuấy nhanh (820ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn thu gom được được rửa bằng nước và làm khô trong không khí, thu được các hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam với tỷ lệ chất đồng phân bằng khoảng 4:1 (theo phương pháp ^{1}H NMR) với chất đồng phân 6-Br làm chất đồng phân chính (21g). Hỗn hợp đồng phân dạng chất rắn ướt (khoảng 75% theo trọng lượng) được sử dụng trực tiếp trong Bước 3 mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Tỷ lệ chất đồng phân vị trí như được xác định theo sự dịch chuyển hóa học MeO trong ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,98 (chất đồng phân 6-Br) so với 3,83 (chất đồng phân 4-Br).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (P1) và 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Hỗn hợp chất đồng phân của etyl 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat và etyl 4-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat thu được từ Bước 2 (15g, 50,1mmol) được cho vào HBr 48% (114ml) trong khi khuấy, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 90 phút, tiếp đó

khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và rửa bằng nước. Phần dung dịch nước lọc và bánh lọc được xử lý độc lập. Bánh lọc được hòa tan trong MTBE và lọc trong chân không để loại bỏ các tạp chất không tan. Phần nước lọc MTBE được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin dưới dạng chất rắn màu be (khoảng 98:2 6-/4- Br; 5,08g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). Phần nước lọc của hỗn hợp phản ứng trong nước ban đầu được chiết độc lập bằng EtOAc (2 × 500ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM (50ml) và sau đó được lọc để loại bỏ các chất rắn không tan. Cô phần nước lọc DCM trong chân không, sau đó sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-50%/hexan) để thu được mẻ thứ hai của 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P1) dưới dạng chất rắn màu trắng (vết R_f phía trên, 2,06g), cũng như hợp chất nêu ở đề mục này 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P2) là chất đồng phân phụ cũng dưới dạng chất rắn màu trắng (vết R_f phía dưới, 1,32g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

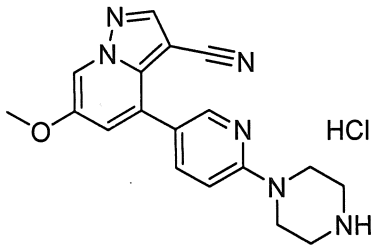
Bước 4: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt: Dung dịch chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (5,0g, 22mmol) trong DMF (220ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó được xử lý từ từ bằng $POCl_3$ (6,2ml, 66mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, tôi bằng nước (220ml), và được bazơ hóa bằng $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 6M đến độ pH nằm trong khoảng từ 9 đến10. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa lần lượt bằng nước (3 × 50ml) và MTBE (3 × 50ml). Chất rắn thu gom được được tạo huyền phù trong DCM (500ml) và được khuấy trong bể siêu âm trong 30 phút và sau đó được lọc trong chân không. Phần nước lọc được giữ lại, trong khi bánh lọc được hòa tan trong nước (300ml) và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ, cùng với phần nước lọc DCM được giữ lại, được kết hợp và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,84g, hiệu suất 86%). MS (apci), m/z = 256,9 (M+H).

Bước 5: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt oxim Huyền phù chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt (4,84g, 19,0mmol) trong EtOH (253ml) ở nhiệt độ môi trường được cho thêm nước (127ml) và hydroxylamin hydroclorua (1,98g, 28,5mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong nước (150ml) và sau đó được tôi từ từ bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (30ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, huyền phù được lọc trong chân không và bánh lọc được rửa lần lượt bằng H_2O (500ml) và MTBE (100ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp E/Z theo tỷ lệ 2:1 (5,13g, hiệu suất định lượng), hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 271,9 (M+H).

Bước 6: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp E/Z của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt oxim (4,95g, 18,33mmol) trong anhydrit axetic (172,9ml, 1833mmol) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 25 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được làm lạnh thêm trong bể nước đá trong 15 phút và sau đó được lọc trong chân không và rửa lần lượt bằng nước (200ml) và MTBE (300ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,74g, hiệu suất 81%). ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Bước 7: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril: Huyền phù đặc của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (50,0g, 198,4mmol) trong DCE (500ml) được xử lý bằng $AlCl_3$ (79,34g, 595,1mmol). Trong môi trường $N_{2(khí)}$, Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ 76°C, trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Bằng cách sử dụng THF (1750ml) làm dung môi rửa giải, hỗn hợp phản ứng được rót vào huyền phù được khuấy cơ học của natri sulfat decahydrat (10 đương lượng, 639g) trong THF (1000ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng THF bổ sung (2 x 250ml). Phần nước lọc được cô trong chân không, và chất rắn tạo thành được làm khô trong môi trường có độ chân không cao trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,18g, hiệu suất 98%) với độ tinh khiết đủ cho lần sử dụng tiếp theo. ^{1}H NMR (*d*^{6}-DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (3, 1H).

Hợp chất trung gian P2

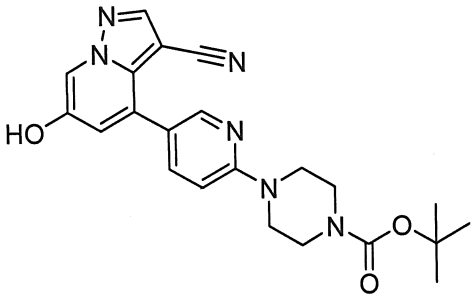


6-Metoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch khuấy chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1, bước 6 của Phần B; 425mg, 1,69mmol) trong dioxan (33,7ml) được xử lý bằng tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (985mg, 2,53mmol) và $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (1,69ml, 3,37mmol). Sau khi thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, hỗn hợp được xử lý bằng X-phos (161mg, 0,337mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (77,2mg, 0,0843mmol), và được thổi lại $N_{2(khí)}$ trong 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-50% MeOH 20%/DCM trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (842mg, hiệu suất định lượng).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-metoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (842mg, 1,94mmol) trong MeOH 20%/DCM (20ml) được xử lý bằng HCl nồng độ từ 5 đến 6N trong iPrOH (5ml, 1,94mmol). Sau khi khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ môi trường, huyền phù được lọc trong chân không. Bánh lọc được rửa bằng nước để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (459mg, hiệu suất 71%).

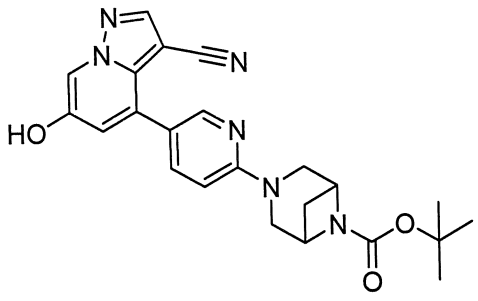
Hợp chất trung gian P3



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 1,20g, 5,04mmol) và tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (2,36g, 6,05mmol) trong $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (2,63ml, 5,25mmol) và dioxan (2ml) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (121mg, 0,105mmol), và được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút nữa. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C trong môi trường $N_{2(khí)}$. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và xử lý bằng nước (100ml). Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien). Phần cặn đã tinh chế nhưng có màu vàng được hòa tan trong DCM và sau đó được xử lý bằng than hoạt tính. Hỗn hợp than được lọc qua Celite®, rửa bằng DCM bổ sung trước khi cô phần nước lọc trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,55g, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 421,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P4

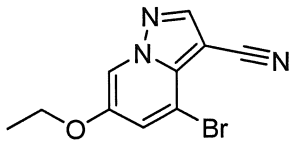


tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 181mg, 0,761mmol) trong dioxan (7,61ml) được

xử lý bằng axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic (Hợp chất trung gian R4; 243mg, 0,761mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (44,0mg, 0,0381mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (381µl, 0,761mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó bình này được bịt kín và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (72mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

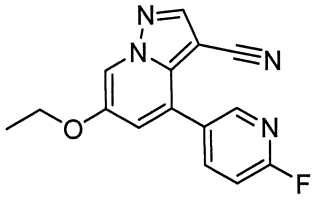
Hợp chất trung gian P5



4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 4,0g, 16,80mmol) trong DMA (100ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (7,0g, 51mmol) và iodoetan (2,0ml, 25mmol) và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được tôi bằng nước NH_4OH/nước theo tỷ lệ 1:1. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được tách ra để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,35g, hiệu suất 97%) với độ tinh khiết đủ cho lần sử dụng tiếp theo.

Hợp chất trung gian P6

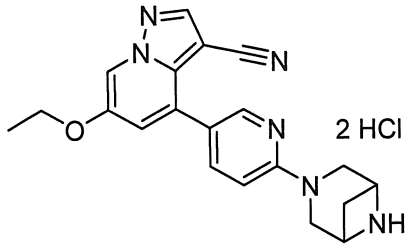


6-Etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P5; 500mg, 1,88mmol) trong dioxan (9,40ml) được xử lý lần lượt bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (629mg, 2,82mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (217mg, 0,188mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (4,70ml,

9,40). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 90°C, và sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (500mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 283,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P7



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Hai phương pháp (Phương pháp A và Phương pháp B, như được thể hiện dưới đây) được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian này.

Phương pháp A:

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 347mg, 1,23mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (365,6mg, 1,844mmol) và $K_2CO_{3(chất rắn)}$ (1,699g, 12,29mmol) trong DMSO (6,15ml) được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (434,5mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

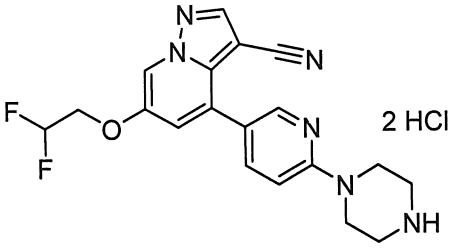
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (44mg, 0,096mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm HCl 4N bổ sung trong dioxan (2ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 361,1 (M+H).

Phương pháp B:

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P5; 38mg, 0,14mmol) trong dioxan (1,4ml) được xử lý lần lượt bằng axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic (Hợp chất trung gian R4; 50mg, 0,16mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,2mg, 0,007mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (0,7ml, 0,14mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 90°C, và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (44mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Giống như trong Bước 2 của Phương pháp A trên đây.

Hợp chất trung gian P8

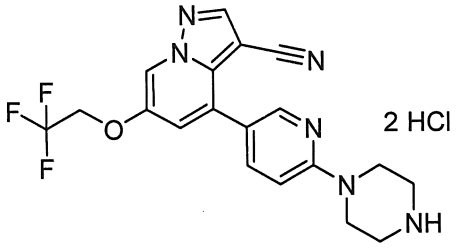


6-(2,2-difloetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2,2-difloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 88mg, 0,21mmol), 2-bromo-1,1-difloetan (36,4mg, 0,251mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (86,78mg, 0,6279mmol) trong DMF (2,09ml) được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ 50°C, sau đó 2-bromo-1,1-difloetan bổ sung (36,40mg, 0,2512mmol) được đưa vào, và Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 6 giờ nữa ở nhiệt độ 50 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (30mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2,2-difloetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2,2-difloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat (30mg, 0,0619mmol) trong DCM (1ml) được xử lý nhỏ giọt bằng HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó HCl 4M trong dioxan bổ sung (1ml, 4,00mmol) được đưa vào. Phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS và khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, tạo đồng sôi với Et_2O (3 x 10ml), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (23,8mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P9

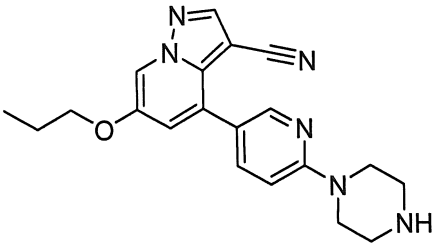


4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 100mg, 0,238mmol) trong DMF (1,19ml) được xử lý bằng DIEA (124,6µl, 0,7135mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (51,40µl, 0,3567mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi tôi bằng nước. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc, nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 25%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (30mg, 0,060mmol) trong DCM (1ml) được xử lý nhỏ giọt bằng HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó HCl 4M trong dioxan bổ sung (1ml, 4,00mmol) được đưa vào. Phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, tạo đồng sôi với Et_2O (3 x 10ml), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (24mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 403,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P10



4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-propoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

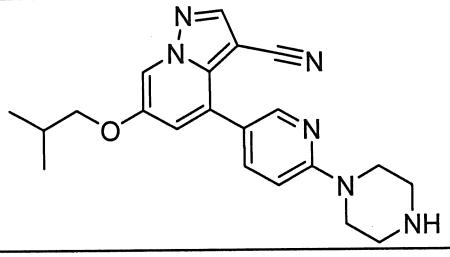
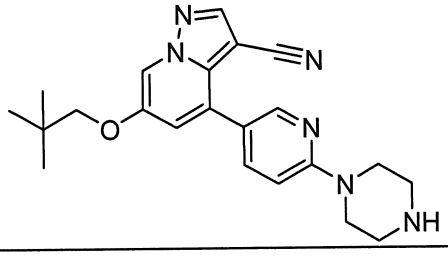
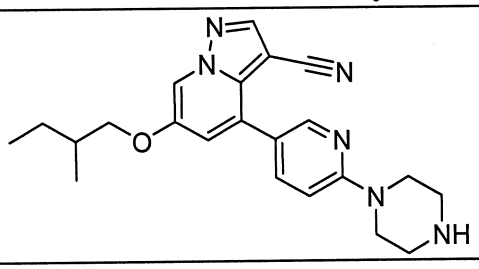
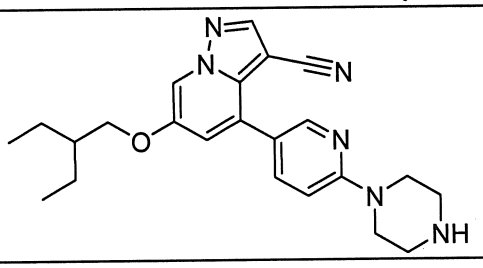
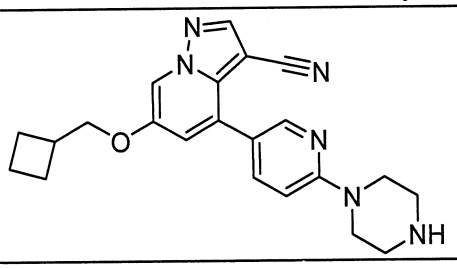
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-propoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp khuấy của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 101,3mg, 0,2409mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (66,59mg, 0,4818mmol) trong DMF (1,21ml) được xử lý từ từ bằng 1-bromopropan (24,1µl, 0,265mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-6% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-propoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-propoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (100mg, 0,216mmol) trong DCM (1,08ml) được xử lý bằng TFA (1,08ml, 0,2162mmol), và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (78mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

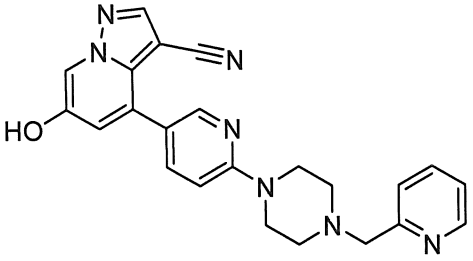
Tất cả các hợp chất trung gian trong Bảng **AA** và các tiền chất piperazin được bảo vệ nhóm Boc của chúng được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả để tổng hợp Hợp chất trung gian P10. Trong mỗi trường hợp, 1-bromopropan được thay thế bằng alkyl halogenua thích hợp, và dung môi rửa giải gradien thích hợp được sử dụng để tinh chế sắc ký mỗi tiền chất t-butyl

carbamat. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng AA

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
P11		6-isobutoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	377,2 (M+H)
P12		6-(neopentyloxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	391,2 (M+H)
P13		6-(2-metylbutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	391,2 (M+H)
P14		6-(2-etylbutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	405,2 (M+H)
P15		6-(xyclobutylmetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	389,2 (M+H)

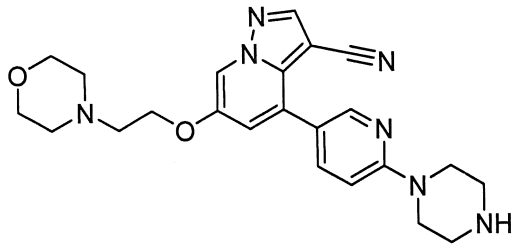
Hợp chất trung gian P16



6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1;100mg, 0,420mmol) và 1-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (Hợp chất trung gian R9; 192mg, 0,504mmol) trong dioxan (4ml) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (1,05ml, 2,10mmol) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (48,5mg, 0,0420mmol) và được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút nữa. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước (5ml) và xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch)}$ 2M (0,9ml). Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 412,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P17



6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

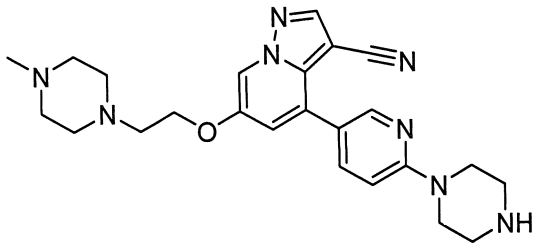
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa *PPh3* (444mg, 1,69mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (10,0ml) được xử lý bằng DIAD (333µl, 1,69mmol), và được khuấy trong 15

phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 356mg, 0,847mmol) và 2-morpholinoethan-1-ol (207µl, 1,69mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (20,0ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (MeOH 5-30% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (303mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (303mg, 0,568mmol) trong DCM (4,0ml) được xử lý bằng TFA (2,0ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được tách, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 434,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P18



6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

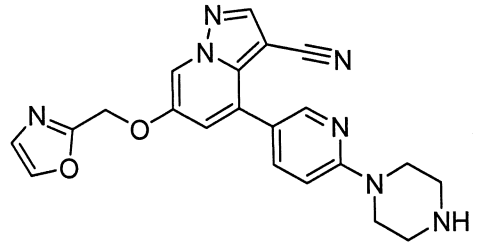
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa *PPh₃* (233,9mg, 0,8919mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (6,0ml) được xử lý bằng DIAD (175,6µl, 0,8919mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được

xử lý bằng dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 250,0mg, 0,5946mmol) và 1-(N-hydroxyetyl)-4-metyl piperazin (102,9mg, 0,7135mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (12,0ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM 1-30% - MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng ngay cho bước 2. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (6,0ml) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(\text{dung dịch})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (146,4mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P19



6-(oxazol-2-ylmetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

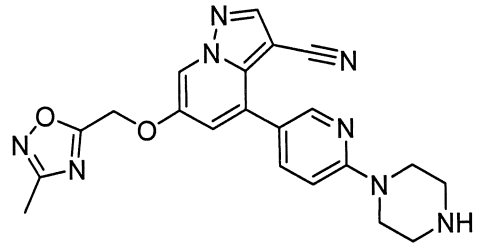
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(oxazol-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 77,5mg, 0,184mmol) và $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (50,9mg, 0,369mmol) trong

DMF (1,84ml) được xử lý bằng 2-(clometyl)oxazol (43,3µl, 0,369mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 80°C, và sau đó 2-(clometyl)oxazol bổ sung (10µl, 0,0852mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 80°C, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (44mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 501,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(oxazol-2-ylmetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(oxazol-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (44mg, 0,088mmol) trong DCM (880µl) được xử lý bằng TFA (880µl, 0,088mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM và được làm trung hòa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 401,8 (M+H).

Hợp chất trung gian P20



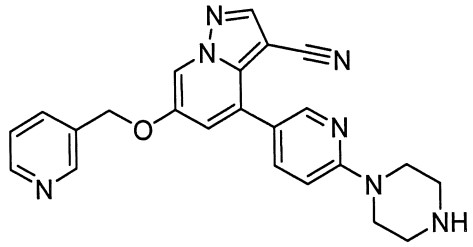
6-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 83mg, 0,120mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (54,6mg, 0,395mmol) trong DMF (1,97ml) được xử lý bằng 5-

(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (40,5µl, 0,395mmol) và được khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (70,9mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 516,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (70,9mg, 0,137mmol) trong DCM (1,37ml) được xử lý bằng TFA (1,37ml, 0,137mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM, và được làm trung hòa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 416,8 (M+H).

Hợp chất trung gian P21



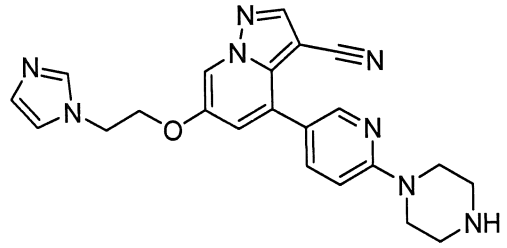
4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 0,1002g, 0,2383mmol) và pyridin-3-ylmetanol (25,45µl, 0,2621mmol) trong THF (1,19ml) được xử lý bằng *PPh_3* (125,0mg, 0,4766mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút trước khi

đưa DIAD (92,67µl, 0,4766mmol) vào. Sau khi thổi $Ar_{(khí)}$ trong 1 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được chiết lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-6% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (107mg, hiệu suất 88%). MS (apci) m/z = 412,2 [(M-Boc)+H].

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (107mg, 0,209mmol) trong DCM (1,05ml) được xử lý bằng TFA (48,3µl, 0,627mmol), sau đó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM và được làm trung hòa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (86mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P22



6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

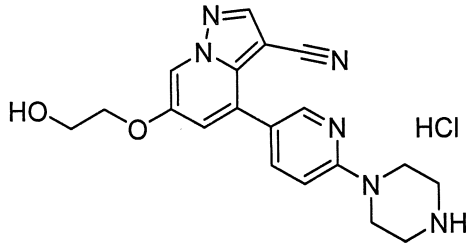
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 0,1002g, 0,2383mmol) và 2-(1H-imidazol-1-yl)ethan-1-ol (23,04µl, 0,2383mmol) trong THF (1,19ml) được xử lý bằng *PPh3* (78,13mg, 0, 2979mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút

trước khi đưa DIAD (57,92µl, 0,2979mmol) vào. Sau khi thổi $Ar_{(khí)}$ trong 2 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2-(1H-imidazol-1-yl)ethan-1-ol (23,04µl, 0,2383mmol) bổ sung, *PPh_3* (62,50mg, 0, 2383mmol) và DIAD (46,34µl, 0,2383mmol), và tiếp tục khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (24mg, 0,0466mmol) trong DCM (933µl) được xử lý bằng TFA (933µl, 0,0466mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM, và xử lý nhỏ giọt bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ cho đến khi sự giải phóng chất khí ra khỏi dung dịch dừng lại. Hỗn hợp hai pha được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19,4mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P23



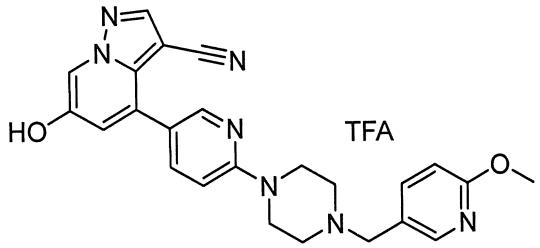
6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-

1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 250mg, 0,595mmol), (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (128µl, 0,743mmol), và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (247mg, 1,78mmol) trong DMF (2,97ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 579,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (325mg, 0,562mmol) trong DCM (2,81ml) được xử lý nhỏ giọt bằng HCl 4M trong dioxan (2,81ml, 11,2mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Chất kết tủa màu trắng tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (225mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 364,9 (M+H)

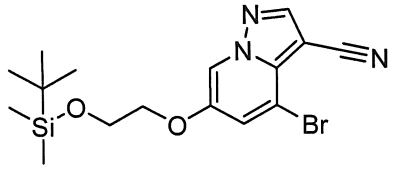
Hợp chất trung gian P24



6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 100mg, 0,420mmol), 1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (Hợp chất trung gian R10; 207mg, 0,504mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (19,4mg, 0,0168mmol), $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (630µl, 1,26mmol) và 1,4-dioxan (2,80ml) được thổi $N_{2(khí)}$, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C trong môi trường $N_{2(khí)}$. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, được lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (145mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

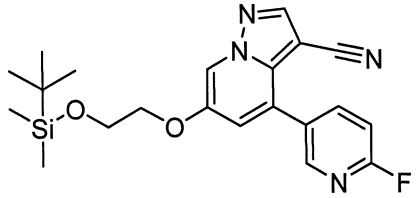
Hợp chất trung gian P25



4-bromo-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (451µl, 2,10mmol), 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 500mg, 2,10mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (871mg, 6,30mmol) trong DMF (10,5ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (420mg, hiệu suất 49%).

Hợp chất trung gian P26

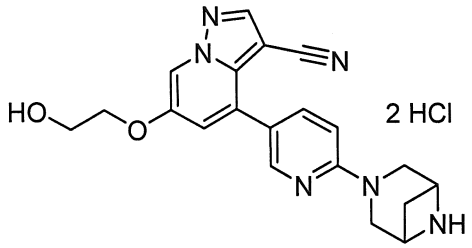


6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P25; 420mg, 1,06mmol) trong dioxan (10,6ml) được xử lý lần lượt bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (355mg, 1,59mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (61,2mg, 0,530mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (2,65ml, 5,30). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và bình này được bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 90°C, và sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (10ml) và nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-15% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng không tinh khiết. Chất không tinh khiết được

sắc ký lại trên silic oxit (EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (351mg, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6-) δ: 8,81 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,25 (td, 1H, J=7,8, 2,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,38 (dd, 1H, J=7,8, 2,3 Hz), 4,21 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,97 (t, 2H, J=4,7 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Hợp chất trung gian P27

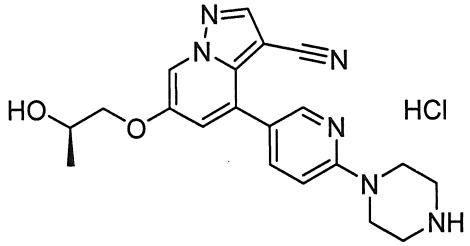


4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P26; 110mg, 0,267mmol), este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (159mg, 0,800mmol) trong DMSO (2,5ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được tách và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 17%), hợp chất này được sử dụng trong bước 2. MS (apci) m/z = 591,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (22mg, 0,046mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (3ml, 0,046mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (17mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

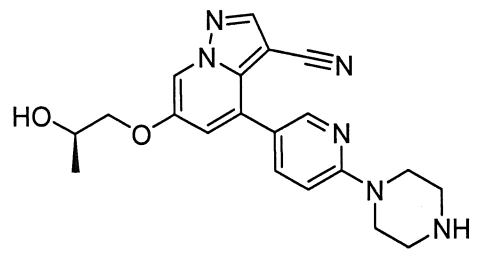
Hợp chất trung gian P28



(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 116; 68,3mg, 0,143mmol) trong DCM (714µl) được xử lý bằng TFA (110µl, 1,43mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA được chuyển hóa thành muối HCl bằng cách hòa tan muối này trong HCl 6N trong iPrOH, sau đó cô hỗn hợp trong chân không, thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (59,2mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

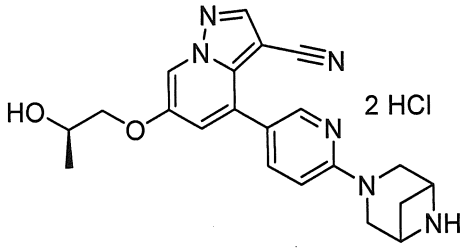
Hợp chất trung gian P29



(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 116; 40mg, 0,084mmol) trong DCM (418µl) được xử lý bằng TFA (64µl, 0,84mmol), sau đó được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa DCM\ và $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M. Pha nước được chiết ngược bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7,2mg, hiệu suất 23%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P30

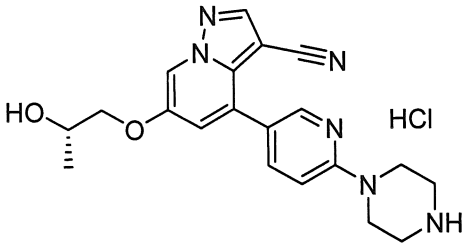


4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Huyền phù chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P4; 40mg, 0,0925mmol) trong DMF (462µl) được xử lý bằng $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (328,7mg, 2,378mmol), và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng dung dịch chứa (R)-2-metyloxiran (32,4µl, 0,462mmol) trong DMF (462µl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C, trước khi cho thêm (R)-2-metyloxiran bổ sung vào (130µl, 1,85mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C, và được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (etyl axetat 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (bước 1; 16mg, 0,0254mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (11,8mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P31



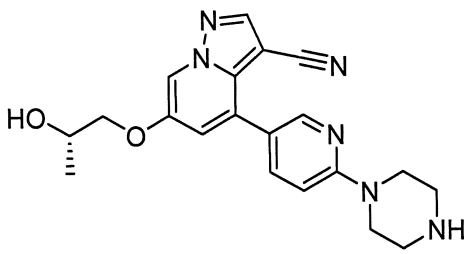
(S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol) trong DMF (2,38ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (329mg, 2,38mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng dung dịch chứa (S)-2-metyloxiran (138mg, 2,38mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-100% trong hexan, sau đó bằng DCM 20%/MeOH làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (176mg, 77%). MS (apci) m/z = 478,9 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (bước 1) trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được xử lý bằng HCl 6N trong iPrOH (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (153mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 378,9 (M+H).

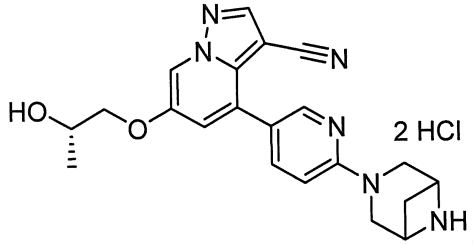
Hợp chất trung gian P32



(S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian 31, Bước 1; 17mg, 0,036mmol) và TFA (27µl, 0,36mmol) trong DCM (178µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M. Pha nước được chiết ngược bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 379,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P33



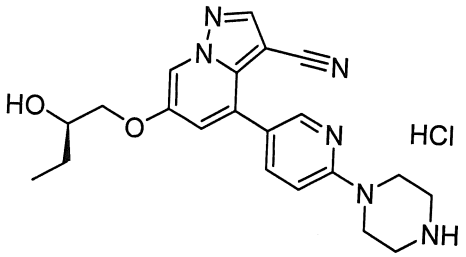
4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Huyền phù chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P4; 40mg, 0,093mmol) trong DMF (462µl) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (63,9mg, 0,462mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng dung dịch chứa (S)-2-metyloxiran (32,4µl, 0,462mmol) trong DMF (462µl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C, trước khi cho thêm (S)-2-metyloxiran (97,2µl, 1,39mmol) bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa EtOAc và nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu

được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (bước 1; 15mg, 0,026mmol) trong DCM (3ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (3ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất định lượng) MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P34



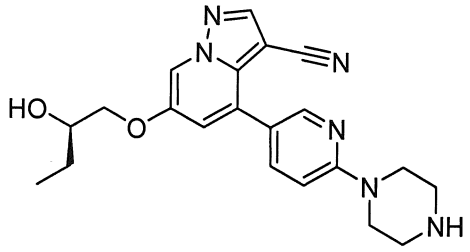
(R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol) trong DMF (2,38ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (329,0mg, 2,38mmol), và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý từ từ bằng dung dịch chứa (R)-2-etyloxiran (171mg, 2,38mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của DCM 0-100% trong hexan, sau đó sử dụng DCM 20%/MeOH làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (190mg, hiệu suất 81,4%). MS (apci) m/z = 492,9 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-

1-carboxylat trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (3ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong HCl 6N trong iPrOH (3ml), sau đó được cô tức thì trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (166mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

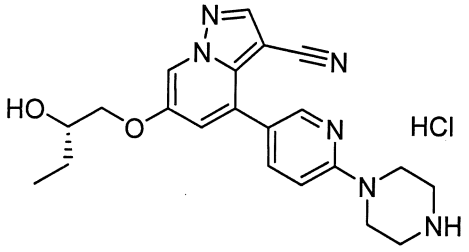
Hợp chất trung gian P35



(R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P34, Bước 1; 52,5mg, 0,107mmol) trong DCM (1,07ml) được xử lý bằng TFA (1,07ml, 0,107mmol), sau đó được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41,9mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Hợp chất trung gian P36



(S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

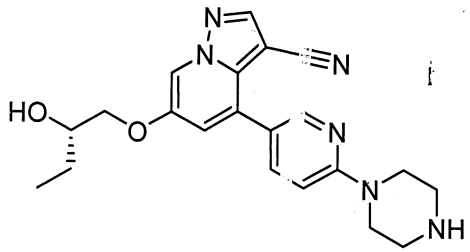
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol)

trong DMF (2,38ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (329,0mg, 2,38mmol) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý từ từ bằng dung dịch chứa (S)-2-etyloxiran (171mg, 2,38mmol) trong DMF (1ml). Sau khi khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-100% trong hexan, sau đó là DCM 20%/MeOH làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (175mg, hiệu suất 75%). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (3ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong HCl 6N trong iPrOH (3ml) và sau đó được cô tạo thì trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (153mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 392,8 (M+H).

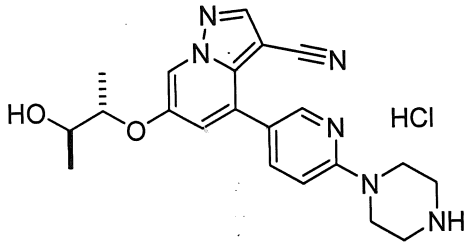
Hợp chất trung gian P37



(S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P36, Bước 1; 86mg, 0,17mmol) trong DCM (1,2ml) được xử lý bằng TFA (1,2ml, 0,17mmol), sau đó được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

Hợp chất trung gian P38

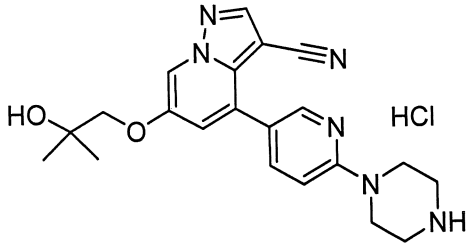


6-(((2*S**,3*R**)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(((2*S**,3*R**)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol) trong DMF (1ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (329mg, 2,38mmol), và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng dung dịch chứa (2*R**,3*R**)-2,3-dimetyloxiran (171mg, 2,38mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 20% DCM/MeOH làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (223mg, 95,6%). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(((2*S**,3*R**)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(((2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (3ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được xử lý bằng HCl 6N trong iPrOH (3ml), sau đó được cô tức thì trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (195mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 392,9 (M+H).

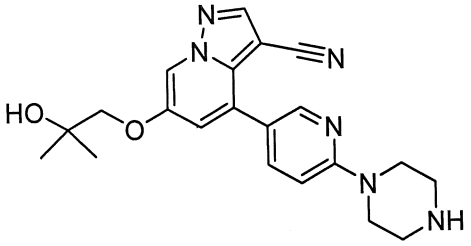
Hợp chất trung gian P39



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 152; 234mg, 0,476mmol) trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (3ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được xử lý bằng HCl 6N trong iPrOH (3ml) và sau đó được cô tức thì trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (187mg, hiệu suất 92%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

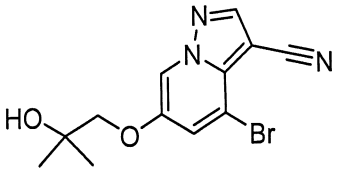
Hợp chất trung gian P40



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 152; 17mg, 0,035mmol) trong DCM (173µl) được xử lý bằng TFA (27µl, 0,35mmol), sau đó được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (10ml) và $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (5ml). Pha nước được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P41

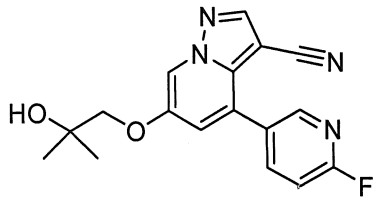


4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 10,0g, 42,0mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (17,4g, 126mmol) trong DMF (50ml) được xử lý bằng 2,2-dimetyloxiran (36,9ml, 420mmol).

Sau khi bịt kín bình này, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 60°C, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 85°C. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng được rót vào nước (400ml), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và bánh lọc được rửa bằng nước. Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11g, hiệu suất 84%).

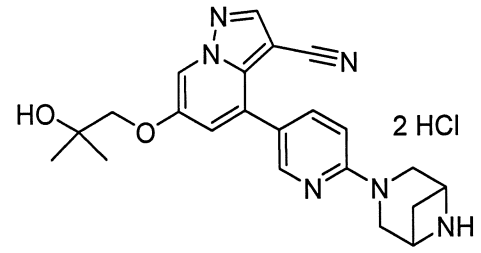
Hợp chất trung gian P42



4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P41; 10,0g, 32,2mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (10,8g, 48,4mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (1,12g, 0,967mmol) trong dioxan (200ml) được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (64,5ml, 129mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 85°C trong môi trường $N_{2(khí)}$. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được rót vào nước lạnh (1,5 lít). Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng cách cho thêm axit xitric 10%. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, huyền phù tạo thành được lọc trong chân không. Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10g, hiệu suất 95%).

Hợp chất trung gian P43

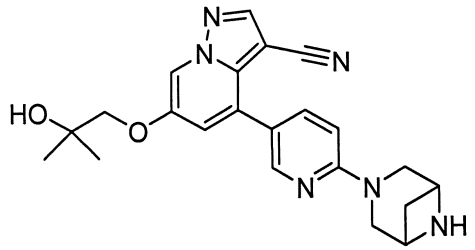


4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 1,70g, 8,55mmol), este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (1,70g, 8,55mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (7,88g, 57,0mmol) trong DMSO (7ml) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Huyền phù đặc tạo thành được pha loãng bằng DMSO bổ sung (2ml) và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước (100ml). Hỗn hợp nước được rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-80%/hexan làm hệ dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,87g, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (xem bước 1; 3,05g, 6,04mmol) trong DCM (20ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (15,1ml, 60,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM và toluen, và sau đó được siêu âm trước khi cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (2,44g, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

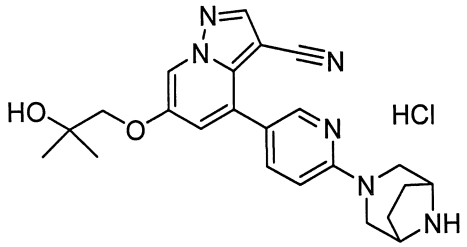
Hợp chất trung gian P44



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P43, bước 2; 2,0g, 4,2mmol) trong DCM (42ml) được rửa bằng $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 1N. Các chất chiết trong nước kết hợp được chiết ngược bằng DCM. Sau đó, tất cả các chất chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, sau đó được cho đi qua PS frit và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (244mg). Do lượng đáng kể của sản phẩm mong muốn vẫn ở trong chất chiết trong nước, các chất chiết trong nước kết hợp được cho đi qua dãy công đoạn chiết, trước tiên bằng iPrOH 20%trong DCM (3 x 50ml). Sau đó, các chất chiết trong nước được xử lý bằng NaCl, và được khuấy trong 3 giờ với iPrOH 20% trong DCM (200ml). Các chất chiết trong nước được tách ra và pha loãng bằng MeOH (500ml). Huyền phù tạo thành được lọc và tất cả các chất chiết hữu cơ từ trình tự chiết được kết hợp và cô trong chân không để thu được tổng lượng thu hồi bằng 1,75g hợp chất nêu ở đề mục này lẫn với các muối vô cơ. Chất có lẫn tạp chất được nghiền với DCM và được lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,26g, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P45



4-(6-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

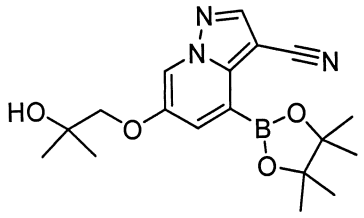
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat. Hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P41; 45mg, 0,145mmol), axit (6-(8-(tert-butoxycacbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic (Hợp chất trung gian R11; 53,2mg, 0,160mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (16,8mg, 0,0145mmol) trong $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (363µl, 0,725mmol) và dioxan (725µl) được thổi $N_{2(khí)}$, sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 100°C trong môi trường $N_{2(khí)}$. Hỗn hợp được làm

nguội đến nhiệt độ môi trường và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (64mg), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua.

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (64mg, 0,12mmol) trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (1ml) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng HCl 6N trong iPrOH (2ml), sau đó được cô tức thì trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (24mg, tổng hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 419,2(M+H).

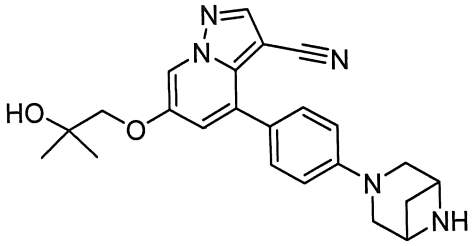
Hợp chất trung gian P48



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P41; 2,0g, 6,4mmol), bis(pinacolato)diboron (2,5g, 9,7mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,53g, 0,64mmol), và KOAc (1,9g, 19mmol) trong dioxan (15ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút. Bình này được bịt kín và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100ml). Huyền phù tạo thành được lọc, và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25% trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,2g, hiệu suất 91%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,35 (s, 6H).

Hợp chất trung gian P49



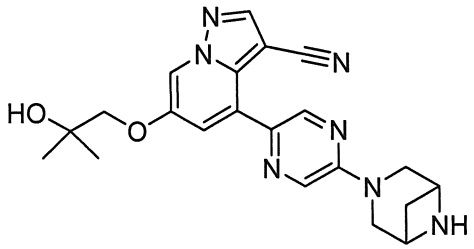
4-(4-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(4-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Trong bình cao áp, hỗn hợp của 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P48; 0,100g, 0,280mmol), tert-butyl 3-(4-bromophenyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R14; 98,9mg, 0,280mmol), X-Phos (26,7mg, 0,0560mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (12,8mg, 0,0140mmol) trong dioxan (1,0ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 1 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (420µl, 0, 840mmol), và sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút nữa trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10% trong DCM làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (86mg, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 404,2 (des-Boc M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(4-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (86mg, 0,17mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (26µl, 3,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 1M (độ pH = 14). Hỗn hợp trong nước tạo thành được khử bỏ bằng muối $NaCl_{(chất\ rắn)}$ và được chiết bằng $CHCl_3$. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này (62mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 404,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P50



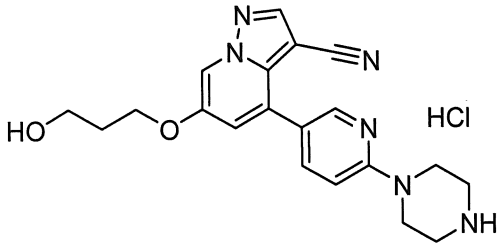
4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Trong bình cao áp, hỗn hợp của 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P48; 0,100g, 0,280mmol), tert-butyl 3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R15; 91,4mg, 0,294mmol), X-Phos (26,7mg, 0,0560mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (12,8mg, 0,0140mmol) trong dioxan (1,0ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 1 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (420µl, 0, 840mmol), và sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút nữa trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 20% trong DCM làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62mg, hiệu suất 37%).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (68mg, 0,13mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (21µl, 2,7mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 1M (độ pH = 14). Hỗn hợp trong nước tạo thành được khử bỏ bằng muối $NaCl_{(chất\ rắn)}$ và được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong

chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P51



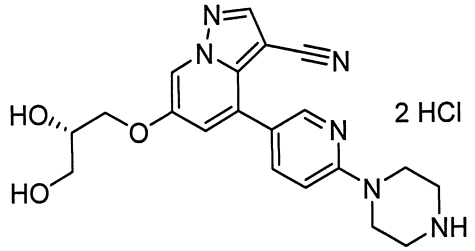
6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 250mg, 0,595mmol), (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (136µl, 0,743mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (247mg, 1,78mmol) trong DMF (2,97ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (334mg, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 593,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (334mg, 0,563mmol) trong DCM (2,82ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (2,82ml, 11,3mmol), và sau đó được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (234mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 378,9 (M+H).

Hợp chất trung gian P52

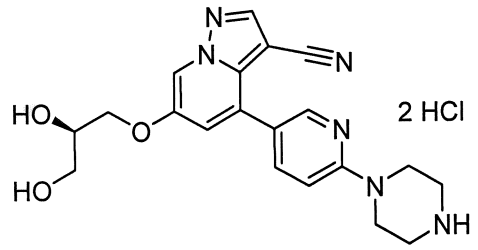


(S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 150mg, 0,357mmol), (S)-4-(clometyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (53,4µl, 0,392mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (389mg, 1,20mmol) trong DMF (3,57ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (71mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (71mg, 0,106mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (3ml), và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (41,9mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P53



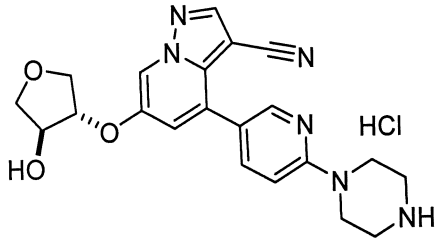
(R)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn

hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (130mg, 0,309mmol), (R)-4-(clometyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (46,6µl, 0,340mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (337mg, 1,04mmol) trong DMF (3,09ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, hiệu suất 24%). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (bước 1; 40mg, 0,075mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (2ml), và sau đó được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (30mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P54



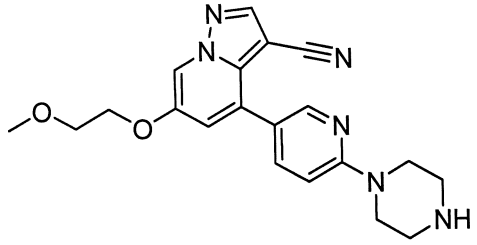
6-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 115mg, 0,274mmol) trong DMF (1,37ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (189mg, 1,37mmol), sau đó được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm (1R,5S)-

3,6-dioxabixyclo[3.1.0]hexan (118mg, 1,37mmol) dưới dạng dung dịch trong DMF (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C, tiếp đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-100% trong hexan, sau đó là DCM 20%/MeOH làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (apci) m/z = 508,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong HCl 6N trong iPrOH (2ml) và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (83mg, tổng hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 406,8 (M+H).

Hợp chất trung gian P55



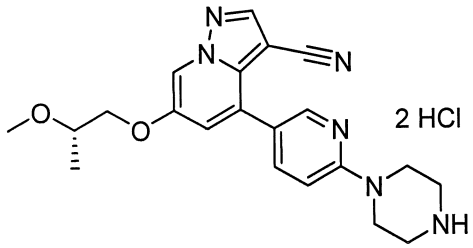
6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa *PPh₃* (377,9mg, 1,441mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (10ml) được xử lý bằng DIAD (283,7µl, 1,441mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (20,0ml), dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 403,9mg, 0,9606mmol) và 2-metoxyetanol (90,90µl, 1,153mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô trong chân không và tinh chế bằng silic oxit (hexan 50-100% - EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng ngay cho bước 2. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (10ml) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95% - ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (196,1mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P56



(S)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

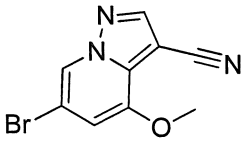
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat.

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa *PPh3* (210mg, 0,799mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (4ml) được xử lý bằng DIAD (155µl, 0,799mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (4,0ml), huyền phù chứa (S)-2-metoxypropan-1-ol (72,0mg, 0,799mmol) và tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 168mg, 0,400mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng silic oxit (axeton 0-100% - hexan làm

dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (242mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (197mg, 0,400mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, tạo đồng sôi với Et_2O (5ml), để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (233mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

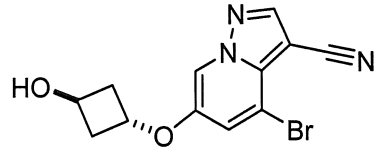
Hợp chất trung gian P57



6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 1-amino-3-bromo-5-metoxypyridin-1-ium 2,4,6-trimetylbenzensulfonat (Hợp chất trung gian P1, Phần B, Bước 1, 400g, 0,99 mol) trong axetonitril (3,2 lít) được cho thêm 2-cloacrylonitril (130g, 1,49 mol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá đến nhiệt độ gần bằng 0°C trước khi DBU (559g, 3,67 mol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (9,6 lít) và được lọc. Chất rắn ướt tách được được hòa tan trong DCM và pha nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được lọc qua tấm silic oxit (800g) và được rửa bằng DCM. Phần nước lọc hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được nghiền với MTBE (450ml), được lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng ngà (75g, hiệu suất 30%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,03 (s, 3H).

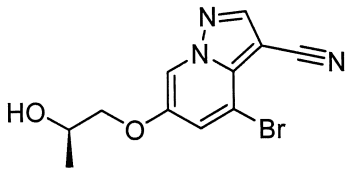
Hợp chất trung gian P58



4-bromo-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 0,250g, 1,05mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (0,435g, 3,15mmol) trong DMF (1ml) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được xử lý bằng (1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl 4-metylbenzensulfonat (Hợp chất trung gian R18; 0,254g, 1,05mmol). Bình phản ứng được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 50°C, sau đó khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 65°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước muối/nước theo tỷ lệ 1:1 (50ml), pha loãng bằng MTBE (20ml) và được khuấy mạnh trong 20 phút. Huyền phù hai pha được lọc trong chân không, các chất rắn được thu gom, và phần nước lọc được chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn từ phần nước lọc được kết hợp với các chất rắn từ quá trình lọc và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc:hexan theo tỷ lệ 1:1 làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,97 (m, 4H).

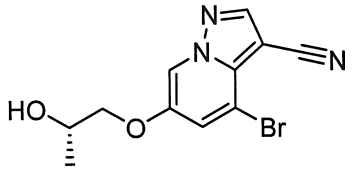
Hợp chất trung gian P59



(R)-4-bromo-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 500mg, 2,10mmol) trong DMF (4ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1,451g, 10,5mmol) và (R)-2-metyloxiran (2,21ml, 31,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 50°C trong bình kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-90%:nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (365mg, hiệu suất 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

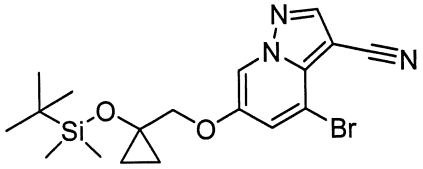
Hợp chất trung gian P60



(S)-4-bromo-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 500mg, 2,10mmol) trong DMF (4ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1451mg, 10,5mmol) và (S)-2-metyloxiran (1830mg, 31,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 50°C trong bình kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml). Nhũ tương tạo thành được lọc qua thủy tinh thô frit, và phần nước lọc hai pha được tách ra. Các chất chiết hữu cơ được rửa lại bằng nước muối (50ml), sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-90%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (357mg, hiệu suất 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

Hợp chất trung gian P61

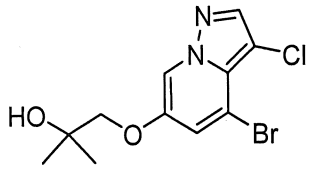


4-bromo-6-((1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa triphenylphosphin (885,9mg, 3,378mmol) trong THF:DCM theo tỷ lệ 1:1 (10ml) được xử lý bằng DIAD (665,0µl, 3,378mmol), sau đó được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 536,0mg, 2,252mmol) và (1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metanol (Hợp chất trung gian R19; 546,8mg, 2,702mmol) trong THF:DCM theo tỷ lệ 1:1 (10ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh

chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-75%-EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (404,2mg, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,49-7,48 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

Hợp chất trung gian P62



1-((4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol

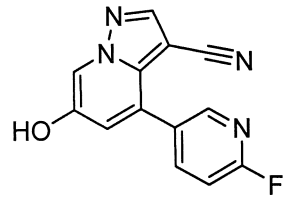
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Huyền phù chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P1, Phần B, bước 3; 15g, 66mmol) trong DCM (100ml) được xử lý bằng NCS (8,821g, 66,06mmol), và hỗn hợp này được siêu âm trong 5 phút. Sau khi khuấy hỗn hợp tạo thành qua đêm ở nhiệt độ môi trường, NCS (1,25g) bổ sung được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ nữa, sau đó được pha loãng bằng Et_2O (100ml), được khuấy trong 10 phút và siêu âm trong 2 phút ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, rửa các chất rắn bằngEt_2O (2 x 100ml). Phần nước lọc được pha loãng bằng Et_2O bổ sung (100ml), sau đó được siêu âm và lọc trong chân không. Các chất rắn từ cả hai bước lọc được kết hợp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,69g, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 260,9, 263,0 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ol. Trong môi trường $N_{2(khí)}$, (4-bromo-3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (7,59g, 29,0mmol) được tạo huyền phù trong DCE (290ml), sau đó được xử lý từ từ (trong 5 phút) bằng $AlCl_3$ (11,6g, 87,1mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 76°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DMA (75ml) gây ra sự tỏa nhiệt nhẹ. DCE được loại bỏ trong chân không, và chất còn lại được pha loãng bằng nước (125ml). Huyền phù trong nước được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được lọc ở nhiệt độ lạnh trong chân không. Các chất rắn được rửa bằng nước lạnh (ở nhiệt độ 0°C) (50ml), và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,00g, hiệu suất 98%). Chất thô được hòa tan

trong DMA khan (150ml) và lọc qua nút silic oxit, rửa nút này bằng DMA khan bổ sung (7 x 50ml). Một phần của phần nước lọc (300ml) được sử dụng cho Bước 3. MS (apci) m/z = 246,9, 248,9 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-((4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol. Dung dịch chứa 4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ol 0,06M trong DMA (300ml, 17,0mmol được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (23,5g, 170mmol) và 2,2-dimetyloxiran (7,45ml, 84,9mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ 55°C, lượng 2,2-dimetyloxiran bổ sung (7,45ml, 84,9mmol) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng chậm được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 55°C, trước khi phần phân ước thứ hai của $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (10g, 72,3mmol) và lượng 2,2-dimetyloxiran bổ sung (7,45ml, 84,9mmol) được đưa vào. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 85°C với nỗ lực thúc đẩy phản ứng hoàn toàn. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách cho thêm $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa:nước theo tỷ lệ 1:1 (200ml). Hỗn hợp phản ứng đã tôi được rửa bằng EtOAc (5 lần), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với nước (100ml), và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,62g, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 319,0, 321,0 (M+H).

Hợp chất trung gian P63



4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-bromo-4-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), dung dịch chứa 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P57; 200g, 873mmol) trong DMA (2494ml) được khuấy ở nhiệt độ 40°C, và được xử lý nhỏ giọt (3 giọt/giây) với $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 2M (105ml, 1746mmol), sau đó với nước (5ml; để rửa phễu bổ sung). Dodexyl mercaptan (418ml, 1746mmol) được cho thêm nhỏ giọt (3 giọt/giây). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 40°C. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước lạnh (ở nhiệt độ

~10°C) (8 lít), và độ pH được điều chỉnh đến mức ~5 bằng cách cho thêm dung dịch axit xitric 10% trong nước. Hỗn hợp phản ứng đã tôi được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó để yên trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường để cho phép tạo ra thêm chất kết tủa. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi được lọc trong chân không, rửa bằng nước (1,5 lít). Bánh lọc được làm khô trong chân không trong 2 giờ, sau đó được nghiền với heptan (2 lít), được lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (181g, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 11,81 (br s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,87 (d, 1H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl triflometansulfonat. Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), huyền phù lạnh (ở nhiệt độ 4°C) chứa 6-bromo-4-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Bước 1; 100g, 420,1mmol) trong DMA (2100ml) được xử lý từ từ (trong 10 phút) bằng DIEA (146,7ml, 840,2mmol). Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 2°C) được xử lý nhỏ giọt (3 giọt/giây) với dung dịch chứa 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl) metansulfonamit (157,6g, 441,1mmol) trong DMA (80ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ thấp (0-13°C) trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ (trong 15 phút) vào nước đá (8 lít). Hỗn hợp phản ứng đã tôi được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không qua giấy lọc vải, ép bánh lọc bằng dao trộn và rửa bằng nước lạnh (3 lít). Bánh lọc tạo thành được làm khô trong chân không trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (148,5g, hiệu suất 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 9,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-bromo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp lạnh (ở nhiệt độ 0°C) của 6-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl triflometansulfonat (Bước 2; 98,5g, 253mmol) và 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (56,4g, 253mmol) trong dioxan (2 lít) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp lạnh này được xử lý bằng $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (8,26g, 10,1mmol), và được thổi lại $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút. Sau khi khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C, dung dịch chứa KOAc (49,6g, 506mmol) trong nước (500ml) được cho thêm vào hỗn hợp trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$). Hỗn hợp này được khuấy cơ học qua đêm ở nhiệt độ môi trường dưới áp suất dương của $N_{2(khí)}$. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (7 lít), và được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường.

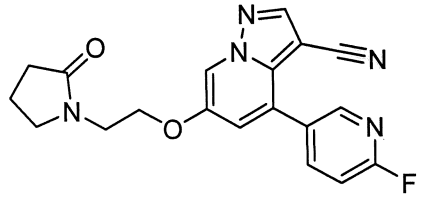
Huyền phù tạo thành được lọc, và rửa bằng MTBE (1 lít). Bánh lọc tạo thành được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75g, hiệu suất 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 9,49 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,40 (m, 1H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Huyền phù chứa 6-bromo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Bước 3; 55,1g, 174mmol), bis(pinacolato)diboron (46,3g, 182mmol), và KOAc (51,2g, 521mmol) trong DMSO (430ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (1,42g, 1,74mmol), và được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút nữa. Hỗn hợp tạo thành được khuấy cơ học trong 16 giờ ở nhiệt độ 70°C dưới áp suất dương của $N_{2(khí)}$. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc:nước theo tỷ lệ 1:1 (4,0 lít), và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được rửa lần lượt bằng nước (500ml) và EtOAc (500ml), và phần nước lọc hai pha được tách ra. Lớp hữu cơ được sa lắng tạm thời về một phía trong khi lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 1 lít). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (2 x 1 lít) và nước muối (500ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và lọc. Phần nước lọc được xử lý bằng nhựa Si-Thiol (2g; để tẩy tạp Pd còn dư), và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được lọc, nhựa được rửa bằng EtOAc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Chất thô được sắc ký trên silic oxit (bằng cách sử dụng hexan 5-60%-axeton làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và cô trong chân không để thu được chất bán tinh khiết. Chất bán tinh khiết được tái kết tinh theo mẻ bằng cách hòa tan một phần chất này (12,3g) trong axeton (120ml) ở nhiệt độ 60°C. Dung dịch nóng được xử lý bằng hexan (120ml), sau đó được để nguội đến nhiệt độ môi trường trước khi cho vào tủ lạnh ở nhiệt độ -18°C trong 2 giờ. Huyền phù lạnh được lọc trong chân không, rửa các chất rắn tinh khiết bằng hexan ở nhiệt độ môi trường. Lặp lại quá trình tái kết tinh này đối với chất thô còn lại để tách dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (46,2g, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99-8,98 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 7,57-7,56 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 1,34 (s, 12H).

Bước 5: Điều chế hợp chất 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-

carbonitril. Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Bước 4; 22,96g, 57,06mmol) trong THF (315ml, 0,2 M) được xử lý bằng $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 2M (142,6ml, 285,3mmol) sau đó cho thêm nhỏ giọt $H_2O_{2(dung\ dịch)}$ 35% trọng lượng (29,97ml, 342,3mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 0°C, trước khi tôi bằng $Na_2S_2O_{3(dung\ dịch)}$ 3M (114,1ml, 342,3mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp đã tôi được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, trước khi phân bố hỗn hợp giữa MTBE (1 lít) và nước (200ml). Hỗn hợp hai pha được khuấy trong 15 phút và sau đó được lọc, rửa bằng nước bổ sung. Phần nước lọc hai pha tạo thành được tách, và các chất chiết hữu cơ từ phần nước lọc được rửa bằng $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 0,1M (200ml). Chất chiết trong nước được kết hợp, rửa bằng MTBE (500ml), sau đó được axit hóa đến độ pH ~5 bằng cách sử dụng axit xitric dạng rắn. Huyền phù trong nước tạo thành được pha loãng bằng nước bổ sung (250ml), được khuấy trong 30 phút, và sau đó được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,3g, hiệu suất 66%). MS (APCI Neg), m/z = 253,0 (M-H).

Hợp chất trung gian P64

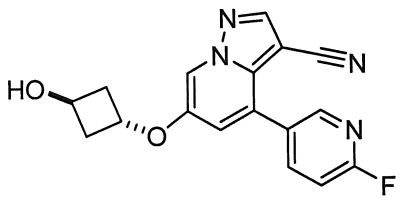


4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P63; 200mg, 0,787mmol) trong DMA (6ml) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (769mg, 2,36mmol) và 1-(2-cloetyl)pyrolidin-2-on (139mg, 0,944mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong bình kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa nước và DCM, sau đó được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải

gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (115mg, hiệu suất 34%). MS (apci), m/z = 366,1 (M+H).

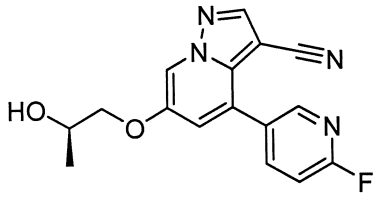
Hợp chất trung gian P65



4-(6-flopyridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P58; 0,100g, 0,325mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (629mg, 2,82mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (217mg, 0,188mmol) trong dioxan (1ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 1 phút, sau đó được xử lý bằng $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (0,470ml, 0,974mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút, trước khi bịt kín bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 40% trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (96mg, hiệu suất 91%). MS (apci) m/z = 325,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P66

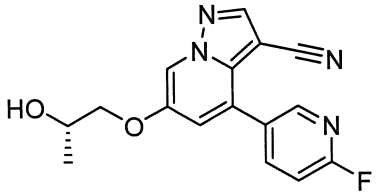


(R)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong ống cao áp, dung dịch chứa (R)-4-bromo-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P59; 365mg, 1,23mmol) trong dioxan (6ml) được xử lý bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (330mg, 1,48mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (1849µl, 3,70mmol), sau đó được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (35,6mg, 0,0308mmol), sau đó được thổi lại $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ

môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (25ml), và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, và các chất rắn được thu gom để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (229mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

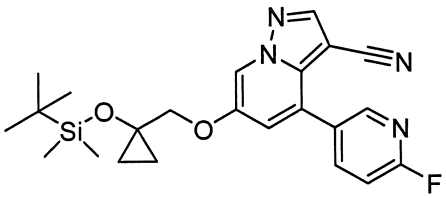
Hợp chất trung gian P67



(S)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong ống cao áp, dung dịch chứa (S)-4-bromo-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P60; 357mg, 1,21mmol) trong dioxan (6ml) được xử lý bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (323mg, 1,45mmol), và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (1808µl, 3,62mmol) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (34,8mg, 0,0301mmol), sau đó được thổi lại $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25ml) và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và các chất rắn được thu gom để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (191mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P68

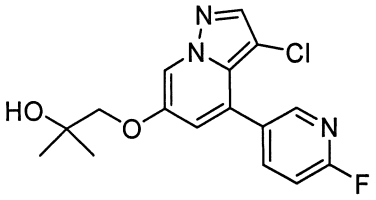


6-((1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-6-((1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P61; 404,2mg, 0,9569mmol), trong dioxan:nước theo tỷ lệ 4:1 (10ml) được xử lý bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

(234,8mg, 1,053mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (110,6mg, 0,09569mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (396,8mg, 2,871mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, trước khi bịt kín bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, được rửa bằng nước (1 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-75%-EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (292,6mg, hiệu suất 70%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,20-7,19 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,14 (s, 6H).

Hợp chất trung gian P69

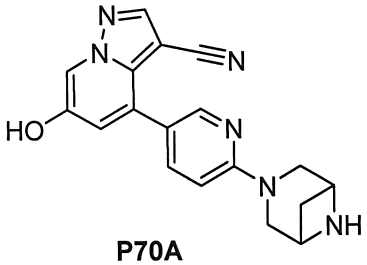


1-((3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol

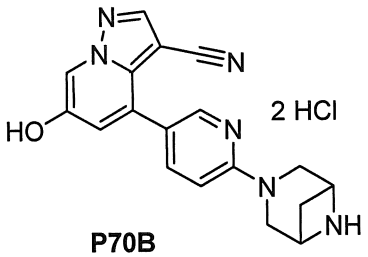
Trong bình cao áp, hỗn hợp của 1-((4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol (Hợp chất trung gian P61; 1,44g, 4,51mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,51g, 6,76mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (260mg, 0,225mmol) trong dioxan (50ml) được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (15ml, 27mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $N_{2(khí)}$ trong 10 phút, trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (75ml), và chiết bằng MTBE (3 x 75ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (370mg, hiệu suất 25%). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P70A: 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril và Hợp chất trung gian P70B: 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-

carbonitril dihydroclorua



P70A



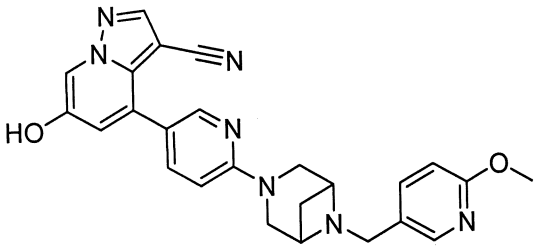
P70B

Bước 1. Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P63; 1,256g, 4,941mmol) và tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (1,371g, 6,917mmol) trong DMSO (6ml) được xử lý bằng DIEA (1,721ml, 9,881mmol). Bình phản ứng được bịt kín, và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ 60°C. Tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat bổ sung (0,586g) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (60ml), và huyền phù tạo thành được lọc trong chân không. Các chất rắn được thu gom, sau đó được hòa tan trong EtOAc, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Theo cách riêng biệt, phần dung dịch nước lọc được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (4 lần), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cả phần cặn thô và các chất rắn từ quá trình lọc được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-95%:axeton làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g, hiệu suất 49%). MS (apci), m/z = 433,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril và 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (1,0g, 2,40mmol) được hòa tan trong TFA:DCM theo tỷ lệ 1:1 (5ml), pha loãng bằng DCM (5ml) và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần), và các chất chiết hữu cơ

kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được Hợp chất trung gian P70A: 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (322,9mg, hiệu suất 40%). MS (apci), m/z = 333,1 (M+H). Theo cách riêng biệt, các chất chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Huyền phù được lọc trong chân không và phần nước lọc được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn này được hòa tan trong MeOH và xử lý bằng HCl đậm đặc (10ml). Huyền phù được lọc, và cô trong chân không để loại bỏ MeOH, trước khi pha loãng bằng MeOH (10ml) và MTBE (40ml). Huyền phù tạo thành được siêu âm trong vài phút, sau đó được lọc. Các chất rắn được rửa bằng MTBE và làm khô trong chân không để thu được Hợp chất trung gian P70B: 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (450,7mg, hiệu suất 46%). MS (apci), m/z = 333,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P71

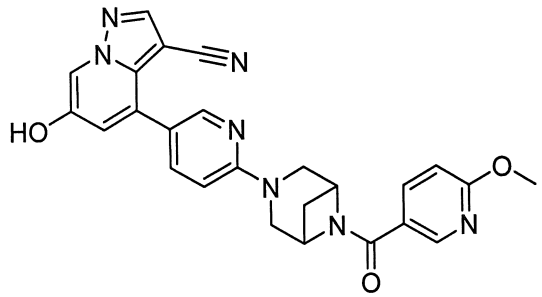


6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P70B; 322,9mg, 0,9715mmol) trong DCM (10ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (137,1mg, 1,943mmol) và 2 giọt axit axetic băng. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (514,8mg, 2,429mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, trước khi đưa 6-metoxynicotinaldehyt (34 mg) và $NaBH(AcO)_3$ (103mg) bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy việc sử dụng hết nguyên liệu ban đầu, trước khi cô hỗn hợp. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và chiết bằng nước (2 lần). Các chất chiết trong nước kết

hợp được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Chất chiết trong nước được rửa bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần), sau đó các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (27,4mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

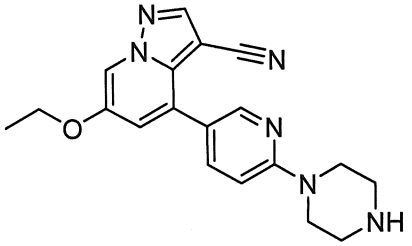
Hợp chất trung gian P72



6-hydroxy-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P70B; 187,7mg, 0,5647mmol) trong DCM (11,3ml) được xử lý bằng axit 2-metoxy-5-pyridincarboxylic (86,48mg, 0,5647mmol), HATU (257,7mg, 0,6776mmol), và DIEA (393,5µl, 2,259mmol). Hỗn hợp tạo thành được để yên trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, trước khi đưa lần lượt axit 2-metoxy-5-pyridincarboxylic (43,23mg, 0,2824mmol) và DIEA (199µl, 1,13mmol) bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, và rửa bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10%/DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (68,6mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

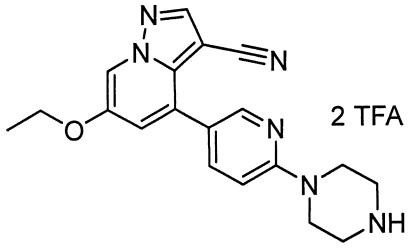
Hợp chất trung gian P73



6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 255,7mg, 0,9058mmol) trong DMSO (3,6ml) được xử lý bằng tert-butyl 1-piperazincarboxylat (337,4mg, 1,812mmol) và DIEA (315,6µl, 1,812mmol), và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được chiết lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (5,0ml). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, hòa tan trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (261,9mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

<u>Hợp chất trung gian P74</u>

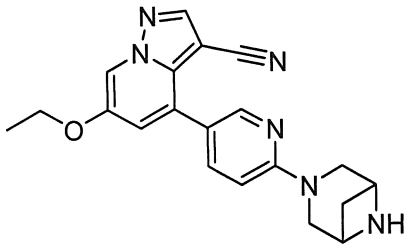


6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 29; 413mg, 0,921mmol) trong DCM (8ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất

định lượng). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

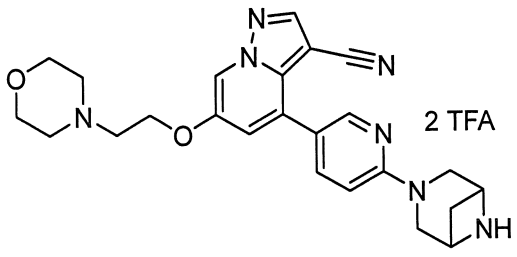
Hợp chất trung gian P75



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 347mg, 1,23mmol) và tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (176,6mg, 0,8908mmol) trong DMSO (0,8ml) được xử lý bằng DIEA (221,7µl, 1,273mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 60°C trong bình kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và chiết bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Chất này được tạo huyền phù trong DCM (1,0ml), và xử lý bằng TFA:DCM theo tỷ lệ 1:1 (0,25ml). Sau khi khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (67,1mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 361,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P76



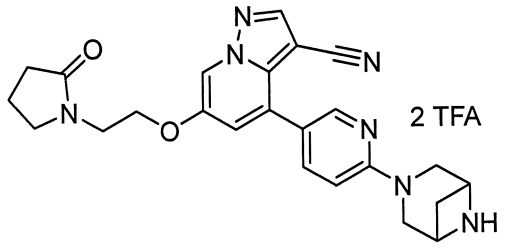
4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-

morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P4; 350mg, 0,809mmol) trong DMA (4046µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (336mg, 2,43mmol) và 4-(2-cloetyl)morpholin (218µl, 1,62mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước (10ml). Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, rửa các chất rắn bằng nước (2 x 10ml), sau đó rửa bằng Et_2O (2 x 10ml). Các chất rắn được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (380mg, hiệu suất 86%). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 380mg, 0,696mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P77



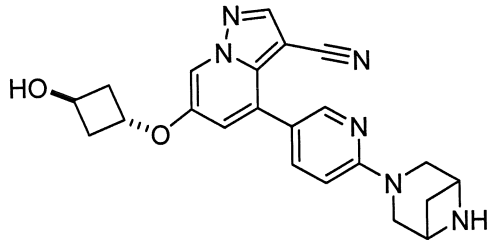
4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-

yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P64; 115mg, 0,315mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (93,6mg, 0,472mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (218mg, 1,57mmol) trong DMSO (630µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và DCM, sau đó được chiết bằng DCM (5 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (85mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 85mg, 0,094mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 444,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P78



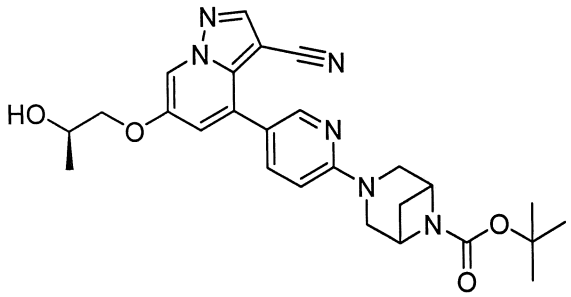
4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P65; 50mg, 0,15mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (0,046g, 0,23mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (0,11g, 0,77mmol) trong DMSO (0,25ml) được khuấy

qua đêm ở nhiệt độ 85°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (1ml), và chiết bằng DCM (3ml). Các chất chiết hữu cơ được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng axeton 10% trong DCM cùng với NH_4OH 0,05% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 56mg, 0,095mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (0,11ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Độ pH của phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 14 bằng cách cho thêm NaOH 1M. Hỗn hợp nước được loại bỏ bằng muối NaCl dạng rắn, sau đó được chiết bằng $CHCl_3$ (2 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P79

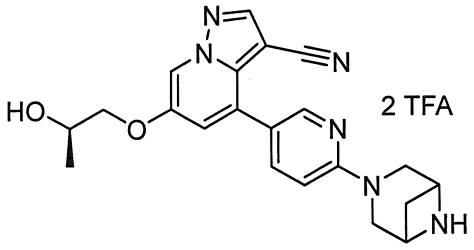


tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của (R)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P66; 100mg, 0,320mmol), este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (95,2mg, 0,480mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (443mg, 3,20mmol) trong DMSO (1601µl) được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước (10ml), và chiết bằng DCM (4 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc,

và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (97mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

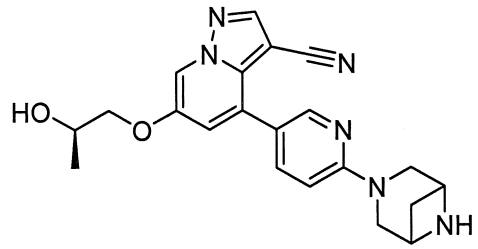
Hợp chất trung gian P80



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat).

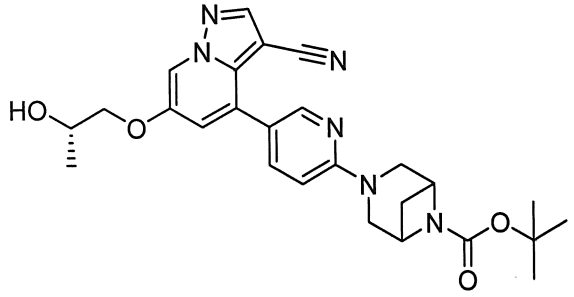
Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P79; 97mg, 0,20mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (122mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 391,15 (M+H).

Hợp chất trung gian P81



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P79; 131mg, 0,267mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-100% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất 72%). MS (apci) m/z = 391,20 (M+H).

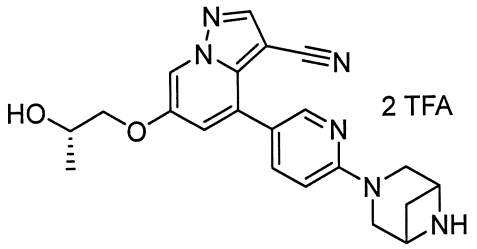
Hợp chất trung gian P82



tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của (S)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P67; 100mg, 0,320mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (95,2mg, 0,480mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (443mg, 3,20mmol) trong DMSO (1601µl) được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (4 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (92mg, hiệu suất 59%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P83

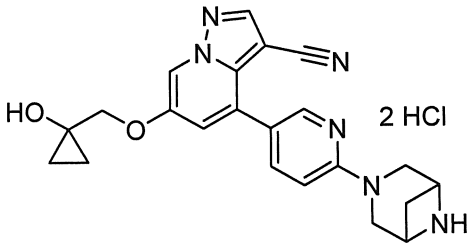


4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P82; 92mg, 0,188mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (116mg, hiệu suất định

lượng). MS (apci) m/z = 391,20 (M+H).

Hợp chất trung gian P84



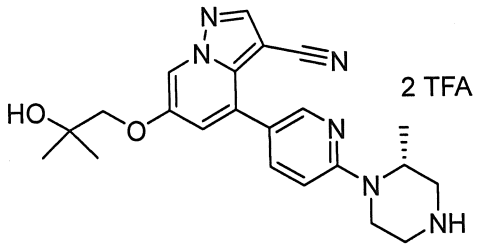
4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Dung dịch chứa 6-((1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P68; 292,6mg, 0,6672mmol) trong DMSO (1,3ml) được xử lý bằng este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (158,7mg, 0,8006mmol) và $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (922,0mg, 6,672mmol) được khuấy trong 14 ngày ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 5-95%-Axeton làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng ngay cho Bước 2. MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; giả sử 0,6672mmol) trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong HCl 6M trong iPrOH (4448µl, 26,69mmol), được siêu âm trong vài phút, sau đó được cô trong chân không

để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (121mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P85

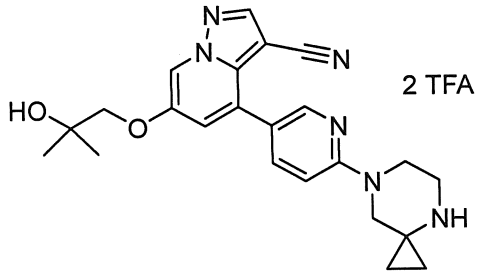


(R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(2-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 1,70g, 8,55mmol), tert-butyl (R)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (123mg, 0,613mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (212mg, 1,53mmol) trong DMSO (409µl) được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (5ml) và chiết bằng DCM (4 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(2-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (Bước 1; 10mg, 0,020mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (0,5ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P86

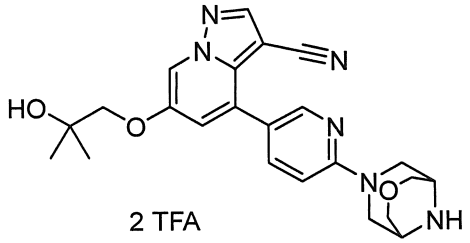


4-(6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 50mg, 0,15mmol), tert-butyl 4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxylat (65mg, 0,31mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (212mg, 1,5mmol) trong DMSO (766µl) được khuấy trong 23 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (4 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69mg, hiệu suất 87%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-carboxylat (Bước 1; 69mg, 0,13mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (86mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

<u>Hợp chất trung gian P87</u>

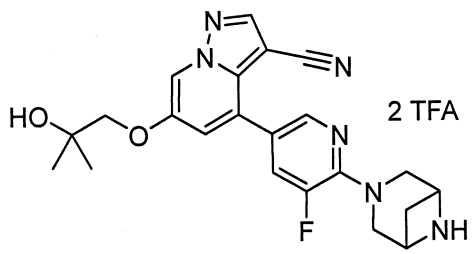


4-(6-(3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 100mg, 0,306mmol), tert-butyl 3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (105mg, 0,460mmol) và $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (127mg, 0,919mmol) trong DMSO (409µl) được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (10ml). Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được thu gom để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (160mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 535,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (Bước 1; 160mg, 0,299mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (198mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

<u>Hợp chất trung gian P88</u>

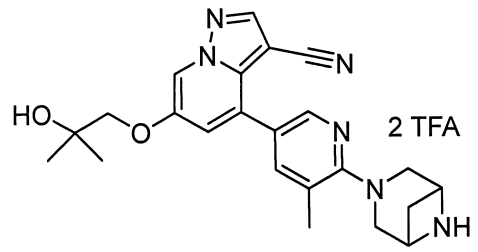


4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-3-flopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P41; 15mg, 0,049mmol), axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyridin-3-yl)boronic (Hợp chất trung gian R; 20mg, 0,059mmol), $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (68mg, 0,49mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (5,7mg, 0,005mmol) trong dioxan (250µl) và nước (200µl) được thổi $Ar_{(khí)}$. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 467,15 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-3-flopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 14mg, 0,027mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 423,10 (M+H).

<u>Hợp chất trung gian P89</u>



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

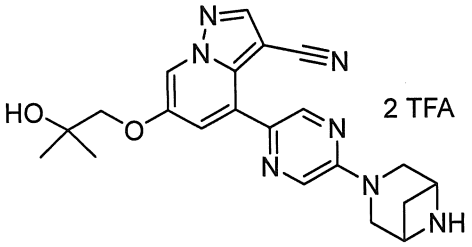
Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P41; 150mg, 0,484mmol) trong dioxan (200ml) được xử lý lần lượt bằng axit 2-flo-3-metylpyridin-

5-boronic (112mg, 0,725mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (55,9mg, 0,0484mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (1209µl, 2,42mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, huyền phù tạo thành được phân bố giữa DCM (10ml) và nước (10ml), và chiết bằng DCM (3x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 341,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-3-metylpyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Bước 1; 60mg, 0,18mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (70mg, 0,35mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (244mg, 1,8mmol) trong DMSO (881µl) được khuấy trong 23 giờ ở nhiệt độ 80°C. Huyền phù tạo thành được phân bố giữa DCM (10ml) và nước (10ml), và chiết bằng DCM (3x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,4mg, hiệu suất 9%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-3-metylpyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 2; 8,4mg, 0,016mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

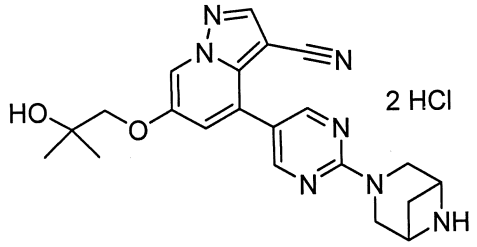
<u>Hợp chất trung gian P90</u>



4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P50, Bước 1; 20mg, 0,040mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 406,15 (M+H).

Hợp chất trung gian P91



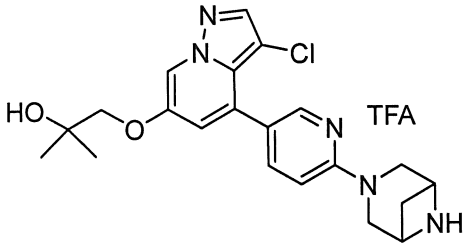
4-(2-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P41; 68mg, 0,22mmol), tert-butyl 3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R21; 88mg, 0,22mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (25mg, 0,022mmol) trong dioxan (730µl) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 30 giây trước khi đưa $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (420µl, 0, 840mmol) vào. Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 2 phút nữa, trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng axeton 15% trong DCM làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề

mục này (53mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 450,2 (M+H); 406,2(des-Boc M).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(2-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 53mg, 0,105mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (524µl, 2,10mmol). Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng MeOH (250µl), và dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (54mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P92



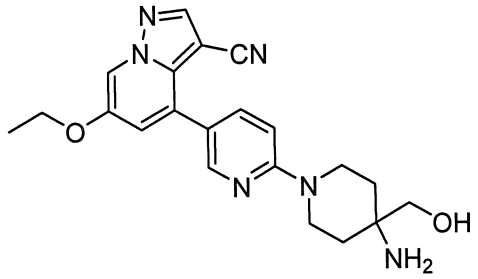
1-((4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol 2,2,2-trifloaxetat

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-(3-clo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp của 1-((3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol (Hợp chất trung gian P69; 258mg, 0,768mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (229mg, 1,15mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (425mg, 3,07mmol) trong DMSO (1,5ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (40mg) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (100 mg) bổ sung, và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng DCM/nước. Hỗn hợp hai pha được rửa bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (330mg, hiệu suất 84%). MS

(apci) m/z = 514,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-((4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-clo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 330mg, 0,642mmol) trong DCM (5ml) được xử lý bằng TFA (1,5ml). Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (392mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P93



4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

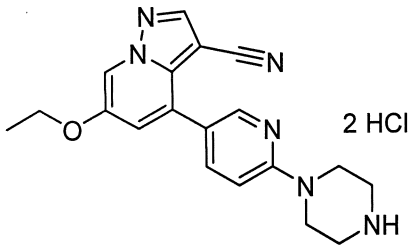
Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 4-((tert-butoxycacbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6, 303,4mg, 1,075mmol) trong DMSO (21,50ml) được cho thêm este metyl của axit 4-N-Boc-amino-piperidin-4-carboxylic (416,5mg, 1,612mmol) và kali cacbonat (297,1mg, 2,150mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (76,7mg, hiệu suất 13,7%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa lithi borohydrua (0,0120ml, 0,365mmol) trong THF (0,912ml) được cho thêm metyl 4-((tert-butoxycacbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (47,5mg, 0,0912mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65,9mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat (65,9mg, 0,134mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (0,2ml, 2,68mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa. Phân đoạn trong nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35,6mg, hiệu suất 68%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P94



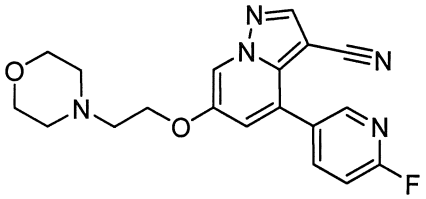
6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 500mg, 1,19mmol) trong DMF (3,96ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (329mg, 2,38mmol) và iodoetan (143µl, 1,78mmol), sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước (32ml). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 15 phút. Huyền phù đặc được lọc, rửa các chất rắn bằng nước (3 x 10ml). Sau khi làm khô trong không khí, các chất rắn được thu gom để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (530mg, hiệu suất 99%). MS

(apci) m/z = 449,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Huyền phù đặc của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Bước 1; 530mg, 1,18mmol) trong MeOH (5,91ml) được xử lý nhỏ giọt bằng HCl 5-6N trong iPrOH (4,73ml, 23,6mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó HCl 5-6N trong iPrOH bổ sung (4,73ml, 23,6mmol) được đưa vào. Sau khi khuấy trong 24 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc trong chân không, rửa các chất rắn lần lượt bằng MeOH (3 x 1ml) và MTBE (3 x 10ml). Các chất rắn được làm khô trong chân không, và được thu gom để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (445mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P95



4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Phương pháp A.

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1, 1000mg, 4,201mmol) trong DMA (21,005 lít) được xử lý bằng kali cacbonat (1742mg, 12,60mmol) và 4-(2-cloetyl)morpholin (1,132ml, 8,402mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaCl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1475mg, 4,200mmol, hiệu suất 99%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 351 (M^+).

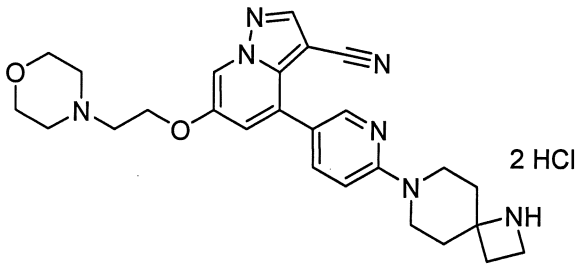
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,83g, 1,394mmol) trong 1,4-dioxan (1000ml) được xử lý bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (373,2181mg, 1,673mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (32,22577mg, 0,0279mmol), và

kali cacbonat trong nước (2,092ml, 4,183mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi Argon và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MTBE và rửa bằng NaOH 1N. Các phân đoạn trong nước được chiết bằng MTBE, sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng HCl 4N. $NaCl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa được thêm vào và hỗn hợp trong nước được chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,341g, 0,928mmol, hiệu suất 66,6%). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

Phương pháp B.

Huyền phù chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P63; 1,00g, 3,93mmol) trong DMA (8ml) được xử lý lần lượt bằng K_2CO_3 (1,63g, 11,8mmol) và 4-(2-cloetyl)morpholin (883mg, 5,90mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ 55°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (50ml), và chiết bằng DCM (3 x 30ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 50ml), làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 5-100% axeton/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (870mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P96

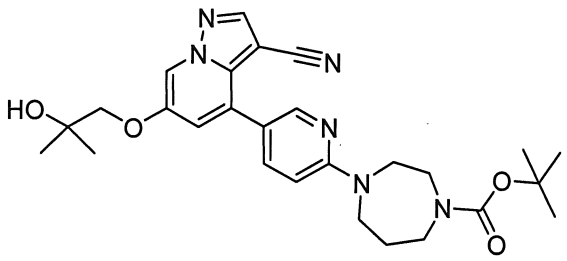


4-(6-(1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-1-carboxylat (Ví dụ 535; 625mg, 1,09mmol) trong DCM (3ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (3,05ml, 15,3mmol), và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng MeOH (3ml), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường.

Huyền phù tạo thành được lọc, rửa các chất rắn tách được bằng Et_2O (5 x 1ml). Phần nước lọc được lọc lại, và các chất rắn tách được được kết hợp và làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (532,3mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

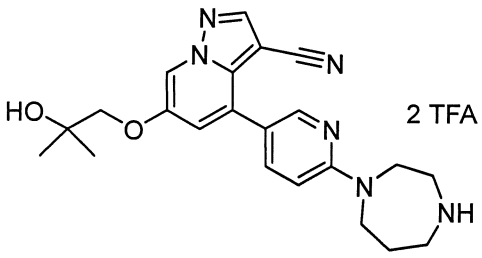
Hợp chất trung gian P97



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-carboxylat

Trong ống cao áp được bịt kín, hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 300mg, 0,919mmol), tert-butyl 1,4-diazepan-1-carboxylat (552mg, 2,76mmol) và TEA (1,03ml, 7,35mmol) trong DMSO (1,8ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, các chất chiết trong nước được rửa bằng DCM bổ sung (3 lần). Sau đó, các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, hiệu suất 86%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P98

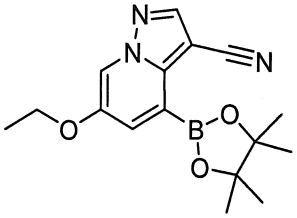


4-(6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P97; 400mg, 0,790mmol) trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng TFA (1,29ml, 15,8mmol), và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (501mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

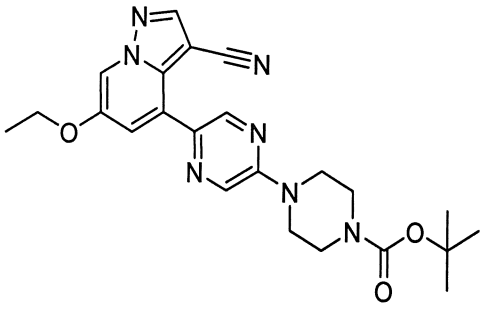
Hợp chất trung gian P99



6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P5; 570mg, 2,14mmol), bis(pinacolato)diboron (5,44g, 21,4mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (174mg, 0,214mmol), và KOAc (1,05g, 10,7mmol) trong dioxan (21,4ml) được thổi $Ar_{(khí)}$, trong 10 phút. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được lọc qua giấy GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế hai lần bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc, sau đó bằng hexan 0-100% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết đủ để sử dụng tiếp (772mg, hiệu suất khoảng 63% trên cơ sở độ tinh khiết 55%). MS (apci) m/z = 314,1 (M+H).

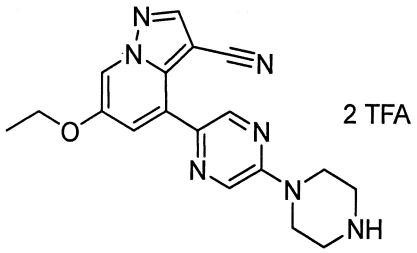
Hợp chất trung gian P100



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P99; 40mg, 0,13), tert-butyl 4-(5-clopyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian R23; 38mg, 0,13mmol), $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (192µl, 0,38mmol), X-phos (12mg, 0,026mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (5,8mg, 0,0064mmol) trong dioxan (639µl) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (2 lần) và nước muối (1 lần), và sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 10-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (49mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 450,2 (M+H).

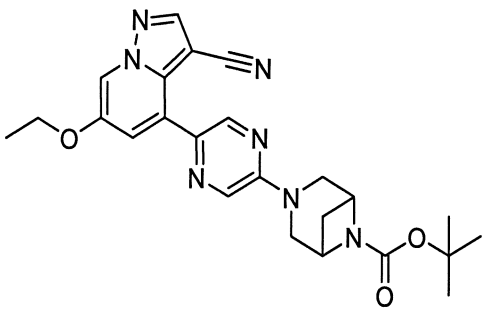
Hợp chất trung gian P101



6-etoxy-4-(5-(piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P100; 27mg, 0,060mmol) trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng TFA (2ml, 26,1mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 350,2 (M+H).

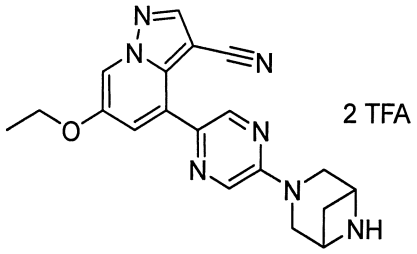
Hợp chất trung gian P102



tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P99; 150mg, 0,479mmol), tert-butyl 3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R15; 149mg, 0,479mmol), $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (718µl, 1,44mmol), X-phos (45,7mg, 0,0958mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (21,9mg, 0,0239mmol) trong dioxan (2,40ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (95mg, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

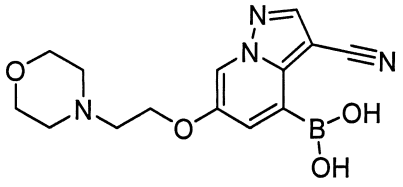
Hợp chất trung gian P103



4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Huyền phù chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P102; 95mg, 0,206mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,1mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (20ml). Chất kết tủa tạo thành được thu gom, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất 82,4%). MS (apci) m/z = 362,1 (M+H).

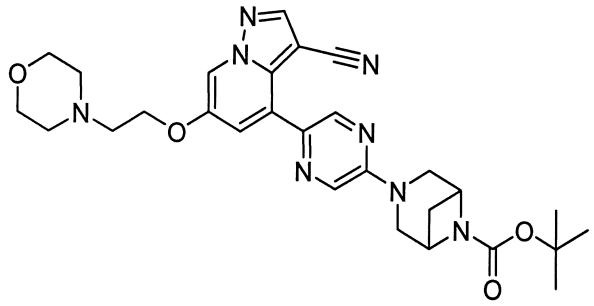
Hợp chất trung gian P104



Axit (3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)boronic

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P95; Phương pháp A, Bước 1; 200mg, 0,336mmol), bis(pinacolato)diboron (1,446g, 5,694mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (46,4mg, 0,0570mmol) và KOAc (167,7mg, 1,709mmol) trong dioxan (3,36ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được lọc qua giấy GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng bước của MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 2%, sau đó là MeOH 98% với NH_4OH 2% làm hệ dung môi rửa giải gradien). Phần cặn đã tinh chế được hòa tan trong DCM (2ml) và nghiền với Et_2O (5ml). Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được tách để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 317,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P105

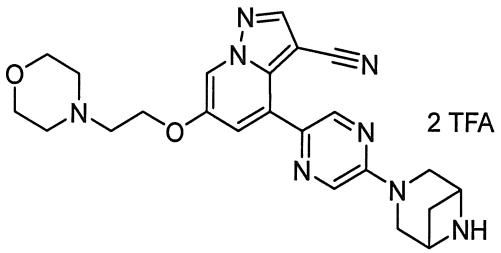


tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của axit (3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)boronic (Hợp chất trung gian P104; 60mg, 0,190mmol), tert-butyl 3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R15; 61,9mg, 0,199mmol), X-phos (18,1mg, 0,0380mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (8,69mg, 0,00949mmol) trong dioxan (949µl) được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (285µl, 0,569mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được lọc qua giấy GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 10% trong DCM cùng với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải

gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

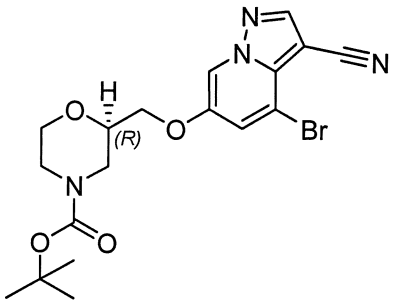
Hợp chất trung gian P106



4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Huyền phù chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P105; 18mg, 0,0329mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,1mmol), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tạo đồng sôi với Et_2O (3 x 5ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,2mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P107

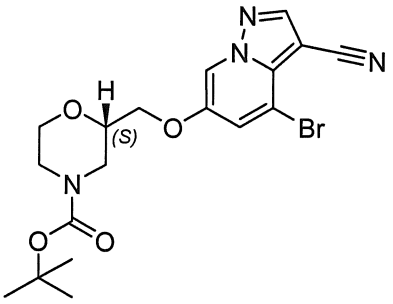


tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hỗn hợp của (R)-tert-butyl 2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat (300mg, 1,07mmol) và 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 255mg, 1,07mmol) trong DMA (2,14ml) được xử lý bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1,05g, 3,21mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, và được rửa lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (468mg, hiệu suất định lượng). ^1H

NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H,), 7,43 (d, 1H),7,24 (s, 1H), 7,24, 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70 đến 3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

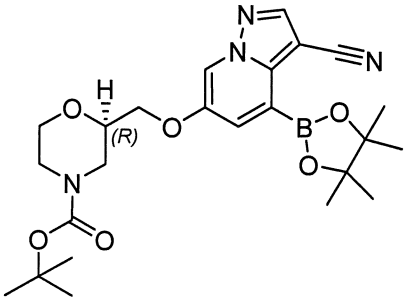
Hợp chất trung gian P108



tert-butyl (S)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (468mg, hiệu suất định lượng) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả để tổng hợp tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P107), thay thế hợp chất (R)-tert-butyl 2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat bằng hợp chất (S)-2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,12 (s, 1H,), 7,43 (d, 1H),7,24 (s, 1H) 3,90-4,05 (m, 4H), 3,70 đến 3,89 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

Hợp chất trung gian P109

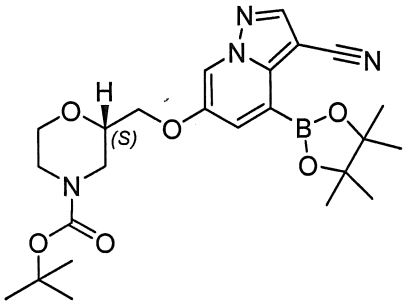


tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Trong bình cao áp, hỗn hợp của tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P107; 468mg, 0,749mmol), bis(pinacolato)diboron (1,90g, 7,49mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (61,0mg, 0,0749mmol) và KOAc (368mg, 3,75mmol) trong dioxan (7,49ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được

pha loãng bằng DCM, và được lọc qua giấy GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được nghiền với pentan. Huyền phù pentan được lọc, và các chất rắn được tách để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

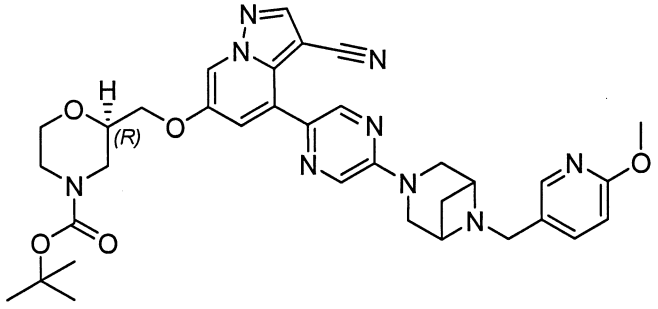
Hợp chất trung gian P110



tert-butyl (S)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (191mg, hiệu suất 40%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả để tổng hợp tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P109), thay thế hợp chất tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P107) bằng hợp chất tert-butyl (S)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P108). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

Hợp chất trung gian P111

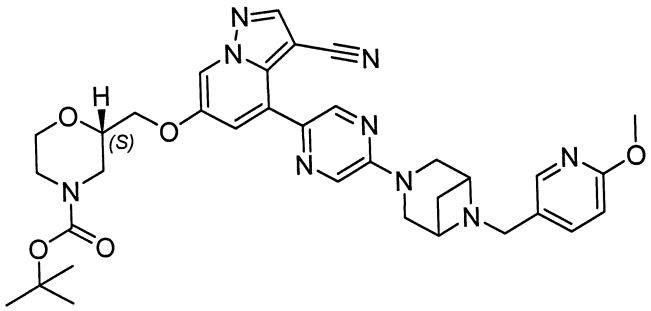


tert-butyl (2R)-2-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-

yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P109; 117mg, 0,169mmol), 3-(5-clopyrazin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan (Hợp chất trung gian R25; 56mg, 0,17mmol) trong dioxan (844µl) được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (253µl, 0,506mmol), X-phos (16mg, 0,34mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (20mg, 0,084mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và rửa lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hỗn hợp dung môi 0-100% của DCM:MeOH theo tỷ lệ 9:1 được pha với NH_4OH 1%trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (59,8mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 654,3 (M+H)

Hợp chất trung gian P112

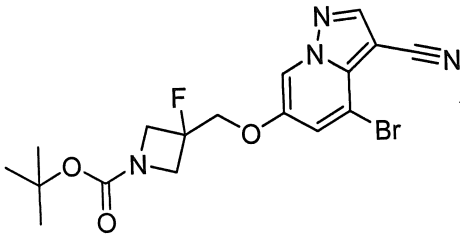


tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (55,9mg, hiệu suất 51%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả để tổng hợp tert-butyl (2R)-2-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P111), thay thế hợp chất tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P109) bằng hợp chất tert-butyl (S)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P110). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 12H).

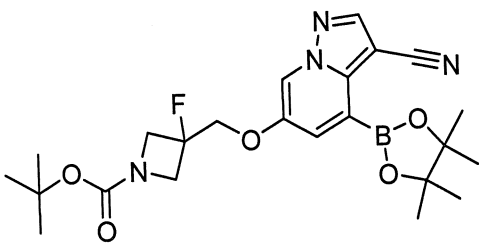
Hợp chất trung gian P113



tert-butyl 3-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 591,9mg, 2,486mmol) trong DMA (12,43ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1,031g, 7,459mmol) và tert-butyl 3-(bromometyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (1,0g, 3,7mmol), sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn tách được được rửa bằng nước (5 lần). Phần nước lọc sa lắng về một phía, và các chất rắn tách được được hòa tan trong DCM. Dung dịch DCM được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (553mg). Phần nước lọc được chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (4 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này bổ sung (500mg). Các chất rắn từ quá trình lọc và từ quá trình xử lý phần nước lọc được kết hợp, và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,033g, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 423 (M+H).

Hợp chất trung gian P114

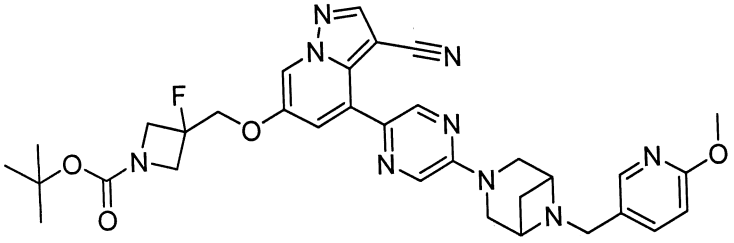


tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Trong ống cao áp, dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P113; 200mg, 0,470mmol) trong dioxan (3,14ml) được xử lý bằng bis(pinacolato)diboron (239mg, 0,941mmol) và KOAc (138mg, 1,41mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút, sau đó $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (38,3mg, 0,0470mmol) được đưa vào. Hỗn hợp tạo thành được thổi trong 5 phút nữa bằng $Ar_{(khí)}$, sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng bằng pentan. Hỗn hợp pentan được lọc qua giấy GF/F, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này cùng với bis(pinacolato)diboron theo tỷ lệ 1:1 (400mg, hiệu suất khoảng 90% trên cơ sở độ tinh khiết 50%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 4,15 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 12H).

Hợp chất trung gian P115

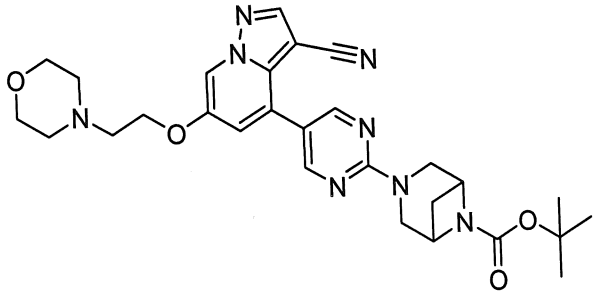


tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P114; 75mg, 0,16mmol), 3-(5-clopyrazin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan (Hợp chất trung gian R25; 70mg, 0,11mmol), X-phos (10mg, 0,021mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (4,8mg, 0,0053mmol) trong dioxan (529µl) được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (159µl, 0,320mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút, và sau đó bình phản ứng được bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không.

Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% cùng với NH_4OH 0,1% trong EtOAc làm các dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 71%). MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

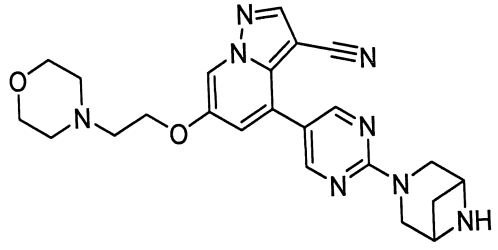
Hợp chất trung gian P116



tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R21; 360mg, 0,895mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (618mg, 4,47mmol) trong dioxan (8,95ml) và nước (895µl) được xử lý bằng 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P79, Bước 1; 314mg, 0,895mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (103mg, 0,0895mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ trước khi bịt kín bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và nước muối. Sau khi tách pha, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối bổ sung (2 lần), và sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm các dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (336mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 491,2 (M-tBu).

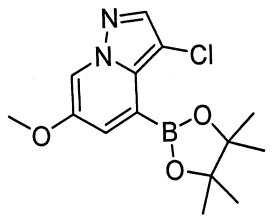
Hợp chất trung gian P117



4-(2-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P116; 336mg, 0,615mmol) trong DCM (2,05ml) được xử lý bằng TFA (474µl, 6,15mmol), và được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. TFA bổ sung (2ml, 26,1mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được làm trung hòa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (30ml), và hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM: iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (236mg, hiệu suất 86%). MS (apci) m/z = 447,3 (M+H).

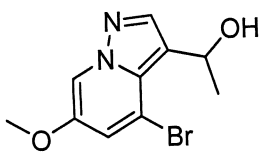
Hợp chất trung gian P118



3-clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

Hỗn hợp của 4-bromo-3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P62, Bước 1; 152mg, 0,581mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (23,7mg, 0,029mmol), KOAc (285mg, 2,91mmol) và bis(pinacolato)diboron (443mg, 1,74mmol) trong dioxan (5,8ml) được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình phản ứng được bịt kín, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ 15 phút ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®. Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P119

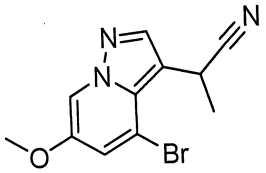


1-(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)etan-1-ol

Huyền phù lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-

carbaldehyt (Hợp chất trung gian P1, Phần B, Bước 4; 128mg, 0,502mmol) trong THF (5,02ml) được xử lý theo cách nhỏ giọt với dung dịch 3M chứa CH_3MgBr trong Et_2O (201µl, 0,602mmol). Khi cho thêm CH_3MgBr, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được cô trong chân không để loại bỏ các dung môi hữu cơ. Huyền phù trong nước còn dư được lọc, rửa bằng nước. Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất 96%). MS (apci) m/z = 272,9 (M+H).

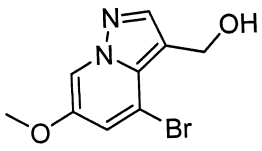
Hợp chất trung gian P120



2-(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propannitril

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa TMSCN (243µl, 1,81mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng $BF_3•Et_2O$ (172µl, 1,36mmol), và 1-(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)etan-1-ol (Hợp chất trung gian P119; 123mg, 0,454mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường trước khi tôi bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-25% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 282,0 (M+H).

Hợp chất trung gian P121

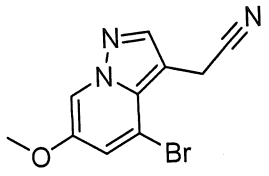


(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)metanol

Huyền phù chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt (Hợp chất trung gian P1, Phần B, Bước 4; 1,10g, 4,31mmol) trong MeOH (21,6ml) và THF (21,6ml) được xử lý bằng $NaBH_4$ (163mg, 4,31mmol), sau đó được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường. $NaBH_4$ bổ sung (163mg, 4,31mmol) được đưa vào, và hỗn

hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tạo huyền phù trong nước (50ml). Huyền phù trong nước tạo thành được lọc, rửa bằng nước. Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,05g, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 259,1 (M+H).

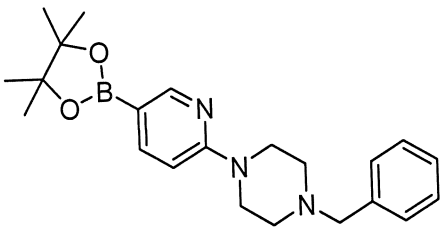
Hợp chất trung gian P122



2-(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)axetonitril

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa TMSCN (323µl, 2,41mmol) trong DCM (3ml) được xử lý lần lượt bằng BF_3•Et_2O (229µl, 1,81mmol), và (4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)metanol (Hợp chất trung gian P121; 155mg, 0,603mmol). Hỗn hợp tạo thành được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường trước khi tôi bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-30% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 268,0 (M+H).

Hợp chất trung gian R1

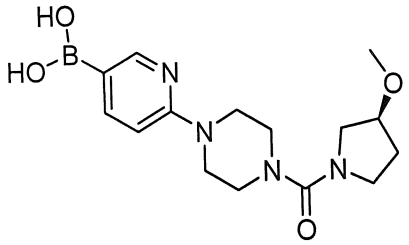


1-Benzyl-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin

Dung dịch chứa 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin hydroclorua (1,00g, 3,07mmol) trong DMF (5ml) được xử lý bằng (bromometyl)benzen (0,438ml, 3,69mmol) và TEA (1,28ml, 9,21mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và siêu âm trong 10 phút. Huyền phù màu trắng tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa

bằng nước và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,84g, hiệu suất 72%). MS (apci) m/z = 298,1 ($B(OH)_2$ M+H).

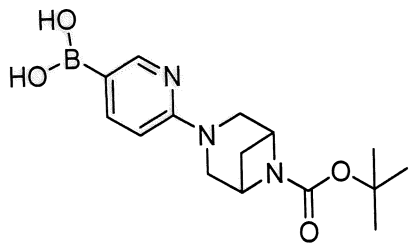
Hợp chất trung gian R2



Axit (S)-(6-(4-(3-metoxypyrolidin-1-cacbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)boronic

Dung dịch chứa axit (6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (1,5g, 7,25mmol) trong DMA (36,2ml, 7,25mmol) được xử lý bằng DIEA (5,05ml, 29,0mmol), và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được xử lý bằng 4-nitrophenyl carbonocloridat (2,92g, 14,5mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng DIEA (5ml, 29,0mmol) và (S)-3-metoxypyrolidin (3,66g, 36,2mmol) và được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH 20%/DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 0-40%/H_2O). Sau đó, sản phẩm tách được được hòa tan trong MeOH và được tải lên cột SCX Isolute®. Cột này được rửa bằng MeOH (2 lần thể tích cột) và sau đó bằng NH_4OH 4N trong MeOH để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 335,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R4



Axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic

Phương pháp 1:

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Huyền phù chứa este tert-butyl của axit 3,6-

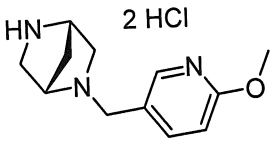
diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (1,046g, 5,27mmol), 5-bromo-2-flopyridin (919mg, 5,22mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (3,61g, 26,1mmol) trong DMSO (5,22ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước bổ sung, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sắc ký trên silic oxit (hexan 0-50%/ EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,80g, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 354,0 (M+1), 356,1 (M+2).

Bước 2: Điều chế axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic. Hỗn hợp của tert-butyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (1,80g, 5,08mmol), bis(pinacolato)diboron (3,87g, 15,2mmol), $PdCl_2(dppf)\bullet CH_2Cl_2$ (414mg, 0,508mmol), và KOAc (1,50g, 15,2mmol) trong dioxan (5,75ml) được thổi $N_{2(khí)}$, sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết trong nước được rửa bằng DCM. Tất cả các chất chiết bằng DCM được kết hợp và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được siêu âm với hexan (200ml) và ete (50ml) trong 5 phút, và huyền phù màu xám tạo thành được lọc. Các chất rắn thu gom được được nghiền với MeOH, và huyền phù tạo thành được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (840mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Phương pháp 2:

Điều chế axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic. Huyền phù chứa este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (182mg, 0,918mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (819mg, 3,67mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (634mg, 4,59mmol) trong DMSO (918µl) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C, sau đó được xử lý bằng nước (5ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 90°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và lọc để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 320,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R5

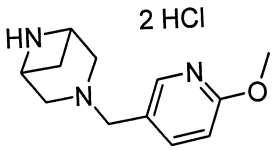


(1S,4S)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1S,4S)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl (1S,4S)-(-)-2,5-diazabixyclo(2,2,1)heptan-2-carboxylat (500mg, 2,52mmol) trong DCE (12,6ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (691,7mg, 5,044mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (1,60g, 7,57mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (725,4mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (1S,4S)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (1S,4S)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (725,4mg, 2,271mmol) trong DCM (5ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (5ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không, tạo đồng sôi với toluen (3 x 3ml), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (663,6mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R6



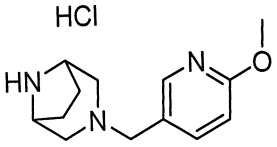
3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Dung dịch chứa este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (250mg, 1,26mmol) trong DCE (6,31ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (346mg, 2,52mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (802mg, 3,78mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-100% [DCM:MeOH theo tỷ lệ 4:1 với NH_4OH 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

với độ tinh khiết đủ cho lần sử dụng tiếp theo (420mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (bước 1; 420mg, 1,31mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Chất kết tủa tạo thành được lọc để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (341mg, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R7

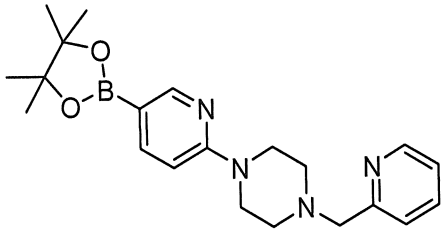


3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (1,0g, 4,71mmol) trong DCE (23,6ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (711mg, 5,18mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (1,50g, 7,07mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, sau đó 6-metoxynicotinaldehyt (711mg, 5,18mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (1,50g, 7,07mmol) bổ sung được thêm vào. Sau khi khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết đủ cho lần sử dụng tiếp theo (1,50g, hiệu suất 96%). MS (apci) m/z = 334,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (1,5g, 4,50mmol) trong HCl 6N trong iPrOH (15ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối hydroclorua (1,15g, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 234,1 (M+H).

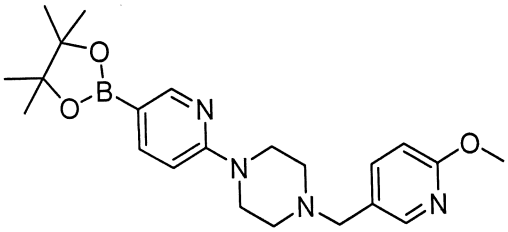
Hợp chất trung gian R9



1-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin

Huyền phù chứa 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (1,00g, 3,46mmol) trong DMF (5ml) được xử lý bằng picolinaldehyt (0,556g, 5,19mmol), $Me_4N(AcO)_3BH$ (1,82g, 6,92mmol) và TEA (1,45ml, 10,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi tôi bằng nước. Huyền phù đã tôi được lọc, và các chất rắn thu gom được được rửa bằng nước và hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (500mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 299,1 ($B(OH)_2M+H$).

Hợp chất trung gian R10



1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin

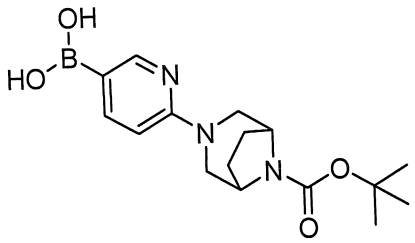
Bước 1: Tinh chế 6-metoxynicotinaldehyt bán trên thị trường có độ tinh khiết 97%.

Huyền phù chứa 6-metoxynicotinaldehyt bán trên thị trường có độ tinh khiết 97% (200g, 1458,4mmol) trong hexan (750ml) được gia nhiệt bằng súng sấy để loại bỏ phần lớn chất rắn. Dung dịch nóng tạo thành chứa chất rắn màu cam được lọc qua phễu lọc đã gia nhiệt sơ bộ vào bình đã gia nhiệt sơ bộ. Phần nước lọc nóng được khuấy và để nguội từ từ đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch ở nhiệt độ môi trường được để yên trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù tạo thành được lọc và các chất rắn thu gom được được rửa bằng hexan để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (163,93g, tỷ lệ thu hồi 82%).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin. Hỗn hợp của 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-

1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (5g, 17,3mmol) và 6-metoxynicotinaldehyt (2,85g, 20,7mmol) trong DCE (85ml) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (7,3g, 35mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không đến một nửa thể tích ban đầu (khoảng 40ml). Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,86mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

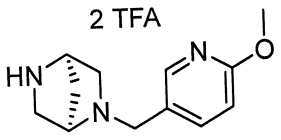
Hợp chất trung gian R11



Axit (6-(8-(tert-butoxycacbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyridin-3-yl)boronic

Huyền phù chứa tert-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat hydroclorua (153mg, 0,616mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (125mg, 0,560mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (387mg, 2,80mmol) trong DMSO (5ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 90°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được thu gom để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 334,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R12



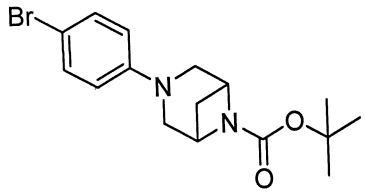
(1R,4R)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1R,4R)-5-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat. Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (1R,4R)-2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (250mg, 1,26mmol) trong DCE (6,31ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (346mg, 2,52mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (802mg, 3,78mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường.

Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 5%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (1R,4R)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (1R,4R)-5-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (20mg, 0,063mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (0,5ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối bis-trifloaxetat (28mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 220,2 (M+H).

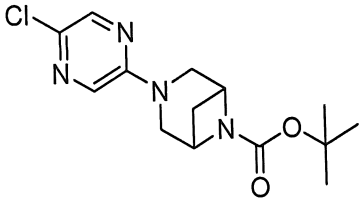
Hợp chất trung gian R14



tert-butyl 3-(4-bromophenyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của 1-bromo-4-iodobenzen (0,500g, 1,77mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (0,491g, 2,47mmol), $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1,15g, 3,53mmol), CuI (16,8mg, 0,0884mmol) và 2-isobutyrylxyclohexan-1-on (59,5mg, 0,353mmol) trong DMF (1,5ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút, sau đó được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng CuI bổ sung (16,8mg, 0,0884mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút và khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước muối và MTBE. Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối bổ sung và $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Chất chiết trong nước được kết hợp và chiết ngược bằng MTBE. Các chất chiết bằng MTBE được kết hợp, sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (190mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 353,0 (M+1); 355,1 (M+2) có đỉnh Br.

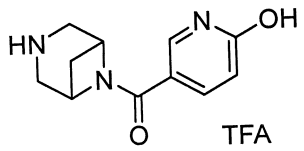
Hợp chất trung gian R15



tert-butyl 3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (266mg, 1,34mmol), 2,5-diclopyrazin(260mg, 1,74mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (927mg, 6,71mmol) trong DMSO (1,5ml) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 80°C, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được khuấy mạnh cho đến khi sự tỏa nhiệt tiếp theo ngừng lại. Hỗn hợp trong nước được chiết bằng Et_2O, và hỗn hợp hai pha được lọc và tách ra. Pha nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết bằng Et_2O và DCM được kết hợp. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10% trong DCM cùng với NH_4OH 0,05% làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (286mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 311,0 (M+1); 313,2 (M+2) có đỉnh Cl.

Hợp chất trung gian R16



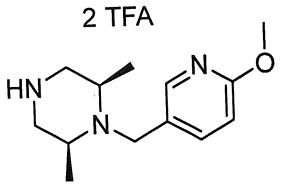
(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)(6-hydroxypyridin-3-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 6-(6-hydroxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat. Huyền phù chứa tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat (0,363g, 1,83mmol), axit 6-hydroxynicotinic (0,382g, 2,75mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,59ml, 9,15mmol), và HATU (0,766g, 2,01mmol) trong DMF (2ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước. Huyền phù tạo thành được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (250mg, hiệu suất 43%).

Bước 2: Điều chế hợp chất (3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)(6-hydroxypyridin-3-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa tert-butyl 6-(6-hydroxynicotinoyl)-3,6-

diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat (Bước 1; 250mg, 0,783mmol) trong DCM (7,83ml) được xử lý bằng TFA (1,20ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng theo giả định.

Hợp chất trung gian R17

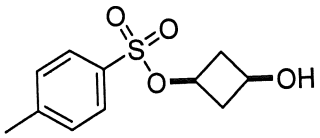


(2R,6S)-1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (50mg, 0,23mmol) trong DCE (1,17ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (64mg, 0,47mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (148mg, 0,70mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien của DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 336,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (2S,6R)-1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (3S,5R)-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (26mg, 0,078mmol) được hòa tan trong 1ml DCM và xử lý bằng TFA (1ml), sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 336,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R18

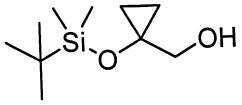


(1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl 4-metylbenzensulfonat

Dung dịch chứa (1s,3s)-3-(tosyloxy)xyclobutyl pivalat (3,5g, 10,7mmol) trong DCM (20ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, sau đó được xử lý từ từ bằng DIBAL-H

(25% trọng lượng trong toluen, 12,6ml, 18,8mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được tôi bằng cách cho thêm từ từ $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ ở nhiệt độ -78°C, và sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và các chất rắn được rửa bằng lượng MTBE tối thiểu. Phần nước lọc tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30% trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,54g, hiệu suất 59%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,37-4,44 (m, 1 H), 3,86-3,94 (m, 1 H), 2,66-2,73 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,08-2,15 (m, 2 H), 1,78 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian R19



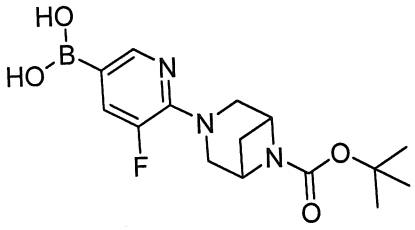
(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metanol

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropan-1-carboxylat. Dung dịch chứa metyl 1-hydroxy-1-xyclopropan carboxylat (2,03g, 17,5mmol) trong DMF (35ml) được xử lý lần lượt bằng imidazol (1,19g, 17,5mmol) và tert-butyldimetylsilyl clorua (2,77g, 18,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và chiết bằng Et_2O (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,45g, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

Bước 2: Điều chế hợp chất ((1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropyl)metanol. Dung dịch chứa metyl 1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)xyclopropan-1-carboxylat (Bước 1; 3,45g, 15,0mmol) trong THF (150ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý từ từ bằng DIBAL-H 25% trọng lượng trong toluen (25,2ml, 37,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và được tôi bằng cách cho thêm từ từ natri kali L(+)-tartrat tetrahydrat 0,5M trong nước (muối Rochelle; 50ml). Hỗn hợp đã tôi được pha loãng bằng Et_2O, và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, và các chất rắn được rửa bằng lượng Et_2O tối thiểu. Phần nước

lọc được rửa bằng nước (1 lần) và nước muối (1 lần), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,71mg, hiệu suất 56%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,55-3,54 (d, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,12 (s, 6H).

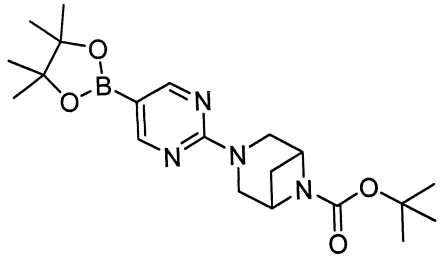
Hợp chất trung gian R20



Axit (6-(6-(tert-butoxycacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyridin-3-yl)boronic

Dung dịch chứa axit (5,6-diflopyridin-3-yl)boronic (20mg, 0,13mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (50mg, 0,25mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (174mg, 1,3mmol) trong dioxan (629µl) được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất định lượng) có độ tinh khiết đủ để sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z =338,1 (M+H).

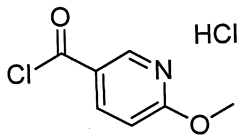
Hợp chất trung gian R21



tert-butyl 3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,311g, 1,39mmol), tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (0,303g, 1,53mmol) và DIEA (0,484ml, 2,78mmol) trong DMF (9,25ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (68mg, hiệu suất 12%).

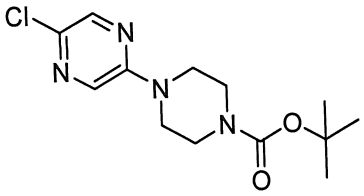
Hợp chất trung gian R22



6-metoxynicotinoyl clorua hydroclorua

Huyền phù chứa axit 6-metoxynicotinic (18mg, 0,12mmol) trong $SOCl_2$ (1ml, 0,12mmol) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, dung dịch này được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

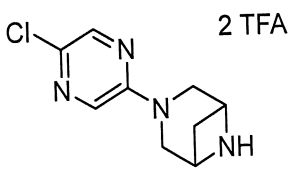
Hợp chất trung gian R23



tert-butyl 4-(5-clopyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2,5-diclopyrazin(1,03g, 6,91mmol) trong DMSO (10ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (2,867g, 20,74mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,288g, 6,914mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 75°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc (10ml) và nước (20ml). Sau khi tách pha, các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,928g, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 199,1 (M-Boc). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,07 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 3,56 (s, 8H), 1,48 (s, 9H).

Hợp chất trung gian R24

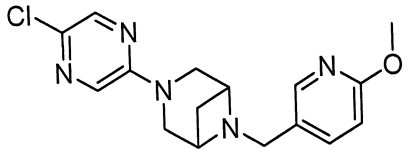


3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hỗn hợp của tert-butyl 3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R15; 300mg, 0,965mmol) trong DCM (3,0ml) được xử lý bằng TFA (3,0ml, 39mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng Et_2O (20ml). Huyền phù tạo thành được lọc,

và các chất rắn tách được được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (284mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H).

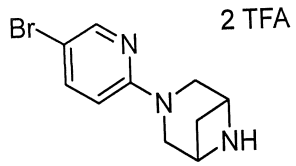
Hợp chất trung gian R25



3-(5-clopyrazin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan

Dung dịch chứa 3-(5-clopyrazin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian R24; 284mg, 0,647mmol) trong DCM (6,47ml) được xử lý bằng 6-metoxynicotinaldehyt (266mg, 1,94mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (686mg, 3,24mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Sau khi tách pha trong PS frit bằng DCM, các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 298,1 (M-Cl).

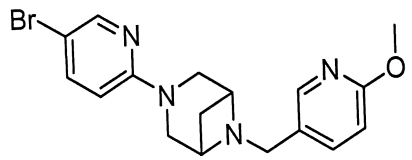
Hợp chất trung gian R26



3-(5-bromopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hỗn hợp của tert-butyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian R4, Bước 1, Phương pháp 1; 470mg, 1,3mmol), trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng TFA (2,0ml, 26,1mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (478mg, hiệu suất 75%). MS (apci) m/z = 256,0 (M+H).

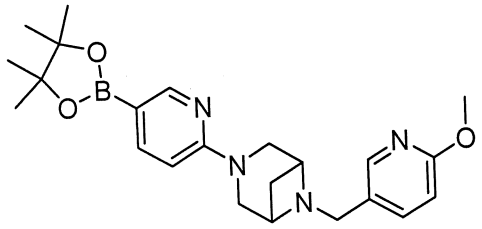
Hợp chất trung gian R27



3-(5-bromopyridin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan

Hỗn hợp của 3-(5-bromopyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian R26; 478mg, 1,3mmol) và 6-metoxynicotinaldehyt (267mg, 1,95mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (551mg, 2,60mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi TEA (544µl, 3,90mmol) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tôi bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, và sau đó hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (163mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 377,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R28

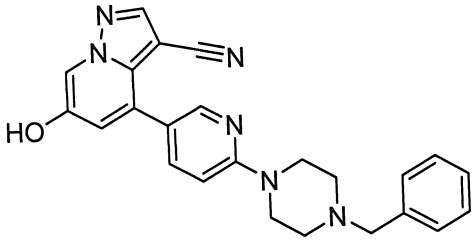


6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan

Hỗn hợp của 3-(5-bromopyridin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan (Hợp chất trung gian R27; 150mg, 0,400), bis(pinacolato)diboron (305mg, 1,20mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (32,6mg, 0,0400mmol) và KOAc (118mg, 1,20mmol) trong dioxan (4,00ml) được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng Hexan 50-100%: EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (118mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 341,2 (axit boronic tương ứng M+H).

Điều chế các ví dụ tổng hợp

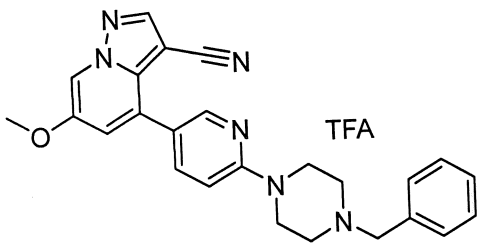
Ví dụ 1



4-(6-(benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1; 0,25g, 1,05mmol), 1-benzyl-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin (Hợp chất trung gian R1; 0,478g, 1,26mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,121g, 0,105mmol) được tạo huyền phù trong $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (2,63ml, 5,25mmol) và 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp tạo thành được thổi $N_{2(khí)}$. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được xử lý bằng nước (10ml). Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng vài phần của DCM trong PS frit. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (262,5mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Ví dụ 2

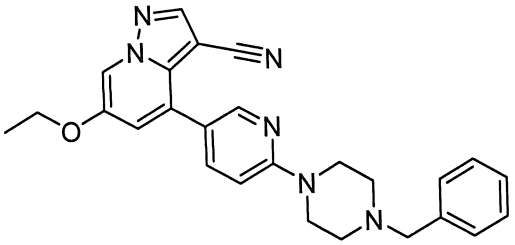


4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 6-metoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P2; 25mg, 0,075mmol) trong DMA

(750µl) được xử lý bằng TEA (78µl, 0,45mmol) và (bromometyl)benzen (18µl, 0,15mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,9mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 425,2 (M+H).

Ví dụ 3

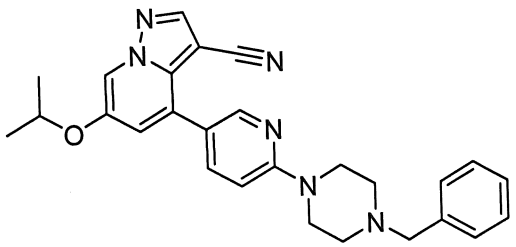
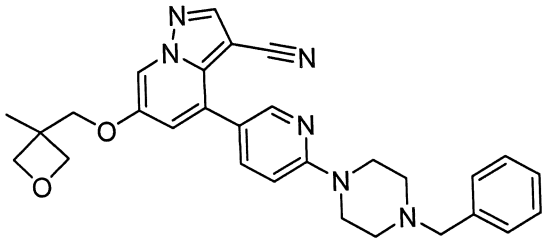
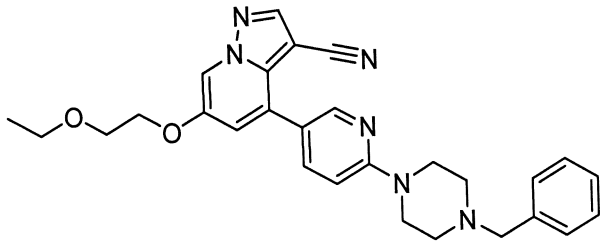
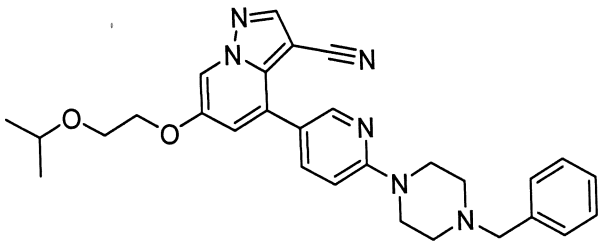


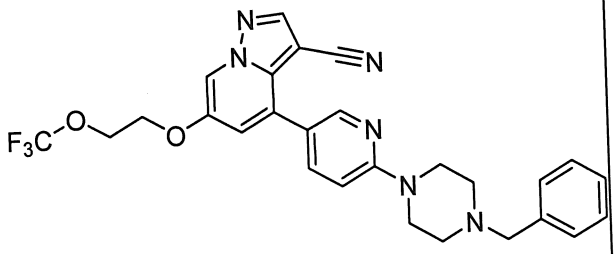
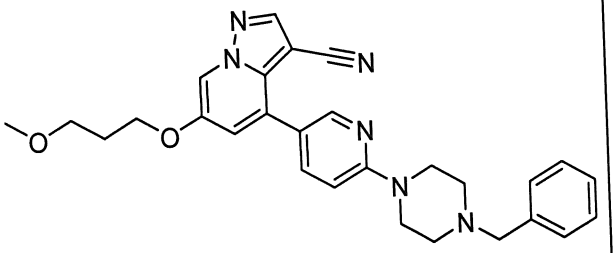
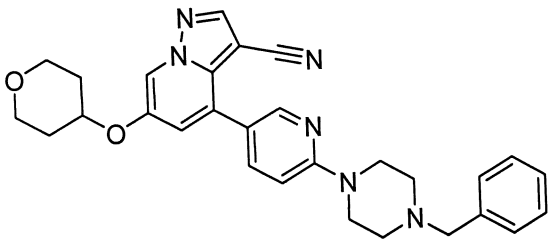
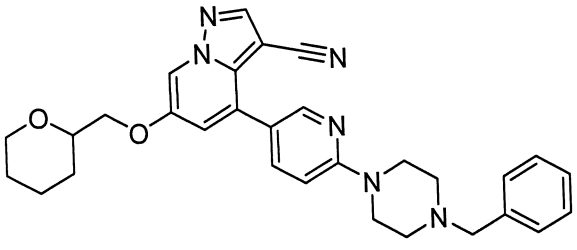
4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 30mg, 0,0731mmol) trong DMF (500µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (20,2mg, 0,146mmol) và bromoetan (10,9µl, 0,146mmol), và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 10-100%/H_2O làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,0mg, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 439,2 (M+H).

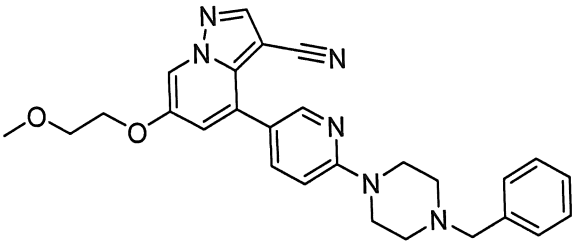
Các hợp chất trong Bảng **A** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 3, thay thế bromoetan bằng alkyl halogenua thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng theo phương pháp sắc ký pha ngược C18 bằng cách sử dụng gradien thích hợp. Khi có ghi chú (*) các tạp chất có màu bền được loại bỏ bằng cách hòa tan lần lượt trong DCM, xử lý bằng than hoạt tính, lọc qua Celite® và cô trong chân không.

Bảng A

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
4		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-isopropoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	453,2 (M+H)
5		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	495,2 (M+H)
6		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-etoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)
7		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-isopropoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	497,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
8		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(triflometoxy)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	523,2 (M+H)
9		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)
10		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	495,2 (M+H)
11		4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	509,2 (M+H)

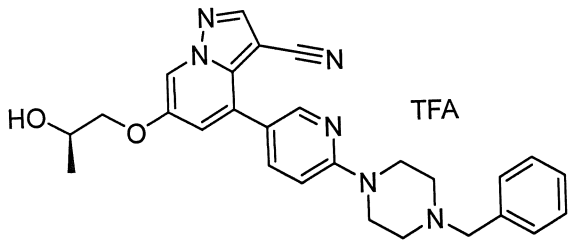
Ví dụ 12



4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 32,3mg, 0,0787mmol) trong DMF (800µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (21,8mg, 0,157mmol) và 2-bromoetyl metyl ete (14,8µl, 0,157mmol), và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,3mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

Ví dụ 13

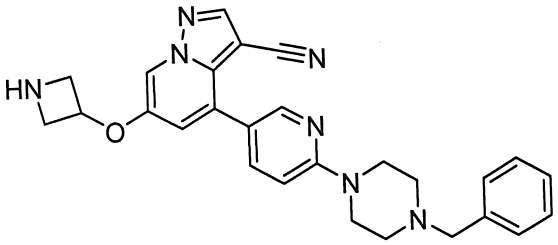


(R)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P28; 6mg, 0,0145mmol) trong DCE (145µl)/ MeOH (5 giọt) được xử lý lần lượt bằng benzaldehyt (3,07mg, 0,0289mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (12,3mg, 0,0578mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được tinh chế

trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (7,5mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 468,9 (M+H).

Ví dụ 14



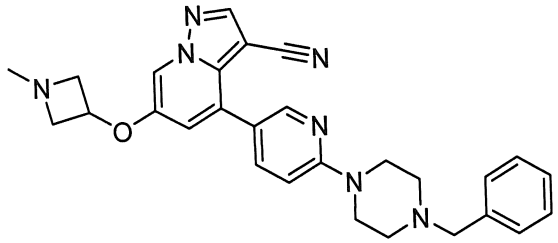
6-(azetidin-3-yloxy)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-((4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 27,8mg, 0,0678mmol) trong DMF (1,4ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (468mg, 0,339mmol) và 1-Boc-3-iodoazetidin (38,3mg, 0,135mmol) và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-30%-MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp vào bước 2. MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(azetidin-3-yloxy)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-((4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)azetidin-1-carboxylat trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân

không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,9mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 466,2 (M+H).

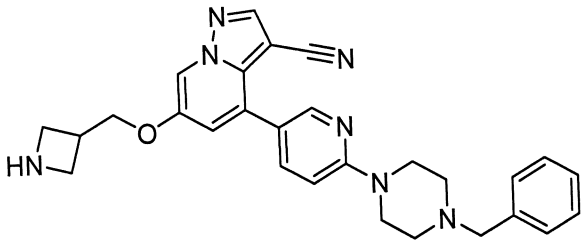
Ví dụ 15



4-(6-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(azetidin-3-yloxy)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 14; 12,4mg, 0,0266mmol) trong axit formic (401,9µl) được xử lý bằng formaldehyt (200,1µl, 2,664mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C trước khi đưa formaldehyt (200,1µl, 2,664mmol) và axit formic (200µl) bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(\text{dung dịch})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được tách, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,7mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

Ví dụ 16



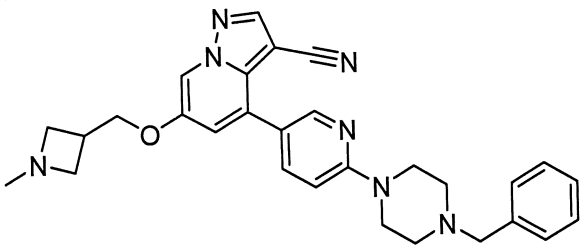
6-(Azetidin-3-ylmetoxy)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa *PPh₃* (77mg, 0,29mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (2,0ml)

được xử lý bằng DIAD (58µl, 0,29mmol), và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa (4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 60mg, 0,15mmol) và 1-Boc-azetidin-3-yl metanol (55mg, 0,29mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (4,0ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được tách, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 580,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(azetidin-3-ylmetoxy)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2,0ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được tách, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (43mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

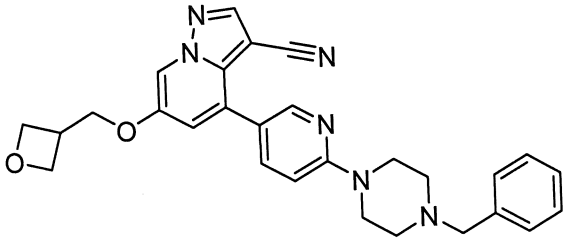
Ví dụ 17



4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(azetidin-3-ylmetoxy)-4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 16; 22mg, 0,046mmol) trong axit formic (3,46µl) được xử lý bằng formaldehyt (1,28µl, 45,9mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), sau đó sắc ký trên silicagel (MeOH 10-40% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

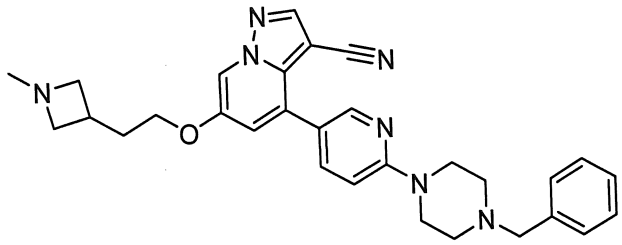
Ví dụ 18



4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(oxetan-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa *PPh3* (51mg, 0,19mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (2,0ml) được xử lý bằng DIAD (38µl, 0,19mmol) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa (4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 40mg, 0,097mmol) và oxetan-3-ylmethanol (17mg, 0,19mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (3,0ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

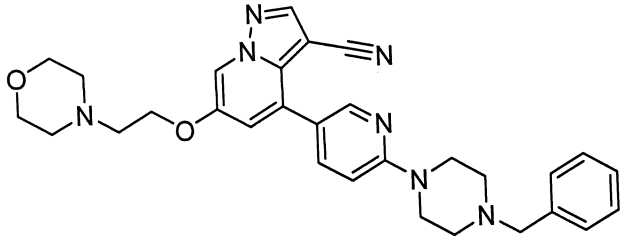
Ví dụ 19



4-(6-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(1-metylazetidin-3-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 18, thay thế oxetan-3-ylmetanol bằng 2-(1-metylazetidin-3-yl)etanol. Khi tinh chế sắc ký (MeOH 10-30% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien), hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra dễ dàng (16mg, hiệu suất 32%). MS (apci) m/z = 508,3 (M+H).

Ví dụ 20

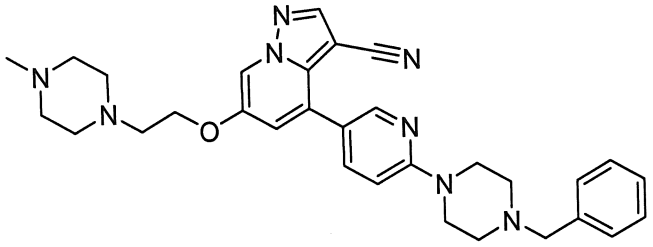


4-(6-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 28,2mg, 0,0687mmol) trong DMF (0,8ml) được xử lý bằng 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (25,6mg, 0,137mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (47,5mg, 0,344mmol), sau đó được khuấy 16 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô tạo thành bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề

mục này (19,9mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,23-4,20 (t, 2H), 3,60 đến 3,56 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 2,74-2,71 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H).

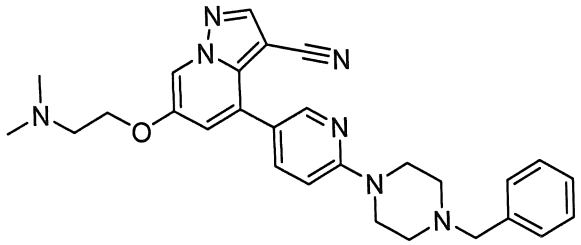
Ví dụ 21



4-(6-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa s *PPh*$_3$ (32,6mg, 0,124mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (1,0ml) được xử lý bằng DIAD (24,5µl, 0,124mmol), và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa (4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 1; 34,0mg, 0,0828mmol) và 1-(N-hydroxyetyl)-4-metyl piperazin (14,3mg, 0,0994mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (2,0ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng cách phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20,1mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,70-8,69 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,75 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,93-6,91 (d, 1H), 4,21-4,18 (t, 2H), 3,60 đến 3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,18-3,13 (q, 2H), 2,73-2,70 (t, 2H), 2,50-2,47 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,32-1,28 (t, 2H).

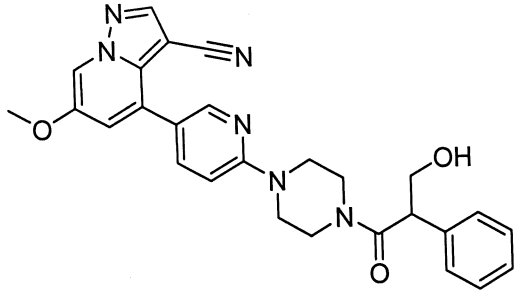
Ví dụ 22



4-(6-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 21, thay thế 1-(N-hydroxyetyl)-4-metyl piperazin bằng N,N-dimetyletanolamin. Sau khi muối này được chuyển hóa thành bazơ tự do, tiến hành tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 1-30%-MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để tách dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (12,2mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

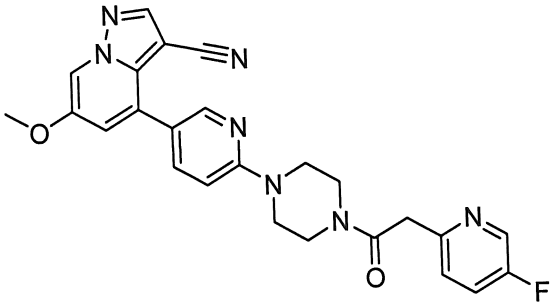
Ví dụ 23



4-(6-(4-(3-hydroxy-2-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-metoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P2; 25mg, 0,0748mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng DIEA (78,1µl, 0,449mmol), axit 3-hydroxy-2-phenylpropanoic (24,8mg, 0,150mmol) và HATU (33mg, 0,086mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 0-75%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15,7mg, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

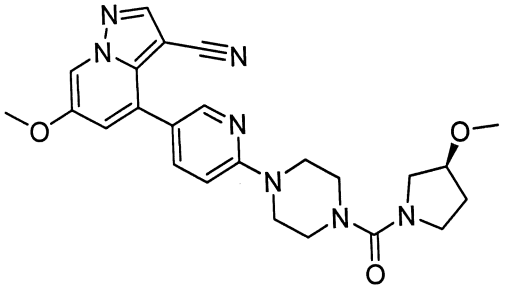
Ví dụ 24



4-(6-(4-(2-(5-flopyridin-2-yl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 45%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 23, thay thế axit 3-hydroxy-2-phenylpropanoic bằng axit 2-(5-flopyridin-2-yl)axetic, và bằng cách sử dụng 6 đương lượng của DIEA thay vì 5 đương lượng. MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Ví dụ 25

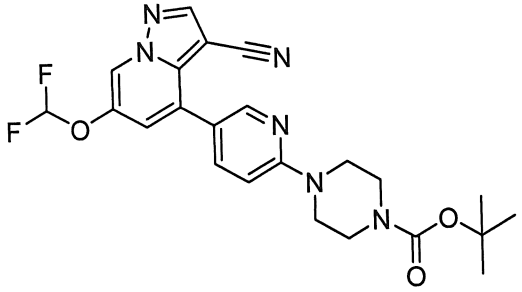


(S)-6-metoxy-4-(6-(4-(3-metoxypyrolidin-1-cacbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch khuấy chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P1, Bước 6 của Phần B; 20mg, 0,079mmol) trong dioxan (2,0ml) được xử lý bằng axit (S)-(6-(4-(3-metoxypyrolidin-1-cacbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (Hợp chất trung gian R2; 40mg, 0,12mmol) và $K_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (79µl, 0,16mmol), và sau đó được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp được xử lý bằng X-Phos (7,6mg, 0,016mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (3,6mg, 0,0040mmol), sau đó được thổi lại $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp đã loại khí tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-50%, MeOH 20%/DCM trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để

thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

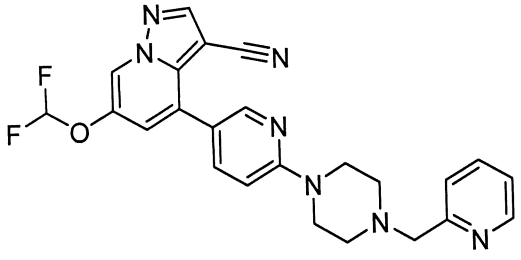
Ví dụ 26



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(diflometoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Trong bình cao áp, dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 150mg, 0,357mmol) trong ACN (2ml) và $KOH_{(dung\ dịch)}$ 30% trọng lượng (1,78ml, 0,357mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, sau đó được xử lý bằng 2-clo-2,2-diflo-1-phenyletanon (262,9µl, 1,784mmol) trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 1 giờ, và sau đó được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, và nhũ tương tạo thành được lọc qua thủy tinh frit. Sau khi tách ra khỏi nhũ tương, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-75%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (58mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 471,1 (M+H).

Ví dụ 27

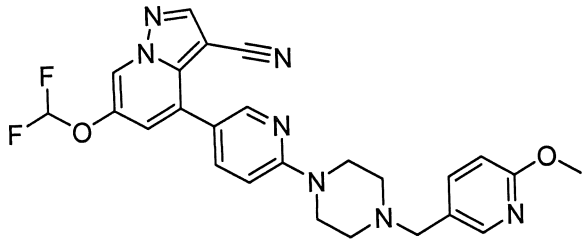


6-(Diflometoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-(diflometoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(diflometoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 27, 57mg, 0,121mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (51,2mg, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 371,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(diflometoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-(diflometoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua từ bước trước đó (15mg, 0,034mmol) trong DCE (1,3ml) được xử lý lần lượt bằng picolinaldehyt (6,5µl, 0,068mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (22mg, 0,10mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được tôi bằng MeOH (0,5ml). Hỗn hợp đã tôi được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng axeton 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,0mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 462,1 (M+H). ^{19}FnMR ($CDCl_3$) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

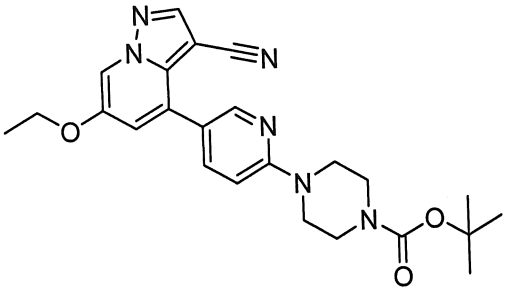
Ví dụ 28



6-(diflometoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (12,5mg, hiệu suất 75%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 27, thay thế picolinaldehyt bằng 6-metoxynicotinaldehyt. MS (apci) m/z = 492,2 (M+H). ^{19}FnMR ($CDCl_3$) δ -81,9 (1F), -82,1 (1F).

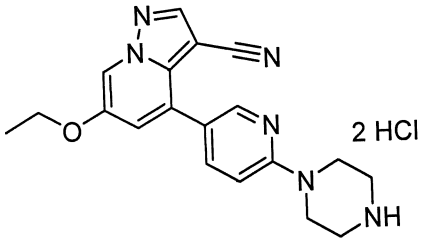
Ví dụ 29



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 400mg, 0,951mmol) trong DMF (10ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (263mg, 1,90mmol) và bromoetan (142µl, 1,90mmol), sau đó được khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (289mg, hiệu suất 68%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

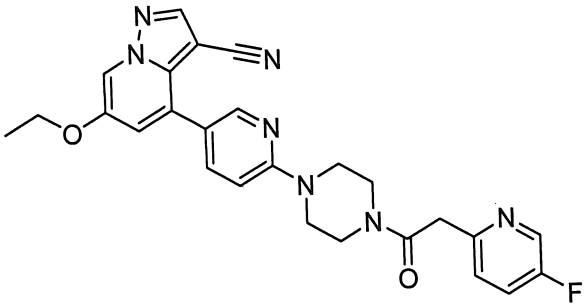
Ví dụ 30



6-Etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 29; 148mg, 0,330mmol) trong DCM (2ml) được xử lý nhỏ giọt bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, tạo đồng sôi với Et_2O (3 x 10ml) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (116mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 349,1 (M+H).

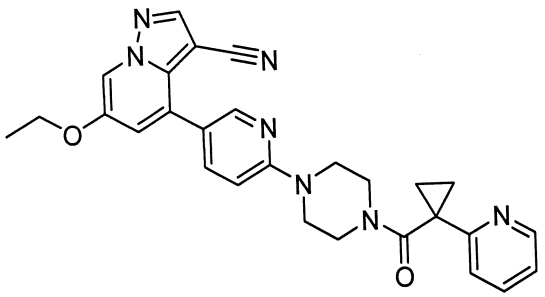
Ví dụ 31



6-Etoxy-4-(6-(4-(2-(5-flopyridin-2-yl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 30; 30mg, 0,086mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng DIEA (0,030ml, 0,17mmol), axit 2-(5-flopyridin-2-yl)axetic (16mg, 0,10mmol) và HATU (33mg, 0,086mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-100% của MeOH 20%/DCM với NH_4OH 2% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này được kết hợp, được cô trong chân không, và sau đó được nghiền với EtOH (1,5ml) và nước (1,5ml). Chất kết tủa màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,2mg, hiệu suất 8%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,38 (t, 1H, J=1,6 Hz), 8,31 (d, 1H, J=2,0), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J= 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=6,3, 2,7 Hz), 7,37 (dd, 2H, J= 4,3, 1,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J= 2,0), 6,73 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 4,07 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 4H), 1,48 (t, 3H, J=6,7 Hz).

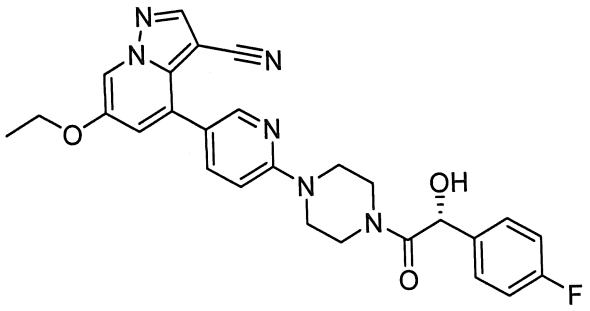
Ví dụ 32



6-etoxy-4-(6-(4-(1-(pyridin-2-yl)xyclopropan-1-cacbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (14,9mg, hiệu suất 35%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 31, thay thế axit 2-(5-flopyridin-2-yl)axetic bằng axit 1-(pyridin-2-yl)xyclopropancarboxylic. MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

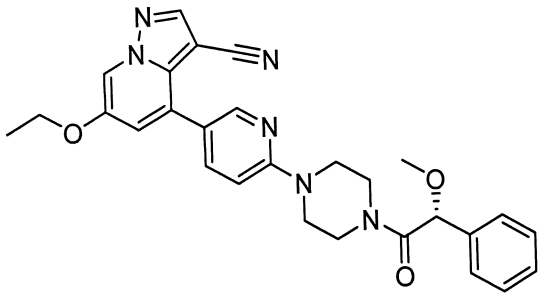
Ví dụ 33



(R)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-(4-flophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 31, thay thế axit 2-(5-flopyridin-2-yl)axetic bằng axit (R)-2-(4-flophenyl)-2-hydroxyaxetic. Các thay đổi thêm với quy trình bao gồm tăng lượng DIEA được sử dụng (5 đương lượng) và giảm thời gian phản ứng còn 1 giờ. Khi sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng bước của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là EtOAc với MeOH 10% làm dung môi rửa giải), tách được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ví dụ 34

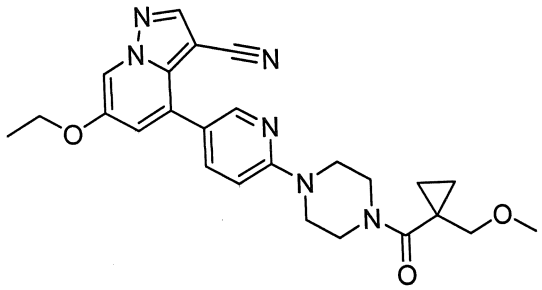


(R)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 30; 30mg, 0,086mmol) trong DCM (1,72ml) được xử lý bằng DIEA (60µl, 0,344mmol), axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (17,2mg,

0,103mmol) và HATU (39,3mg, 0,103mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19,9mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,46-7,34 (m, 5H), 7,14 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,80 (d, 1H, J=9,0), 5,12 (s, 1H), 4,10 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,88-3,52 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 1,50 (t, 3H, J=6,65 Hz).

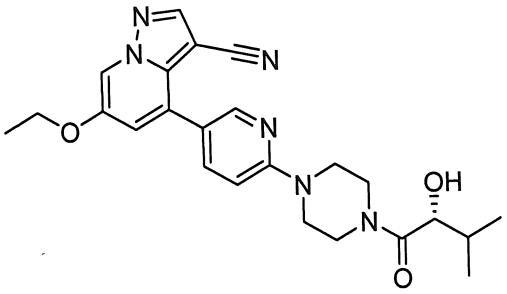
Ví dụ 35



6-etoxy-4-(6-(4-(1-(metoxymetyl)xyclopropan-1-cacbonyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 30; 10,8mg, 0,0827mmol), axit 1-(metoxymetyl)xyclopropancarboxylic (10,8mg, 0,0827mmol), DIEA (24,0µl, 0,138mmol) và HATU (26,2mg, 0,0689mmol) trong DCM (1ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (2ml) và EtOAc (3ml). Chất chiết trong nước được rửa bằng EtOAc bổ sung. Các chất chiết bằng EtOAc được kết hợp và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô tạo thành bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,1mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

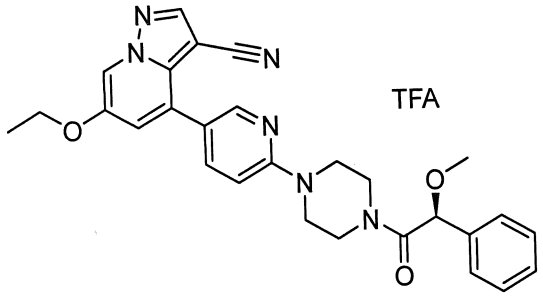
Ví dụ 36



(R)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 35, thay thế axit 1-(metoxymetyl)xyclopropancarboxylic bằng axit (R)-2-hydroxy-3-metylbutanoic và bằng cách sử dụng 4 đương lượng của DIEA, hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra (10,8mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

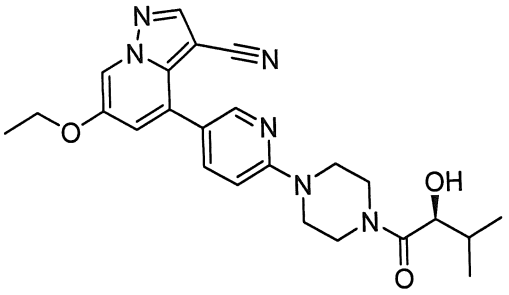
Ví dụ 37



(S)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 30; 30mg, 0,0861mmol) trong DCM (1,72ml) được xử lý bằng axit (S)-2-metoxy-2-phenylaxetic (17,2mg, 0,103mmol), HATU (39,3mg, 0,103mmol) và DIEA (60,0µl, 0,344mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,9mg, hiệu suất 32,5%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Ví dụ 38

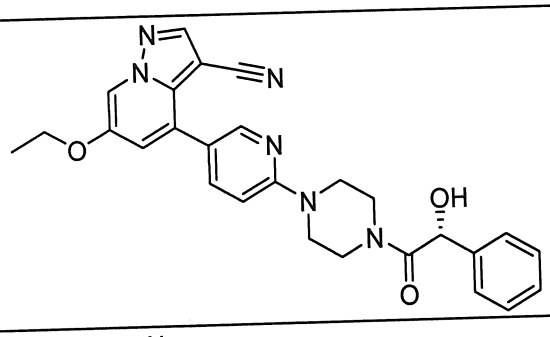
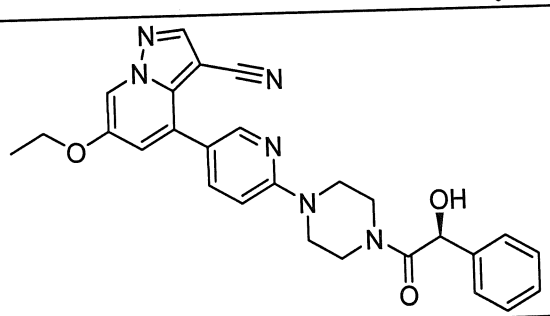


(S)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 30; 10,8mg, 0,0827mmol) trong DCM (1,72ml) được xử lý bằng axit (S)-2-hydroxy-3-metylbutanoic (12,2mg, 0,103mmol), HATU (39,3mg, 0,103mmol) và DIEA (60,0µl, 0,344mmol) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được làm trung hòa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (3ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,6mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

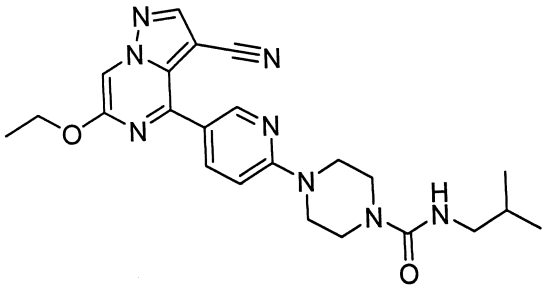
Các hợp chất trong Bảng **B** được điều chế và tinh chế và các muối được chuyển hóa thành bazơ tự do (ngoại trừ khi có ghi chú *) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 38, thay thế axit (S)-2-hydroxy-3-metylbutanoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng B

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
39		(R)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,8 (M+H)
40		(S)-6-etoxy-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,8 (M+H)

*bazơ tự do thu được bằng cách hòa tan muối TFA trong MeOH và lọc qua bộ lọc Agilent PL-HCO_3 PM SPE

Ví dụ 41

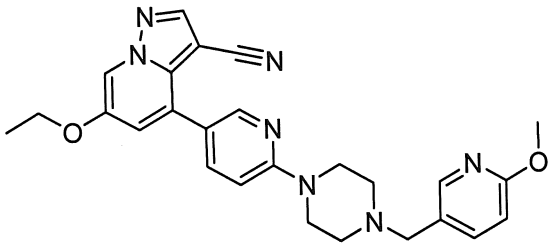


4-(5-(3-Xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 30; 10,8mg, 0,0827mmol) trong DMA khan (1ml) được xử lý bằng DIEA (45,1µl, 0,258mmol), và được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được xử lý nhỏ giọt bằng 1-isoxyanato-2-metylpropan (8,54mg, 0,0861mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi tôi bằng nước. Chất kết tủa màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100% trong DCM làm dung môi rửa

giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,8mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 447,9 (M+H).

Ví dụ 42

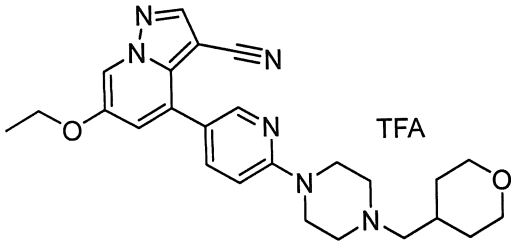
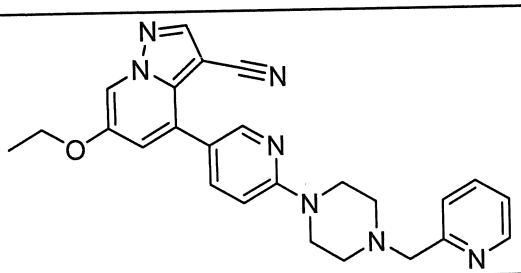
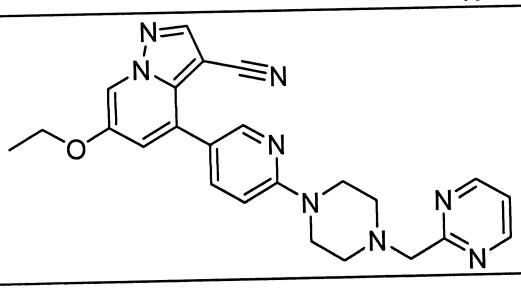


6-etoxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

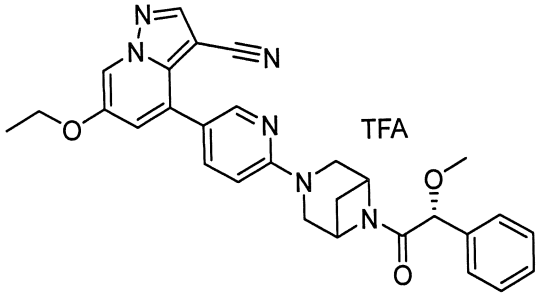
Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 30; 30mg, 0,086mmol) trong DCE (861µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (24mg, 0,17mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (55mg, 0,26mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 469,8 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **C** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 42, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Một số điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Khi có ghi chú (*), bước làm trung hòa bổ sung bằng cách sử dụng bộ lọc Agilent PL-HCO_3 MP SPE là cần thiết để tách hợp chất nêu ở đề mục này không chứa muối.

Bảng C

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
43		6-etoxy-4-(6-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	447,2 (M+H)
44		6-etoxy-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	440,2 (M+H)
45		6-etoxy-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	441,2 (M+H)

Ví dụ 46

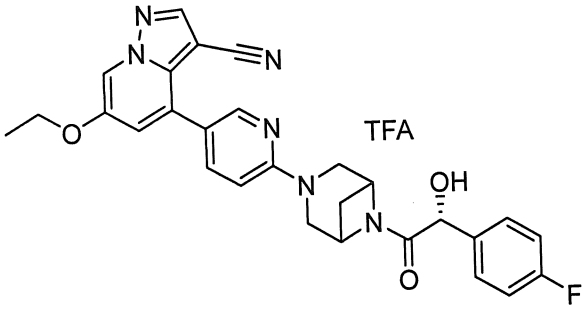


6-etoxy-4-(6-(6-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P7; 17,2mg, 0,0477mmol) trong DCM (954µl) được xử lý bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (9,52mg, 0,0573mmol), HATU (21,8mg, 0,0573mmol) và DIEA (33,3µl, 0,191mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được

cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được đông khô nhanh qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,1mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

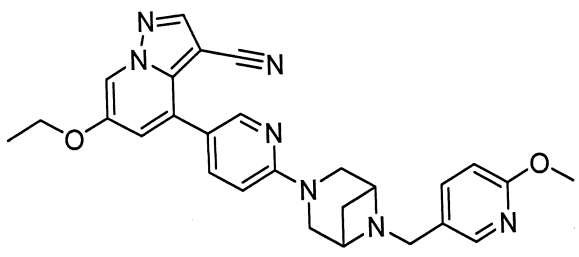
Ví dụ 47



6-etoxy-4-(6-(6-((R)-2-(4-flophenyl)-2-hydroxyaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P7; 17,2mg, 0,0477mmol) trong DCM (954µl) được xử lý bằng axit (R)-2-(4-flophenyl)-2-hydroxyaxetic (9,74mg, 0,0573mmol), HATU (21,8mg, 0,0573mmol) và DIEA (33,3µl, 0,191mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được đông khô nhanh qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,8mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Ví dụ 48

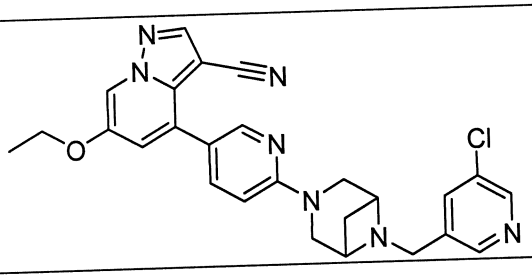
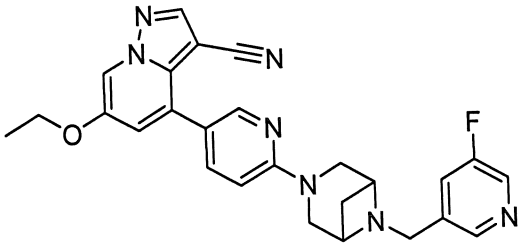


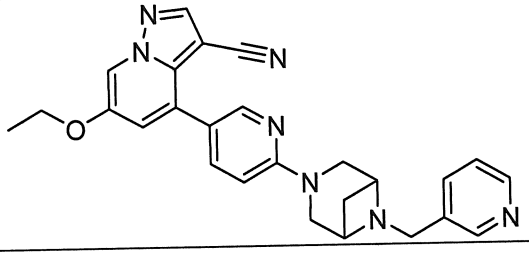
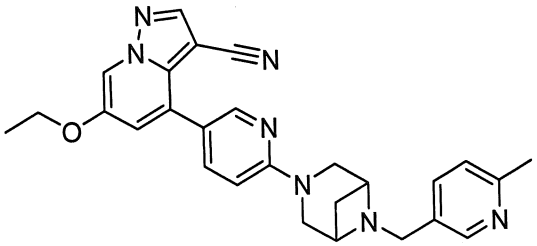
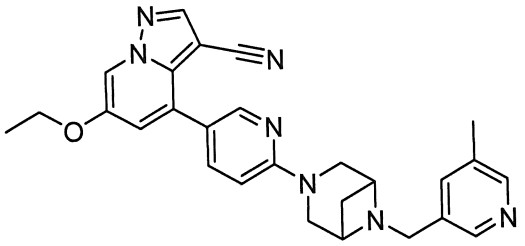
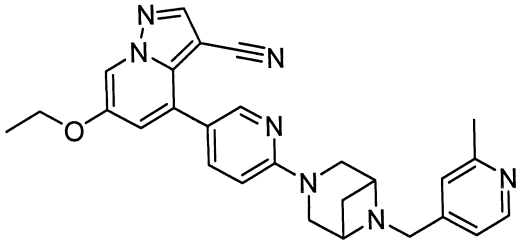
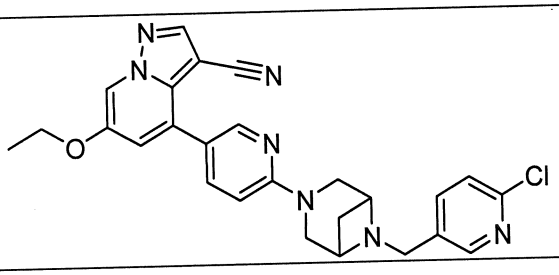
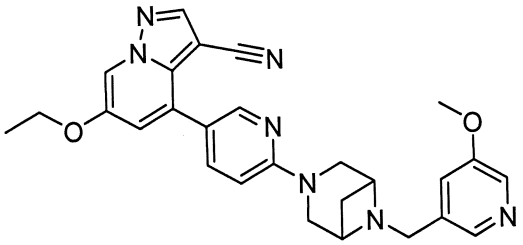
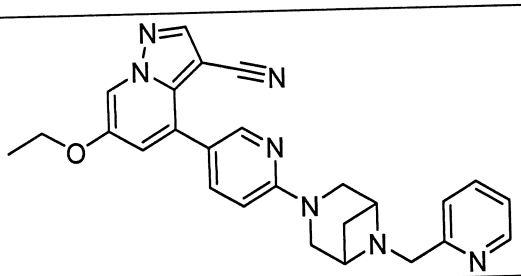
6-etoxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

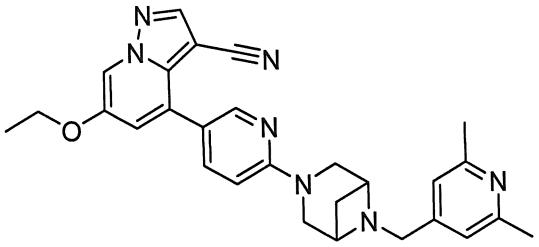
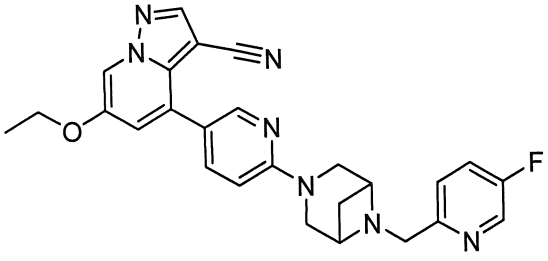
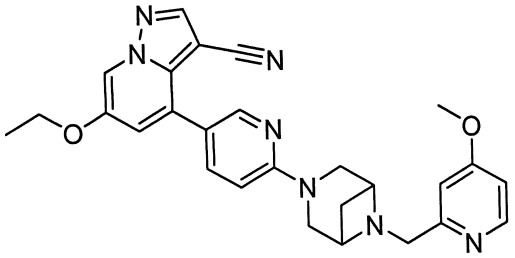
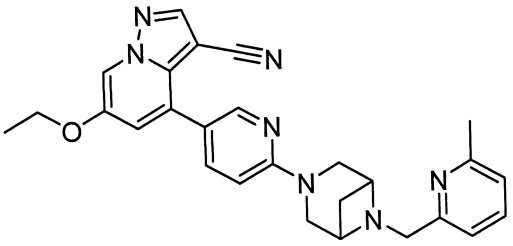
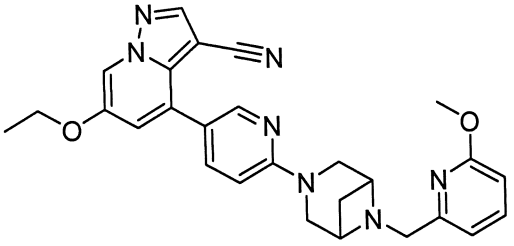
Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P7; 34mg, 0,094mmol) trong DCE (472µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (26mg, 0,19mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (60mg, 0,28mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **D** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 48, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Một số điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Khi có ghi chú (*), làm trung hòa bổ sung bằng cách sử dụng bộ lọc Agilent PL-HCO_3 MP SPE là cần thiết để tách hợp chất nêu ở đề mục này không chứa muối.

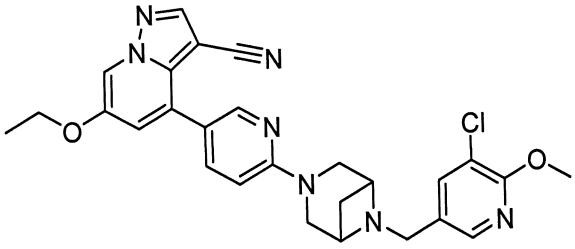
Bảng D

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
49		4-(6-(6-((5-clopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	486,2 (M+H)
50		6-etoxy-4-(6-(6-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)

51		6-etoxy-4-(6-(6-(pyridin-3-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	452,2 (M+H)
52		6-etoxy-4-(6-(6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
53		6-etoxy-4-(6-(6-((5-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
54		6-etoxy-4-(6-(6-((2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
55		4-(6-(6-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	486,2 (M+H)
56		6-etoxy-4-(6-(6-((5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)
57		6-etoxy-4-(6-(6-(pyridin-2-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	452,2 (M+H)

58		4-(6-(6-((2,6-dimetylpyridin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	480,2 (M+H)
59		6-etoxy-4-(6-(6-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
60		6-etoxy-4-(6-(6-((4-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)
61		6-etoxy-4-(6-(6-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	466,2 (M+H)
62		6-etoxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)

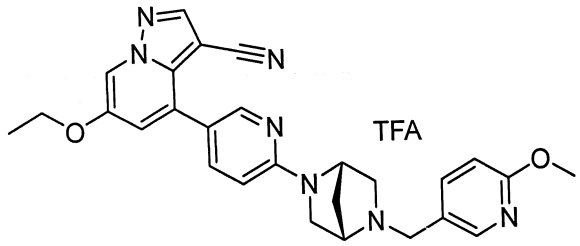
Ví dụ 63



4-(6-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P7; 30mg, 0,0692mmol) trong DCM (692µl) được xử lý bằng DIEA (30,1µl, 0,173mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được xử lý lần lượt bằng 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt (13,1mg, 0,0762mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (29,3mg, 0,138mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng DCM, và sau đó xử lý nhỏ giọt bằng MeOH cho đến khi dung dịch đồng nhất được tạo ra. Sau khi cô hỗn hợp đã tôi trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (trước tiên là hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19,8mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

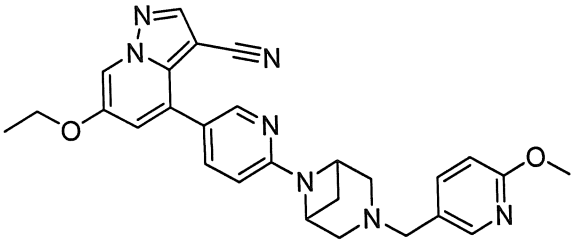
Ví dụ 64



6-etoxy-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 20mg, 0,071mmol), (1S,4S)-2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan dihydroclorua (Hợp chất trung gian R5; 62mg, 0,21mmol) và $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (49mg, 0,35mmol) trong DMSO (709µl) được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeO, được lọc và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (32mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

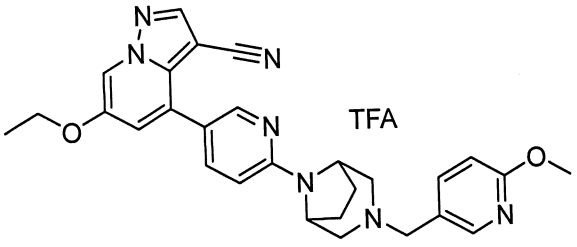
Ví dụ 65



6-etoxy-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 20mg, 0,071mmol), 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan dihydroclorua (Hợp chất trung gian R6; 23mg, 0,078mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (49mg, 0,35mmol) trong DMSO (709µl) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 110°C. 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan dihydroclorua bổ sung (37mg, 0,127mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được lọc qua ống Agilent PL-HCO3 MP SPE để làm trung hòa, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Ví dụ 66

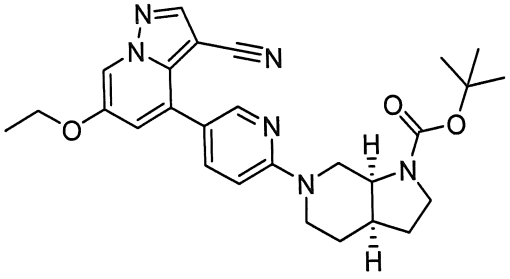


6-etoxy-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 20mg, 0,071mmol), 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan hydroclorua (Hợp chất trung gian R7; 57mg, 0,21mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (49mg, 0,35mmol) trong DMSO (709µl) được khuấy ở nhiệt độ 80°C, và được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Hỗn hợp phản ứng được làm

nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được lọc và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,0mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 496,3 (M+H).

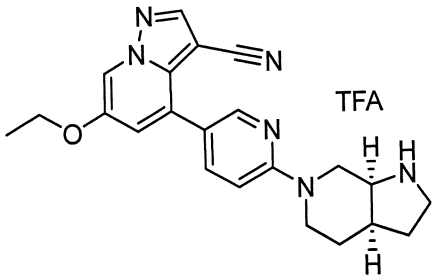
Ví dụ 67



tert-butyl (3aR,7aS)-6-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat

Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 60mg, 0,213mmol) trong DMSO (500µl) được xử lý bằng tert-butyl (3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (96,2mg, 0,425mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (120mg, 0,85mmol) và được khuấy trong 10 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tôi bằng nước NH_4OH/nước theo tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp đã tôi được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 20-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (77,1mg, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 489,2 (M+H).

Ví dụ 68

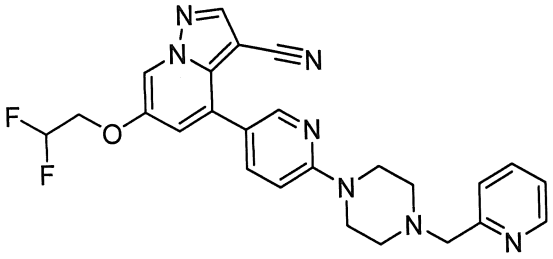


6-etoxy-4-(6-((3aS,7aS)-octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (muối TFA)

Dung dịch chứa tert-butyl (3aR,7aS)-6-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (Ví dụ 67; 77,1mg,

0,158mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng TFA (120,8 µl, 1,58mmol) được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (1ml) và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51,4mg, hiệu suất 84%). MS (apci) m/z = 389,2 (M+H).

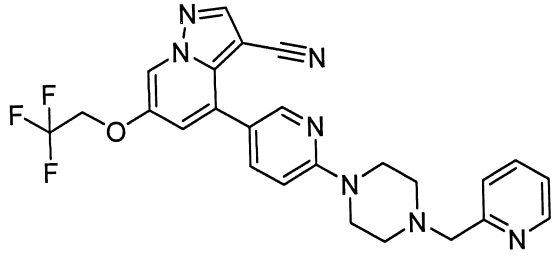
Ví dụ 69



6-(2,2-difloetoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2,2-difloetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P8; 23,8mg, 0,0619mmol) trong DCE (619µl) được xử lý lần lượt bằng picolinaldehyt (11,7µl, 0,124mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (39,4mg, 0,186mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15,0mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 476,2 (M+H).

Ví dụ 70

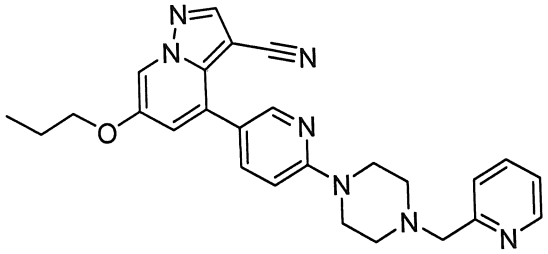


4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P9; 24mg, 0,060mmol) trong DCE (619µl) được xử lý lần lượt bằng picolinaldehyt (11,4µl, 0,119mmol) và

$NaBH(AcO)_3$ (37,494mg, 0,1789mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,6mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 494,2 (M+H).

Ví dụ 71

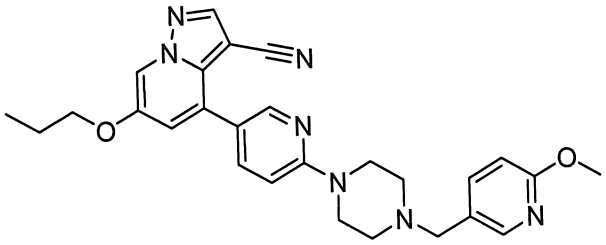
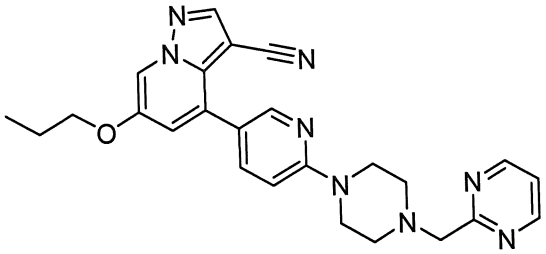
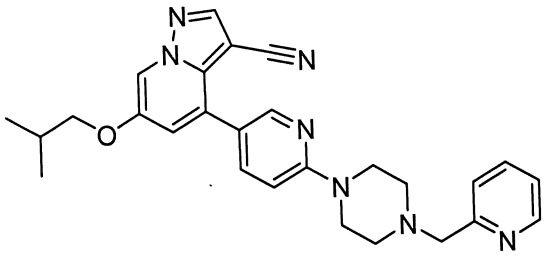
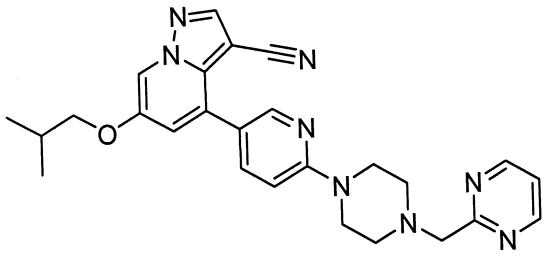
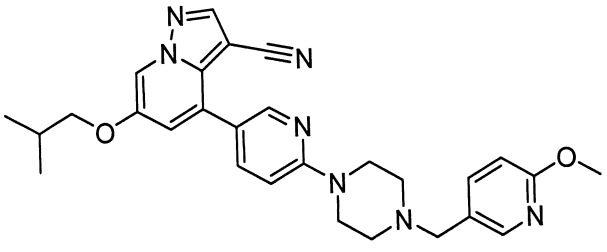


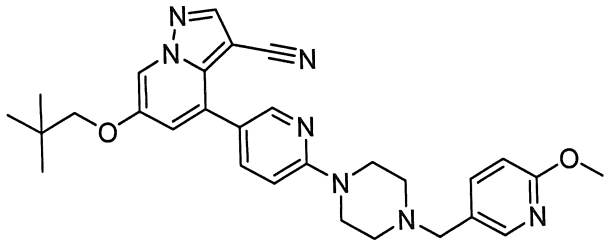
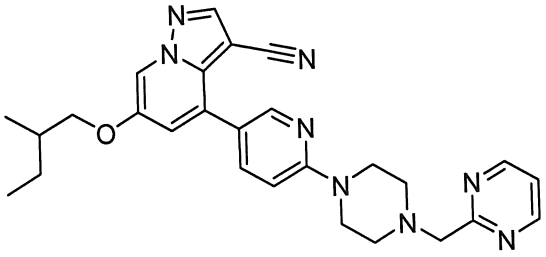
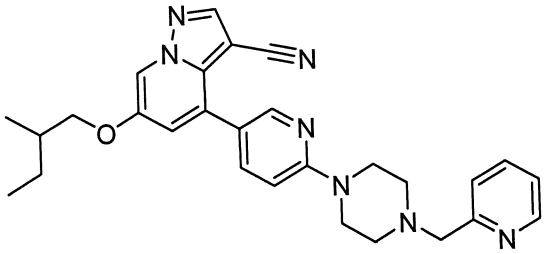
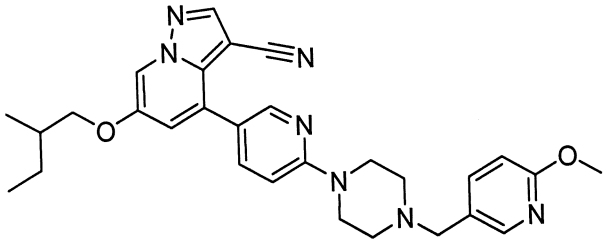
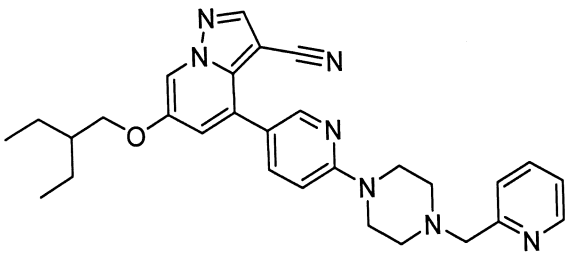
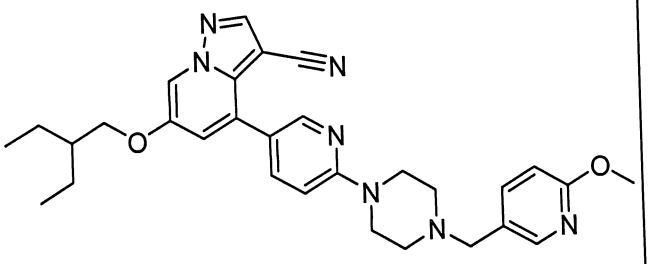
6-propoxy-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

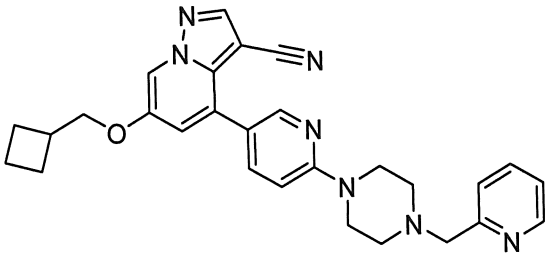
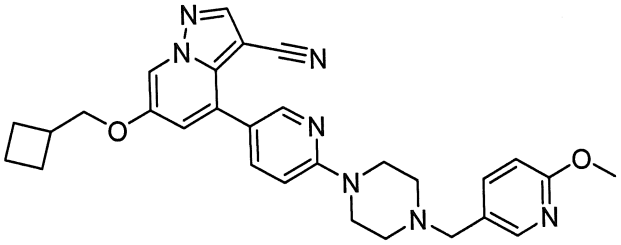
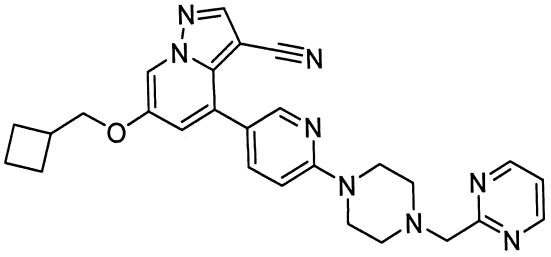
Dung dịch chứa 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-propoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P10; 26mg, 0,072mmol) trong DCE (717µl) được xử lý lần lượt bằng picolinaldehyt (6,9µl, 0,072mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (45,6mg, 0,215mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (23,5mg, hiệu suất 72%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng E được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 71, thay thế picolinaldehyt bằng aldehyt thích hợp và/hoặc xử lý Hợp chất trung gian P10 bằng hợp chất trung gian thích hợp từ Bảng AA. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Một số điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Khi có ghi chú (*), bước làm trung hòa bổ sung muối TFA được thực hiện bằng cách hòa tan muối này trong DCM, sau đó chiết dung dịch lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch})}$ bão hòa, và nước muối, làm khô các chất chiết hữu cơ kết hợp bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, lọc và cô trong chân không để tách bazơ tự do của hợp chất nêu ở đề mục này.

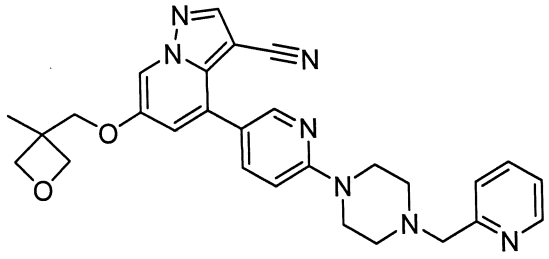
Bảng E

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
72		4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl) piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-propoxypyrazolo [1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
73		6-propoxy-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	455,2 (M+H)
74		6-isobutoxy-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	468,2 (M+H)
75		6-isobutoxy-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	469,2 (M+H)
76		6-isobutoxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl) piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	498,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
77		4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(neopentyloxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)
78		6-(2-metylbutoxy)-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	483,3 (M+H)
79		6-(2-metylbutoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,3 (M+H)
80		4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metylbutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)
81		6-(2-etylbutoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	496,3 (M+H)
82		6-(2-etylbutoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
83		6-(xyclobutylmetoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	480,2 (M+H)
84		6-(xyclobutylmetoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
85		6-(xyclobutylmetoxy)-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	481,2 (M+H)

Ví dụ 86

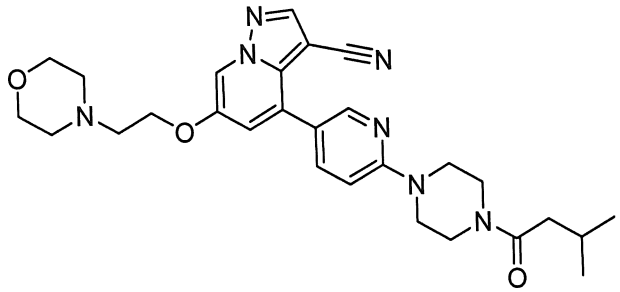


6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P16; 17,3mg, 0,0420mmol) trong DMF (500µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (11,6mg, 0,0841mmol) và 3-(bromometyl)-3-metyloxetan (12µl, 0,0841mmol). Hỗn hợp tạo

thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng ACN (0,3ml), được lọc, và rửa bằng ACN. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,1mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

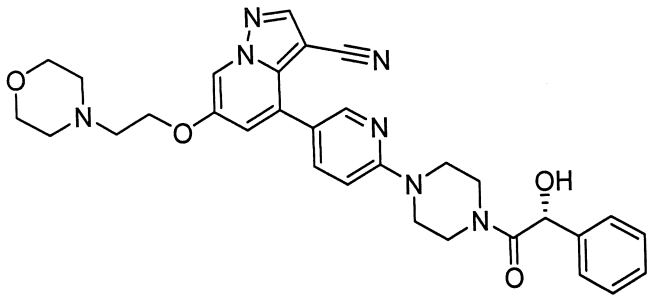
Ví dụ 87



4-(6-(4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P17; 21,7mg, 0,0501mmol) trong DCM (1,1ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (34,9µl, 0,200mmol) và isovaleryl clorua (7,32µl, 0,0601mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM/MeOH theo tỷ lệ 20:1 làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

Ví dụ 88

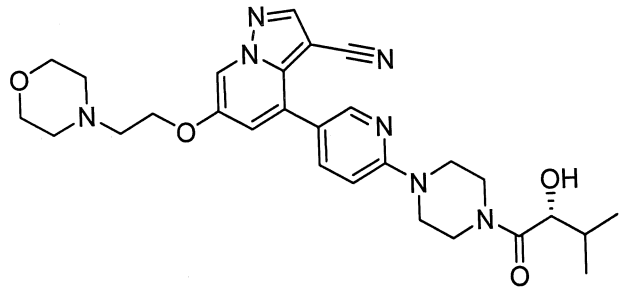


(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P17; 22mg, 0,051mmol)

trong DMF (4ml) được xử lý bằng axit D-(-)-mandelic (11,6mg, 0,0761mmol), HATU (33mg, 0,086mmol) và DIEA (88,4µl, 0,507mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 87%). MS (apci) m/z = 568,2 (M+H).

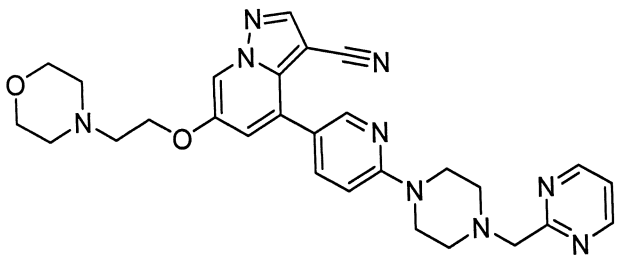
Ví dụ 89



(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 83%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 88, thay thế axit D-(-)-mandelic bằng axit (R)-2-hydroxy-3-metylbutanoic (1,2 đương lượng), và tăng lượng HATU (1,2 đương lượng) và DIEA (10 đương lượng). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

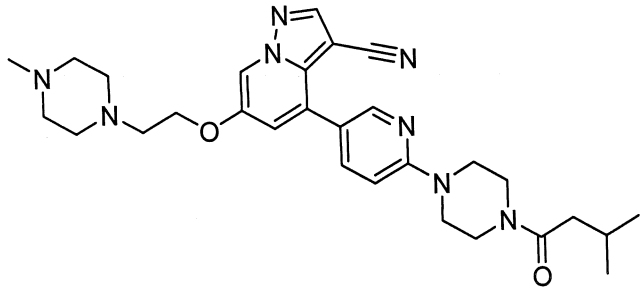
Ví dụ 90



6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P17; 16mg, 0,037mmol) trong DMF (2ml) được xử lý lần lượt bằng pyrimidin-2-carbaldehyt (14,0mg, 0,129mmol), $NaBH(AcO)_3$ (15,6mg, 0,0738mmol) và axit axetic (22,2mg, 0,369mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô sau đó bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó sắc ký trên silic oxit (bằng cách sử dụng gradien từng phần của DCM/MeOH theo tỷ lệ 20:1, sau đó là DCM/MeOH theo tỷ lệ 10:1 làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

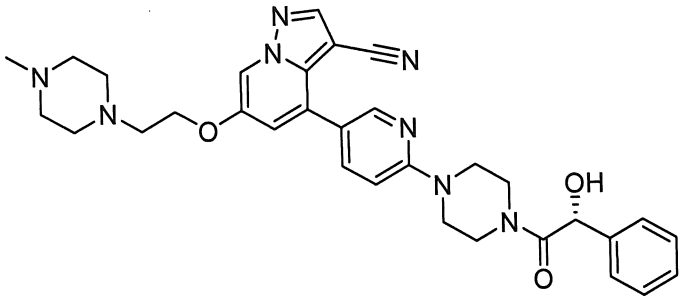
Ví dụ 91



4-(6-(4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P18; 24,5mg, 0,0549mmol) trong DCM (1,1ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (38,2µl, 0,219mmol) và isovaleryl clorua (8,03µl, 0,0658mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phần cặn được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,9mg, hiệu suất 65%). MS (apci) m/z = 531,2 (M+H).

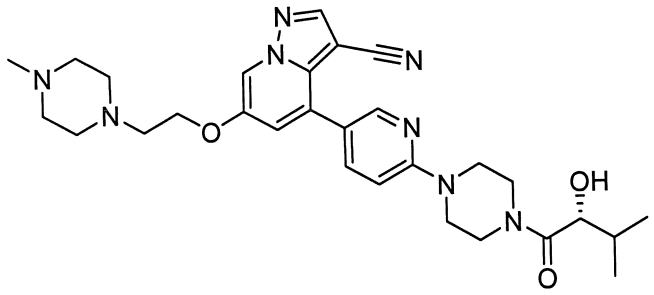
Ví dụ 92



(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P18; 20,2mg, 0,0452mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng axit D-(-)-mandelic (8,26mg, 0,0543mmol), HATU (20,6mg, 0,0543mmol) và DIEA (23,6µl, 0,136mmol), và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,1mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 581,2 (M+H).

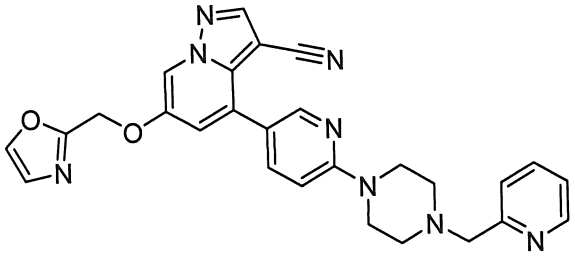
Ví dụ 93



(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (17,9mg, hiệu suất 74%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với ví dụ 92, thay thế axit D-(-)-mandelic bằng axit (R)-2-hydroxy-3-metylbutanoic. MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

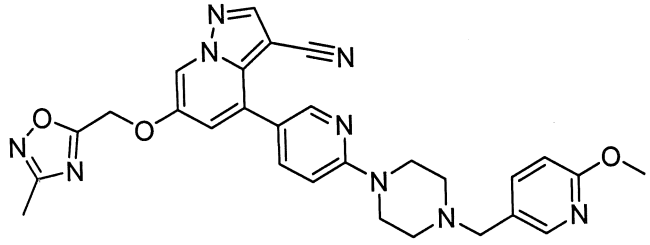
Ví dụ 94



6-(oxazol-2-ylmetoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(oxazol-2-ylmetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P19; 15mg, 0,037mmol) trong DCE (74,7µl) được xử lý lần lượt bằng picolinaldehyt (4,29µl, 0,0448mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (23,8mg, 0,112mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 492,8 (M+H).

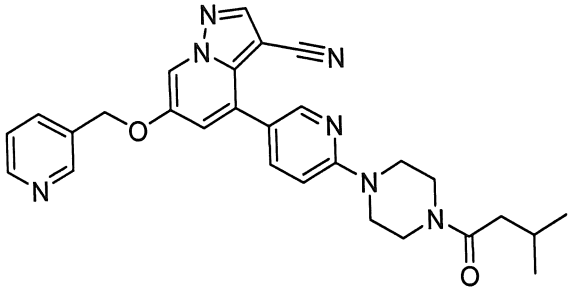
Ví dụ 95



4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P20; 20mg, 0,048mmol) trong DCE (961µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (7,9mg, 0,058mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (30,5mg, 0,144mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,8mg, hiệu suất 65%). MS (apci) m/z = 537,8 (M+H).

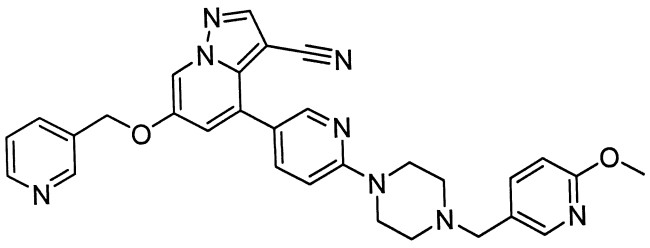
Ví dụ 96



4-(6-(4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P21; 43mg, 0,105mmol) và 3-metylbutanoyl clorua (15,4µl, 0,125mmol) trong DCM (1,05ml) được xử lý bằng TEA (14,6µl, 0,105mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) và được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

Ví dụ 97

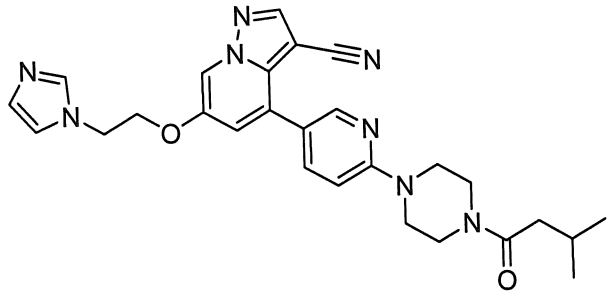


4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P21; 43mg, 0,105mmol) trong DCE (1,05ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (17,2mg, 0,125mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (66,5mg, 0,314mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực

tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,4mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

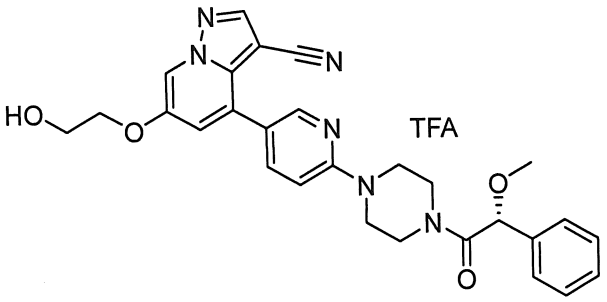
Ví dụ 98



6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P22; 20mg, 0,048mmol) và 3-metylbutanoyl clorua (5,9µl, 0,048mmol) trong DCM (483µl) được xử lý bằng TEA (6,7µl, 0,048mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10,4mg, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 499,3 (M+H).

Ví dụ 99

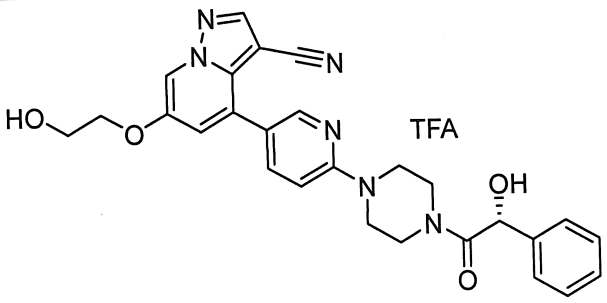
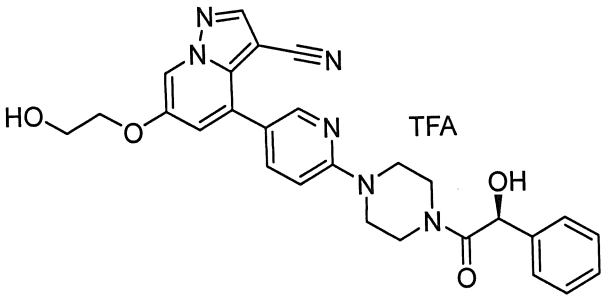
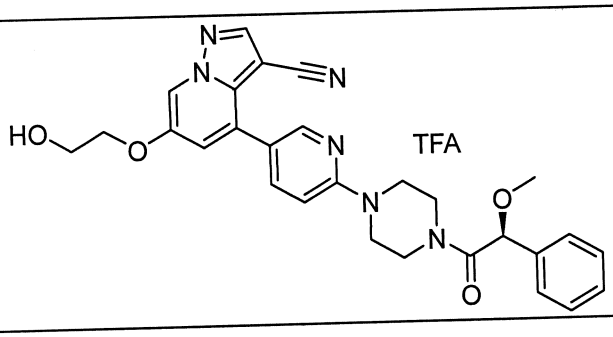
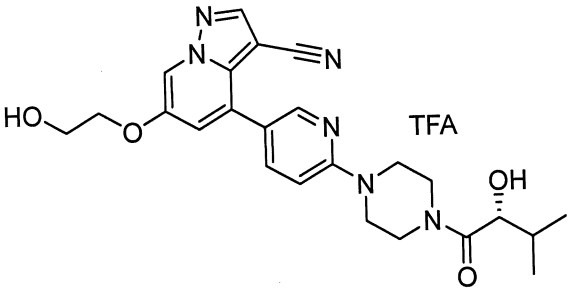
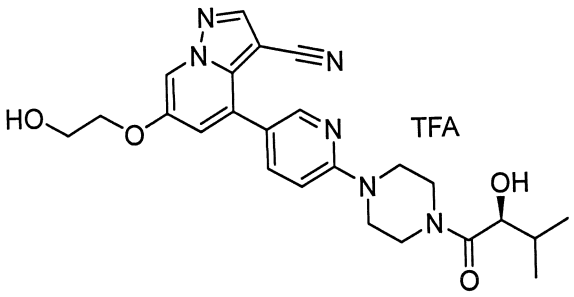


(R)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

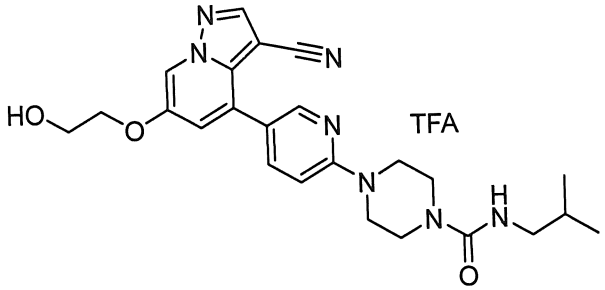
Dung dịch chứa 6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P23; 20mg, 0,050mmol), axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (9,12mg, 0,0549mmol), HATU (20,9mg, 0,0549mmol) và DIEA (34,9µl, 0,200mmol) trong DCM (249µl) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (18mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,38 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,68 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,20 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J=9,0 Hz), 5,20 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,89 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,75-3,46 (m, 7H), 3,41 (s, 5H), 3,21-3,16 (m, 1H).

Các hợp chất trong Bảng **F** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 99, thay thế axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Phần lớn các điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối 2,2,2-trifloaxetat của hợp chất nêu ở đề mục này.

Bảng F

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
100		(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl) piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	498,8 (M+H)
101		(S)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl) piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	498,8 (M+H)
102		(S)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	512,8 (M+H)
103		(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl) piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	464,8 (M+H)
104		(S)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl) piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	464,9 (M+H)

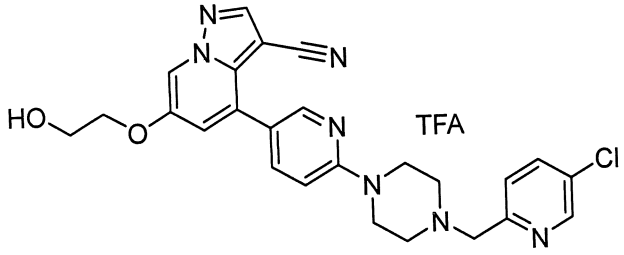
Ví dụ 105



4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P23; 11mg, 0,027mmol) và DIEA (24,0µl, 0,137mmol) trong DMA (549µl) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (5,81mg, 0,0288mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (10,0mg, 0,137mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C, trước khi đưa isobutyl amin bổ sung vào (10mg, 0,137mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ nữa ở nhiệt độ 80°C, được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (10mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 463,9 (M+H).

Ví dụ 106



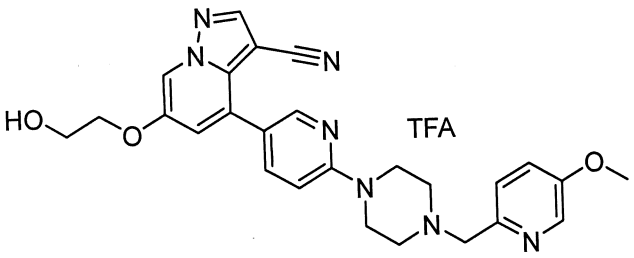
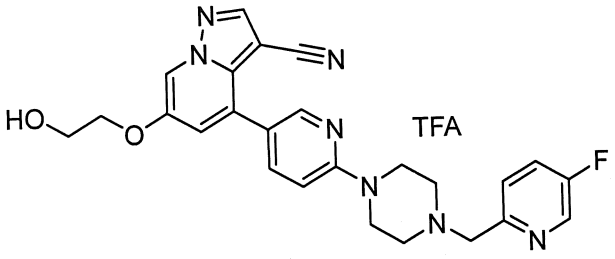
4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P23; 11,6mg, 0,0289mmol), 5-clopicolinaldehyt (8,19mg, 0,0579mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (18,4mg, 0,0868mmol) trong DCE (579µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được pha loãng bằng MeOH, được lọc qua bộ lọc cỡ micron và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung

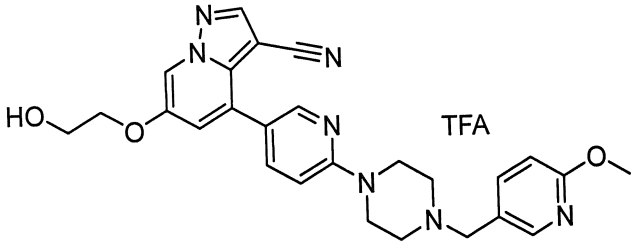
môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (16,9mg, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 490,1 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng G được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 106, thay thế 5-clopicolinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Phần lớn các điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối 2,2,2-trifloaxetat của hợp chất nêu ở đề mục này.

Bảng G

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
107		6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	486,2 (M+H)
108		4-(6-(4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	474,2 (M+H)

Ví dụ 109

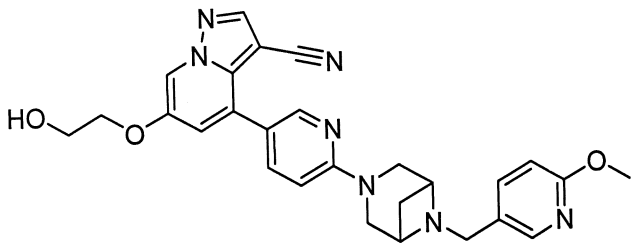


6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P24; 9,5mg, 0,017mmol), (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (5,1mg, 0,022mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (8,9mg, 0,065mmol) trong DMF (108µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 600,8 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (12mg, 0,020mmol) trong THF (2ml) được xử lý bằng TBAF (100µl, 0,10mmol), được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc và các chất rắn được rửa bằng MeOH. Phần nước lọc được cô và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (6,8mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 485,8 (M+H).

Ví dụ 110



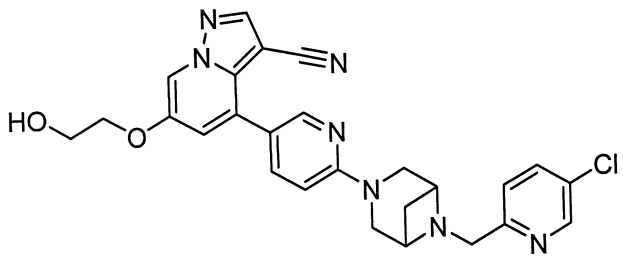
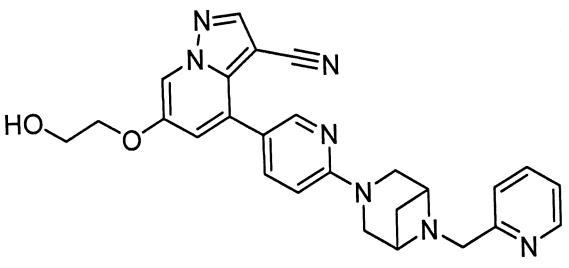
6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian

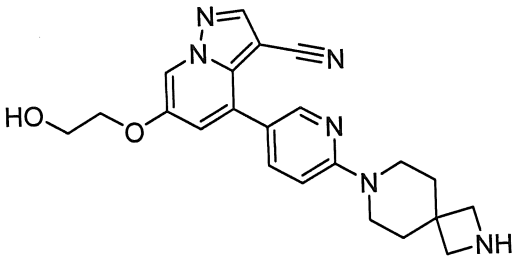
P27; 17mg, 0,045mmol) trong DCE (226µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (12mg, 0,090mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (29mg, 0,14mmol). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,7mg, hiệu suất 12%). MS (apci) m/z = 498,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=9,0, 2,7 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,76 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,6 Hz), 4,93 (t, 1H, J=5,5 Hz), 4,11 (t, 2H, J=4,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,69 (br s, 1H), 3,64 (d, 2H, J=5,9 Hz), 3,51 (br d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H, J=8,6 Hz).

Các hợp chất trong Bảng H được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 110, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng H

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
111		4-(6-(6-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	502,2 (M+H)
112		6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(6-(pyridin-2-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	468,2 (M+H)

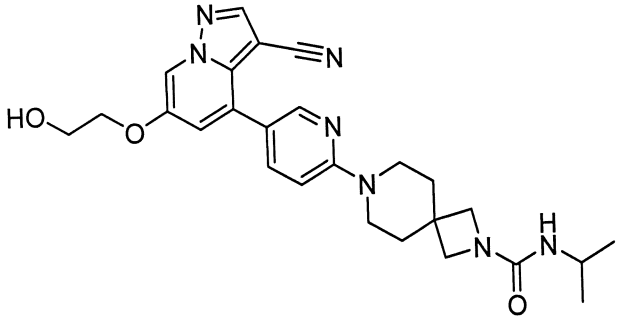
Ví dụ 113



4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình phản ứng dùng trong lò vi sóng, huyền phù chứa 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P26; 150mg, 0,364mmol) và tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (247mg, 1,09mmol) trong DMSO (2,5ml) được chiếu bức xạ bằng lò vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và DCM và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (2ml) và xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (2ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-100% [MeOH 20% với NH_4OH 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (115mg, hiệu suất 78%). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Ví dụ 114

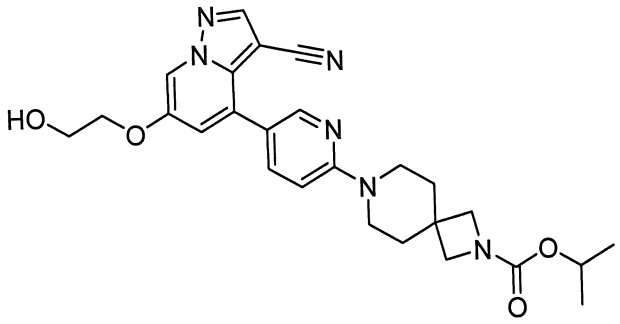


7-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isopropyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit

Dung dịch chứa 4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 113; 20mg, 0,049mmol)

trong DMSO khan (246µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (26µl, 0,15mmol) và 2-isoxyanatopropan (4,2mg, 0,049mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để tạo ra dễ dàng muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối này được hòa tan trong MeOH, được lọc qua ống Agilent PL-HCO3 MP SPE để làm trung hòa, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,1mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

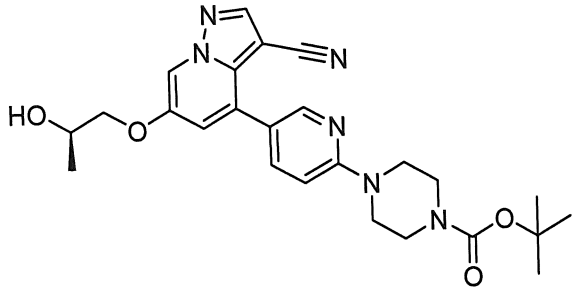
Ví dụ 115



Isopropyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat

Dung dịch chứa 4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 113; 20mg, 0,049mmol) trong DCM (247µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (43,2µl, 0,247mmol) và isopropyl carbonocloridat (7,70µl, 0,0544mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,7mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

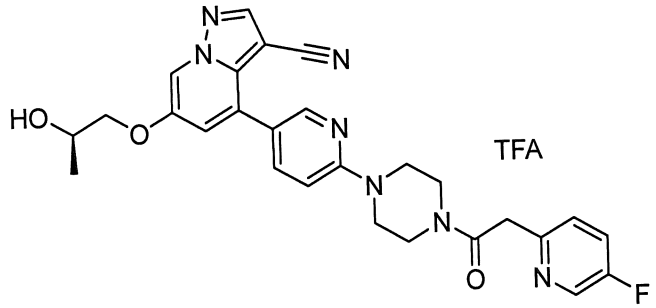
Ví dụ 116



tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol) trong DMF (5ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (328,7mg, 2,378mmol) và (R)-2-metyloxiran (166,6µl, 2,378mmol). Sau khi khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ 40°C, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng (R)-2-metyloxiran bổ sung (166,6µl, 2,378mmol) và nhiệt độ phản ứng được tăng đến 50°C. Phần phân ước bổ sung của (R)-2-metyloxiran (166,6µl, 2,378mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (121,5mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Ví dụ 117

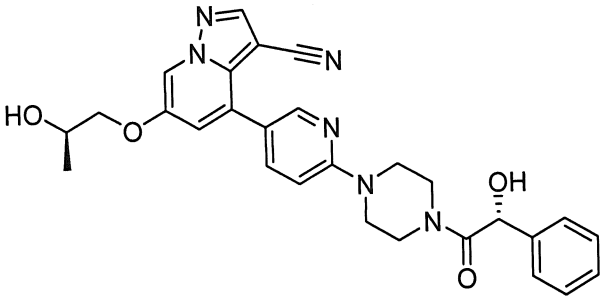


(R)-4-(6-(4-(2-(5-flopyridin-2-yl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P28; 7,2mg, 0,017mmol), axit 2-(5-flopyridin-2-yl)axetic (4,04mg, 0,0260mmol) và DIEA (15,2µl, 0,0868mmol) trong DCM (347µl) được xử lý bằng HATU (7,26mg, 0,0191mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Sự tạo ra sản phẩm diaxyl hóa

(MS (apci) m/z= 652) cần phải xử lý hỗn hợp bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (328,7mg, 2,378mmol) trong MeOH. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được lọc và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (10mg, hiệu suất 92%). MS (apci) m/z = 516,8 (M+2).

Ví dụ 118



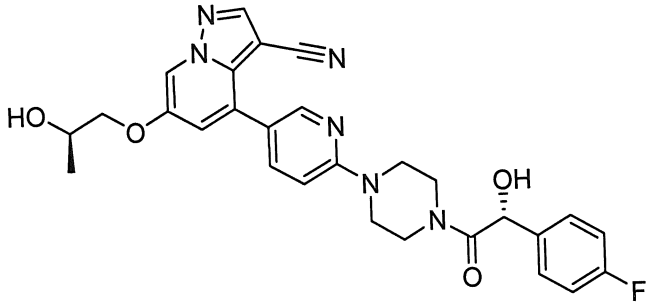
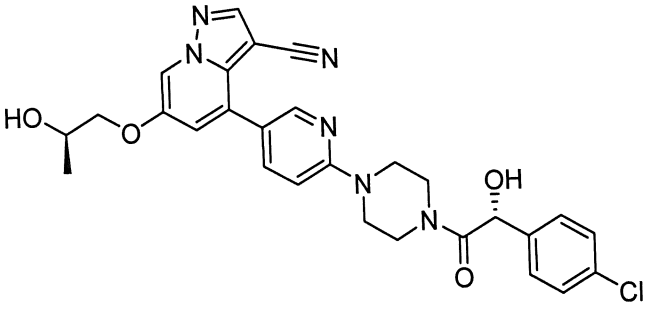
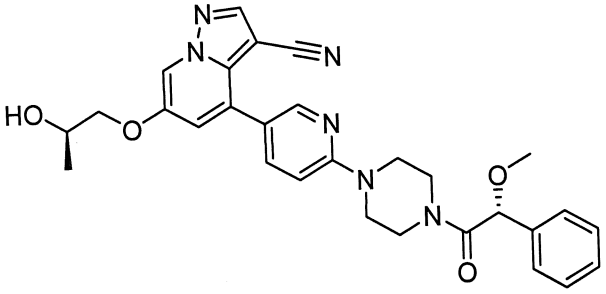
4-(6-(4-((R)-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

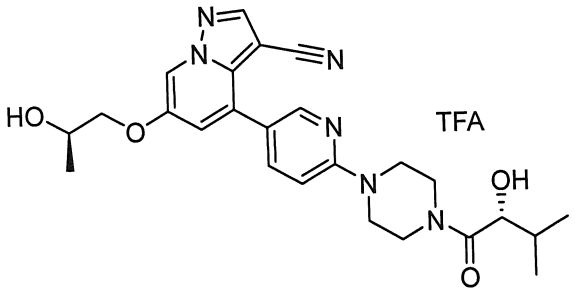
Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P28; 100mg, 0,241mmol), axit D-(-)-mandelic (45,8mg, 0,301mmol) và DIEA (210µl, 1,21mmol) trong DCM (1,21ml) được xử lý bằng HATU (110mg, 0,289mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần nước lọc được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được hòa tan trong DCM và MeOH và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (68mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 512,8 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -) δ: 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 5,25 (s, 1H), 4,38 (br m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00 đến 3,95 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,31 (d, 3H, J=6,2 Hz).

Các hợp chất trong Bảng I được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 118, thay thế axit D-(-)-mandelic bằng aldehyt thích hợp, và bằng cách sử dụng lượng khác nhau của HATU

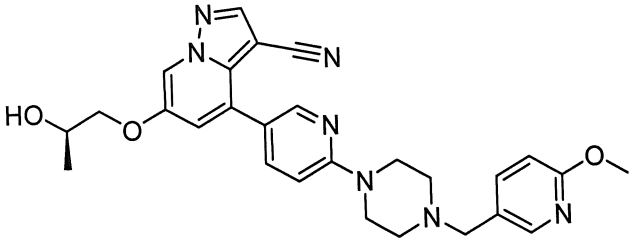
(1,1 - 1,25 đương lượng) và DIEA (3,5 - 5 đương lượng). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Mỗi hợp chất được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký một lần bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Một số điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối 2,2,2-trifloaxetat của hợp chất nêu ở đề mục này.

Bảng I

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
119		4-(6-(4-((R)-2-(4-flophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	531,2 (M+H)
120		4-(6-(4-((R)-2-(4-clophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	547,2 (M+H)
121		6-((R)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	527,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
122		4-(6-(4-((R)-2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	478,9 (M+H)

Ví dụ 123

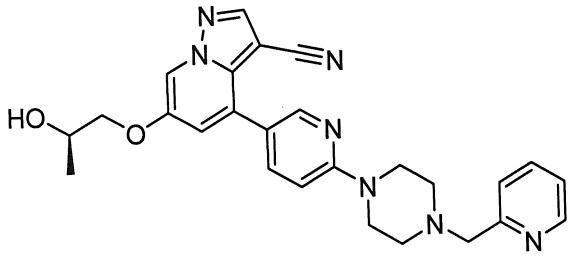


(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P29; 15mg, 0,040mmol) và 6-metoxynicotinaldehyt (10,9mg, 0,0793mmol) trong DCE (396µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (33,6mg, 0,159mmol), và được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-20%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được tinh chế thêm bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để tạo ra dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được siêu âm với $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$. Huyền phù tạo thành được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,5mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,42 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,3, 2,3 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,2, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J=9,0Hz), 6,79 (d, 1H,

J=8,6 Hz), 4,15-4,11 (m, 1H),4,00 (dd, 1H, J = 9,0, 5,4 Hz), 3,92 (dd, 1H, J = 9,4, 7,4 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 4H), 1,28 (d, 2H, J=6,3 Hz).

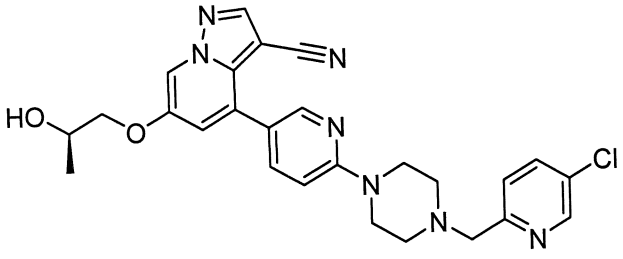
Ví dụ 124



(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P29; 15mg, 0,040mmol) trong DCE (396µl) và MeOH (5 giọt) được xử lý bằng picolinaldehyt (7,6µl, 0,079mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (33,6mg, 0,159mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C, trước khi đưa $NaBH(AcO)_3$ bổ sung vào (33,6mg, 0,159mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-20%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

Ví dụ 125

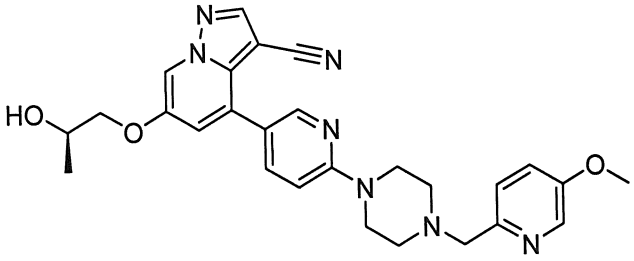


(R)-4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P28; 11mg, 0,027mmol), 5-clopicolinaldehyt (7,5mg, 0,053mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (17mg,

0,080mmol) trong DCE (530µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan sau đó là MeOH 10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

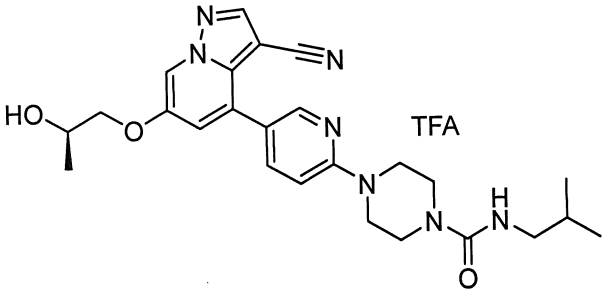
Ví dụ 126



(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất 98%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 125, thay thế 5-cloricolinaldehyt bằng 5-metoxypicolinaldehyt. MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Ví dụ 127

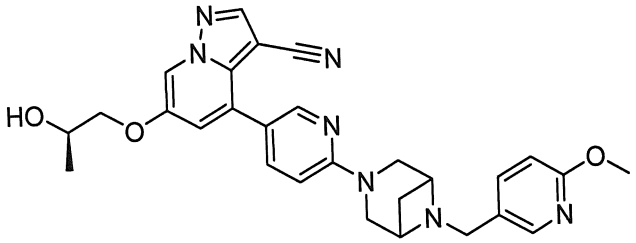


(R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa (R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P28; 15mg, 0,0362mmol) và DIEA (31,6µl, 0,181mmol) trong DMA (723µl) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (8,74mg, 0,0434mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (13,2mg, 0,181mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C, trước khi cho thêm isobutyl amin bổ sung (13mg, 0,181mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực tiếp bằng

cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (15,6mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 477,9 (M+H).

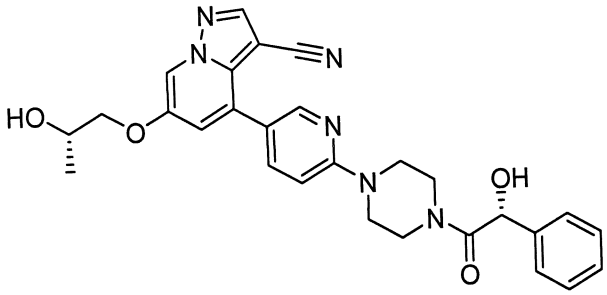
Ví dụ 128



6-((R)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P30; 11,8mg, 0,0276mmol) trong DCE (396µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (7,58mg, 0,0553mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (17,6mg, 0,0829mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Ví dụ 129

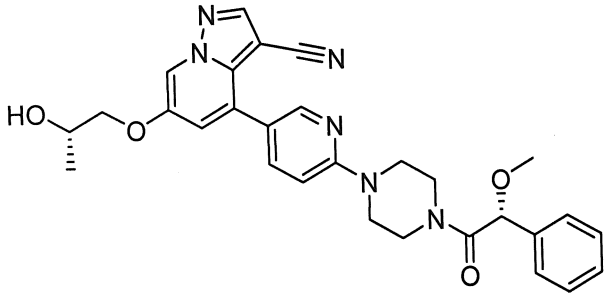


4-(6-(4-((R)-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P31; 13,8mg, 0,0333mmol), axit (R)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (5,31mg, 0,0349mmol), DIEA (20,3µl, 0,116mmol) trong DCM (333µl) được xử lý bằng HATU (13,9mg, 0,0366mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản

ứng được tải trực tiếp lên cột chưng nhanh được làm cân bằng hexan và rửa giải bằng gradien DCM 0-100%/hexan đến MeOH 0-20% trong DCM để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

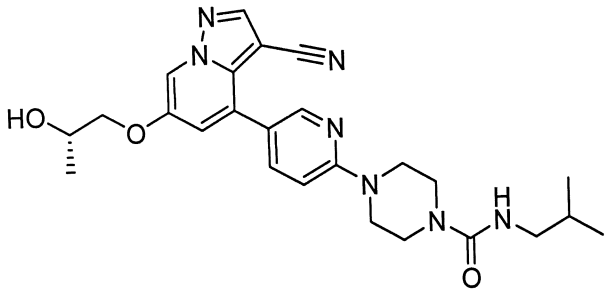
Ví dụ 130



6-((S)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 49%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 129, thay thế axit (R)-2-hydroxy-2-phenylaxetic bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic. MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ví dụ 131

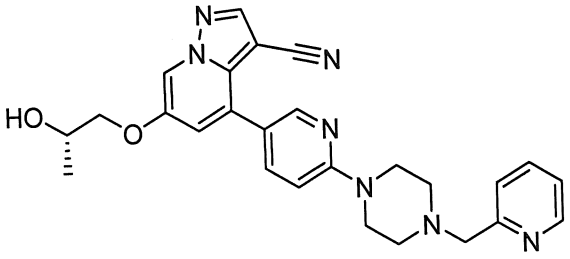


(S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa (S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P31; 15,6mg, 0,0376mmol) và DIEA (32,8µl, 0,188mmol) trong DMA (752µl) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (7,96mg, 0,0395mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (13,7mg, 0,188mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C, và sau đó isobutyl amin bổ sung (13,7mg, 0,188mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực

tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

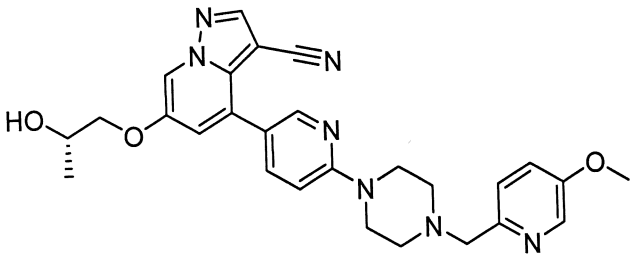
Ví dụ 132



(S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P32; 20mg, 0,053mmol) và picolinaldehyt (6,3µl, 0,066mmol) trong DMF (528,5µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (22,4mg, 0,106mmol). Sau khi khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM/MeOH theo tỷ lệ 4:1 (20ml) và xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (10ml) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

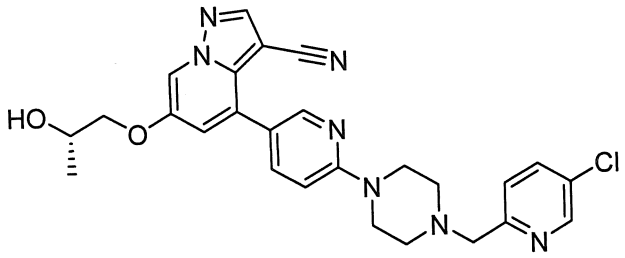
Ví dụ 133



(S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P31; 11mg, 0,027mmol), 5-metoxypicolinaldehyt (7,3mg, 0,053mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (17mg, 0,080mmol) trong DMF (530µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 10%/EtOAc làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

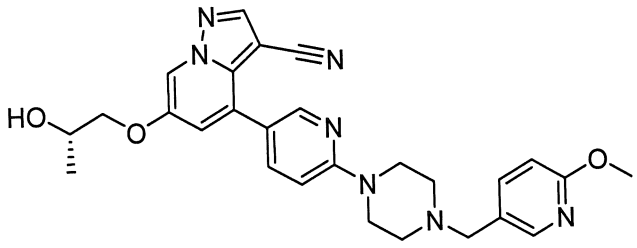
Ví dụ 134



(S)-4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 60%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 133, thay thế 5-metoxypicolinaldehyt bằng 5-clopicolinaldehyt. MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

Ví dụ 135

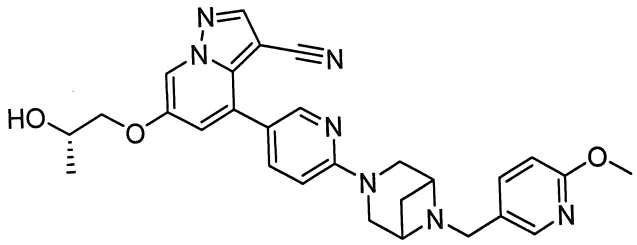


(S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P24; 10mg, 0,018mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (16mg, 0,11mmol) trong DMF (227µl) được xử lý bằng và (S)-2-metyloxiran (13mg, 0,23mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên cột

chưng nhanh được làm cân bằng hexan và rửa giải bằng DCM 0-100%/hexan, sau đó bằng MeOH 0-20% trong DCM để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,5mg, hiệu suất 49%). MS (apci) m/z = 499,8 (M+H).

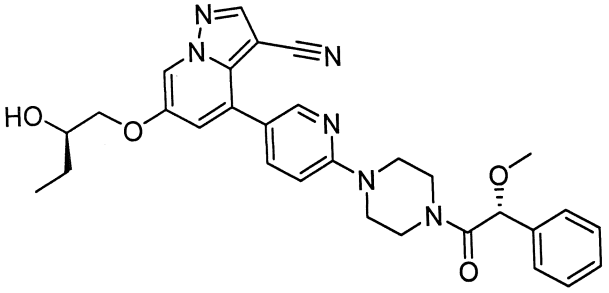
Ví dụ 136



6-((S)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P33; 13,1mg, 0,0261mmol) trong DCE (130µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (7,15mg, 0,0522mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (16,6mg, 0,0782mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Ví dụ 137

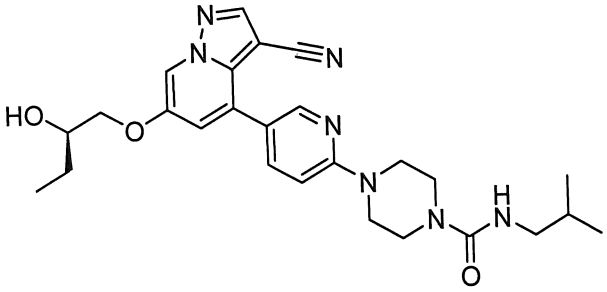


6-((R)-2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P34; 11,4mg, 0,0266mmol), axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (4,64mg, 0,0279mmol) và DIEA (16,2µl, 0,0930mmol) trong DCM (266µl, 0,0266mmol) được xử lý bằng HATU (11,1mg, 0,0292mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn

hợp phản ứng được tải trực tiếp lên cột chưng nhanh được làm cân bằng hexan và rửa giải bằng DCM 0-100%/hexan và sau đó bằng MeOH 0-20% trong DCM để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,6mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

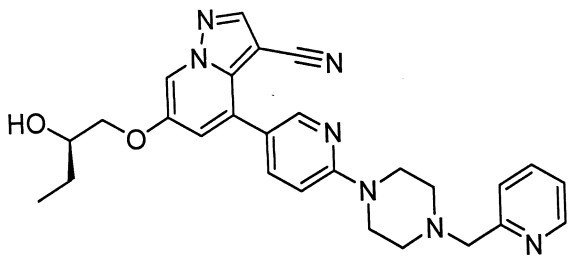
Ví dụ 138



(R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa (R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P34; 15,3mg, 0,0357mmol) và DIEA (31,2µl, 0,178mmol) trong DMA (713µl) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (7,55mg, 0,0375mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (13,0mg, 0,178mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C, và sau đó isobutyl amin bổ sung (13mg, 0,178mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, sau đó được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-20% DCM/MeOH/NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,02mg, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 492,2 (M+H).

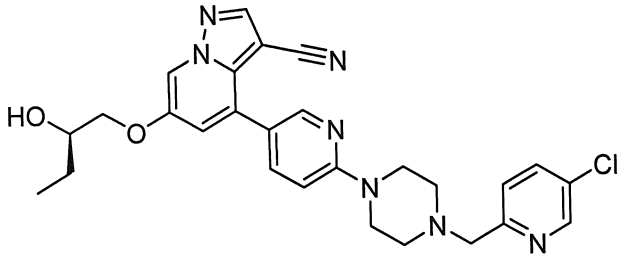
Ví dụ 139



(R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P35; 15,3mg, 0,0357mmol) và picolinaldehyt (3,38µl, 0,0382mmol) trong DCE (764µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (8,1mg, 0,0382mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 483,9 (M+H).

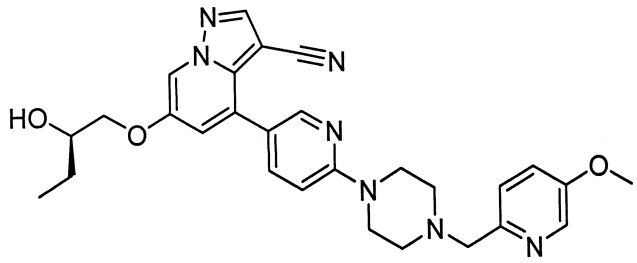
Ví dụ 140



(R)-4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P34; 11mg, 0,026mmol), 5-clopicolinaldehyt (7,3mg, 0,051mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (16mg, 0,077mmol) trong DCE (513µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 10%/EtOAc làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

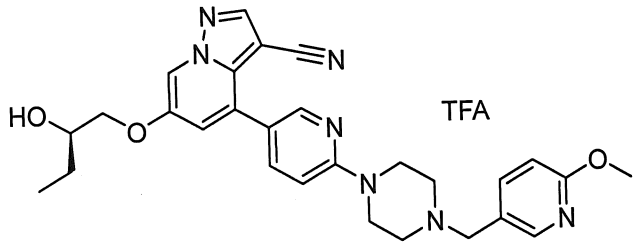
Ví dụ 141



(R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 61%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 140, thay thế 5-clopicolinaldehyt bằng 5-metoxypicolinaldehyt. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

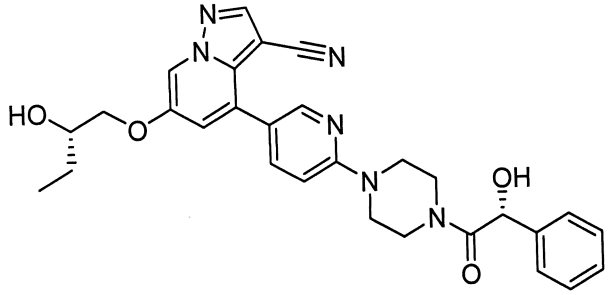
Ví dụ 142



(R)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P24; 10mg, 0,018mmol), (R)-(+)-1,2-Epoxybutan (1,63mg, 0,0227mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (9,39mg, 0,0680mmol) trong DMF (113µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (14mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 513,8 (M+H).

Ví dụ 143

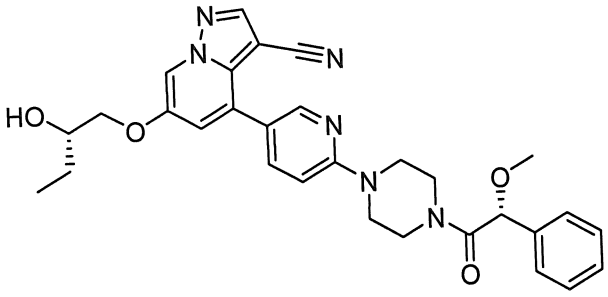


4-(6-(4-((R)-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P36; 17,2mg, 0,0401mmol), axit (R)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (6,41mg, 0,0421mmol), DIEA (24,5µl, 0,140mmol) trong DCM (401µl) được xử lý bằng HATU (16,8mg, 0,0441mmol), và sau đó được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng

được tải trực tiếp lên cột chưng nhanh được làm cân bằng hexan và rửa giải bằng gradien của DCM 0-100%/hexan và sau đó là MeOH 0-20% trong DCM để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7,5mg, hiệu suất 3369%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

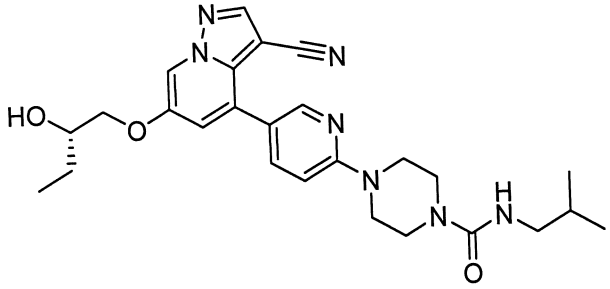
Ví dụ 144



6-((S)-2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 30%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 143, thay thế axit (R)-2-hydroxy-2-phenylaxetic bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic. MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

Ví dụ 145

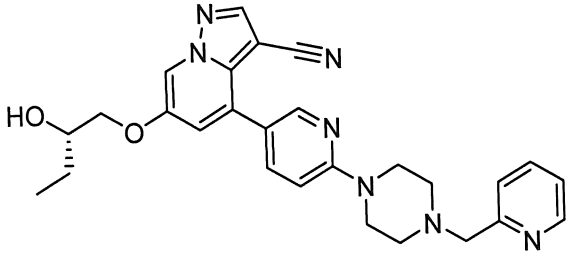


(S)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa (S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P36; 23mg, 0,0536mmol) và DIEA (46,8µl, 0,127mmol) trong DMA (1,072ml) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (11,3mg, 0,0563mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (19,6mg, 0,268mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C, và sau đó isobutyl amin bổ sung (11mg, 0,06mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ nữa ở

nhiệt độ 80°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực tiếp bằng pha ngược C18 (ACN 5-95% nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

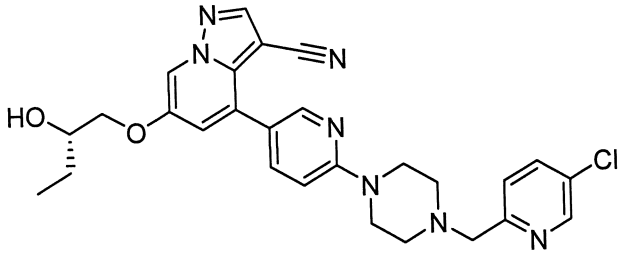
Ví dụ 146



(S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch khuấy chứa (S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P37; 14mg, 0,0357mmol) và picolinaldehyt (3,79µl, 0,0428mmol) trong DCE (713,5µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (22,7mg, 0,107mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,4mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 483,8 (M+H).

Ví dụ 147

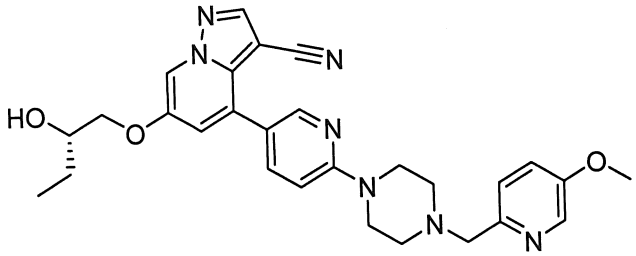


(S)-4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxybutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (D)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P36; 11mg, 0,026mmol), 5-clopicolinaldehyt (7,3mg, 0,051mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (16mg,

0,077mmol) trong DCE (513µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 10%/EtOAc làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 68%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

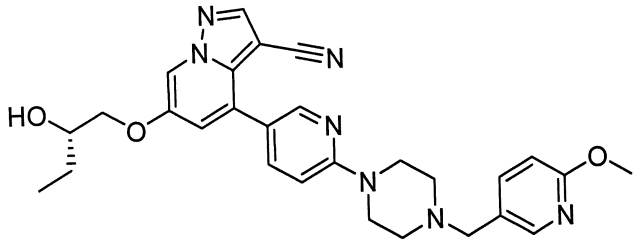
Ví dụ 148



(S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (6,5mg, hiệu suất 49%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 147, thay thế 5-clopicolinaldehyt bằng 5-metoxypicolinaldehyt. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

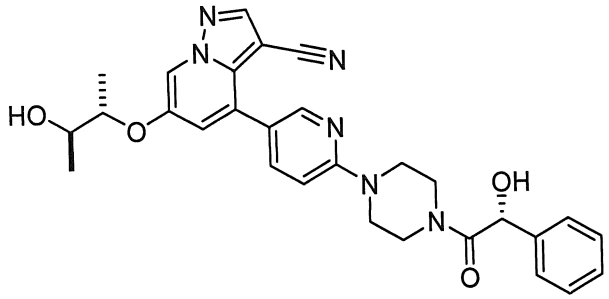
Ví dụ 149



(S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-hydroxybutoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P37; 11mg, 0,026mmol) trong DCE (513µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (5,87mg, 0,0428mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (22,7mg, 0,107mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,3mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 513,8 (M+H).

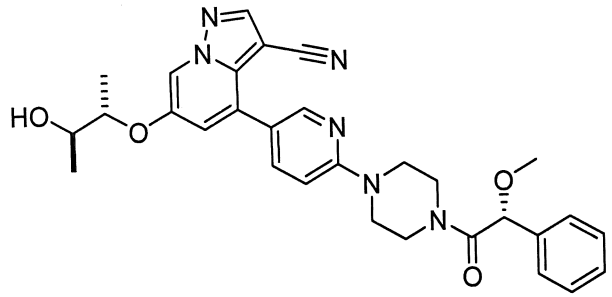
Ví dụ 150



4-(6-(4-((R)-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(((2*S**,3*R**)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(((2*S**,3*R**)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P38; 25mg, 0,0583mmol), axit (R)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (9,31mg, 0,0612mmol) và DIEA (35,6µl, 0,204mmol) trong DCM (583µl) được xử lý bằng HATU (24,4mg, 0,0641mmol), và sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2mg, hiệu suất 7%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

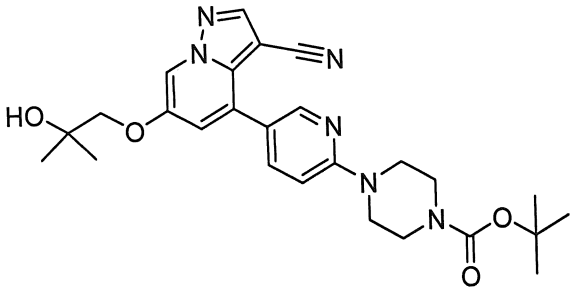
Ví dụ 151



6-(((2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl)oxy)-4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, hiệu suất 10%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 150, thay thế axit (R)-2-hydroxy-2-phenylaxetic bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic. MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

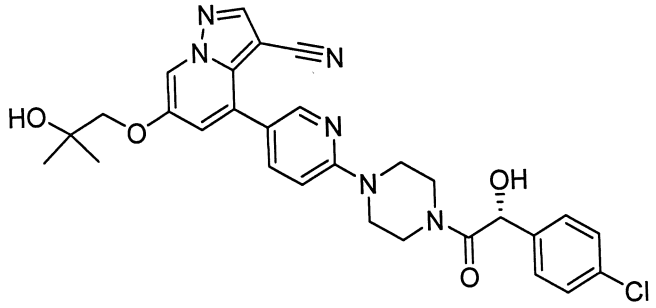
Ví dụ 152



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Huyền phù chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol) trong DMF (5ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (329mg, 2,38mmol) và 2,2-dimetyloxiran (171mg, 2,38mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ 40°C, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2,2-dimetyloxiran bổ sung (171mg, 2,38mmol), và nhiệt độ phản ứng được tăng đến 50°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ 50°C, và sau đó phần phân ước khác của 2,2-dimetyloxiran (171mg, 2,38mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (89,6mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

Ví dụ 153



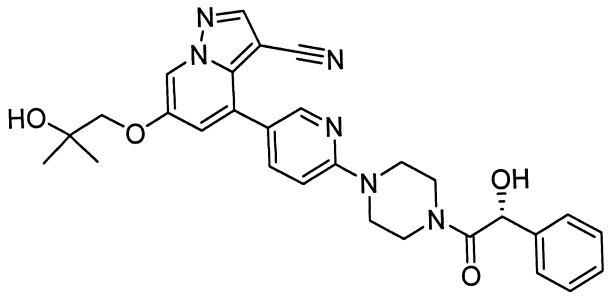
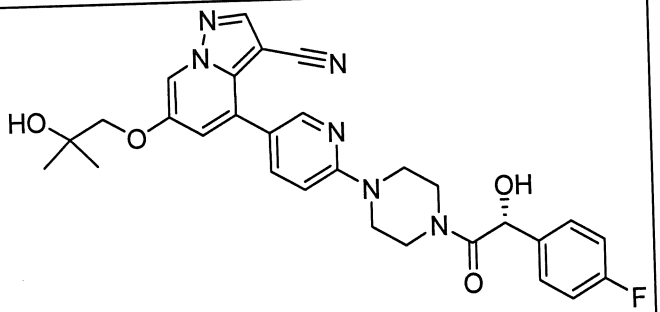
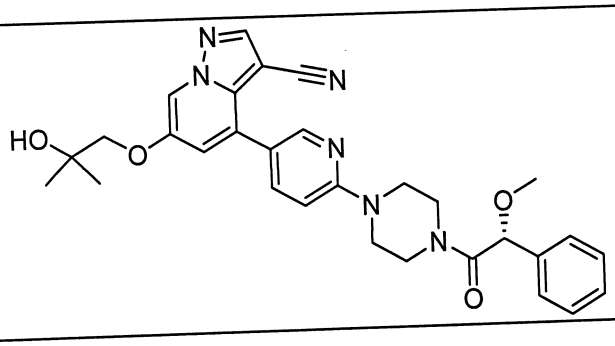
(R)-4-(6-(4-(2-(4-clophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P39; 30mg, 0,0699mmol), axit (R)-2-(4-clophenyl)-2-hydroxyaxetic (13,1mg, 0,0699mmol), DIEA (61,1µl, 0,350mmol) và HATU (33,2mg, 0,0874mmol) được cho thêm lần lượt vào DCM (0,7ml). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp

phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 10%/EtOAc làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 71%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

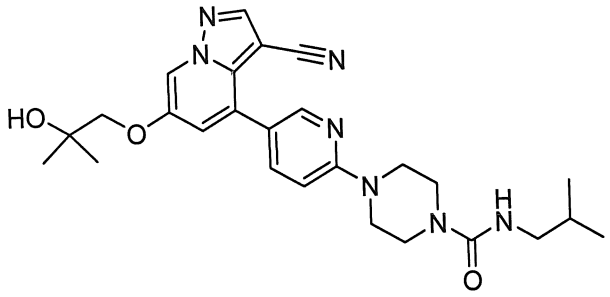
Các hợp chất trong Bảng J được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 153, thay thế axit (R)-2-(4-clophenyl)-2-hydroxyaxetic bằng axit carboxylic thích hợp, và bằng cách sử dụng lượng khác nhau của HATU (1,1 - 1,25 đương lượng) và DIEA (1 – 3,5 đương lượng). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng J

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
154		(R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	527,2 (M+H)
155		(R)-4-(6-(4-(2-(4-flophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	545,3 (M+H)
156		(R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-	541,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		carbonitril	

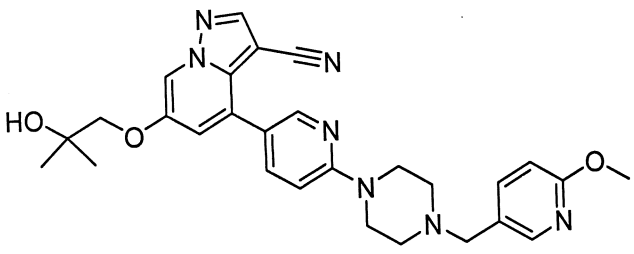
Ví dụ 157



4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P39; 15mg, 0,035mmol) và DIEA (30,5µl, 0,175mmol) trong DMA (699µl) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (7,40mg, 0,0367mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (7,40mg, 0,0367mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C, và sau đó isobutyl amin bổ sung (8mg, 0,04mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực tiếp bằng pha ngược C18 (ACN 5-95% nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,6mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

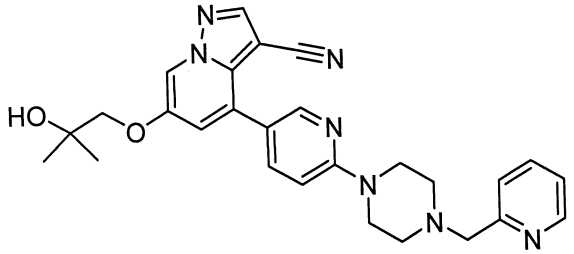
Ví dụ 158



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P40; 15mg, 0,038mmol) và 6-metoxynicotinaldehyt (10,5mg, 0,0764mmol) trong DCE (382µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (32,4mg, 0,153mmol) và được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-20%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được tinh chế thêm bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được siêu âm bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$. Huyền phù tạo thành được lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,9mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

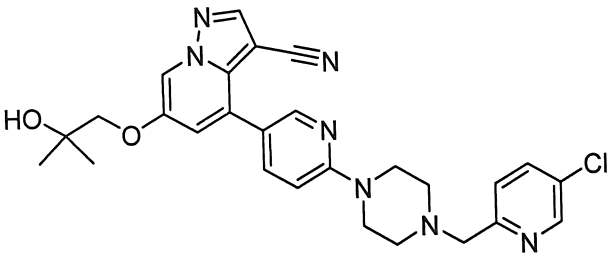
Ví dụ 159



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P40; 20mg, 0,051mmol) và picolinaldehyt (6,1µl, 0,064mmol) trong DMF (510µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (21,6mg, 0,102mmol) và được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM/MeOH theo tỷ lệ 4:1 (10ml được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ trong bể siêu âm. Huyền phù tạo thành được lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

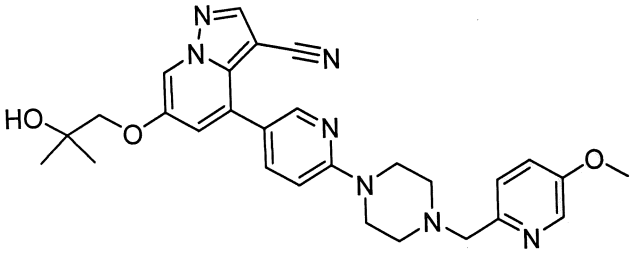
Ví dụ 160



4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P39; 11mg, 0,026mmol), 5-clopicolinaldehyt (7,3mg, 0,051mmol), $NaBH(AcO)_3$ (16mg, 0,077mmol), trong DCE (513µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (rửa giải bằng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 10%/EtOAc) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

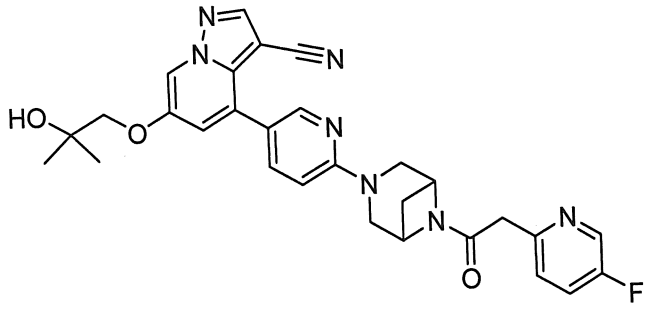
Ví dụ 161



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (8,89mg, hiệu suất 68%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 160, thay thế 5-clopicolinaldehyt bằng 5-metoxypicolinaldehyt. MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

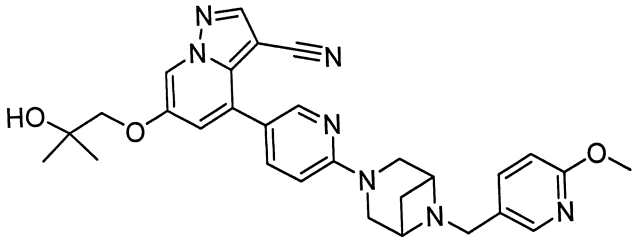
Ví dụ 162



4-(6-(6-(2-(5-flopyridin-2-yl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P44; 25mg, 0,0618mmol) trong DCM (1,24ml) được xử lý lần lượt bằng axit 2-(5-flopyridin-2-yl)axetic (11,5mg, 0,0742mmol), HATU (28,2mg, 0,0742mmol) và DIEA (43,1µl, 0,247mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% [DCM 78%/20% MeOH/NH_4OH 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,94mg, hiệu suất 9%). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Ví dụ 163



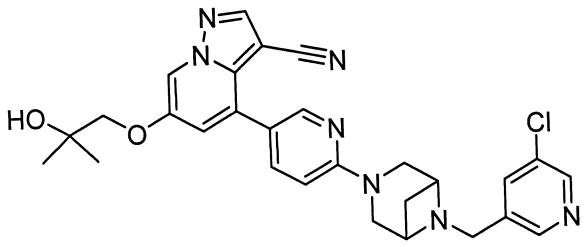
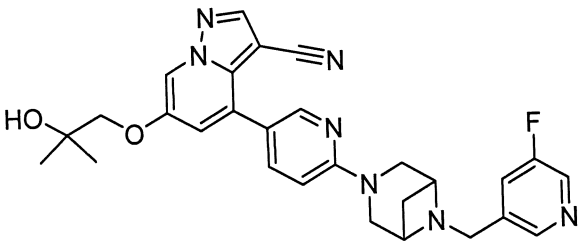
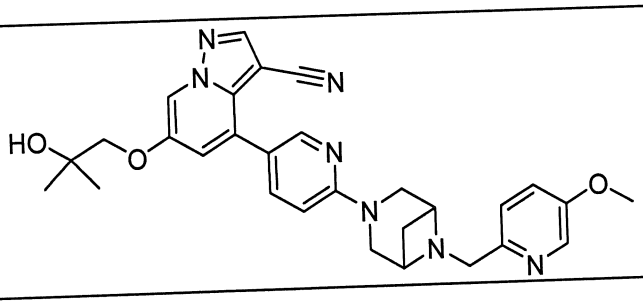
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

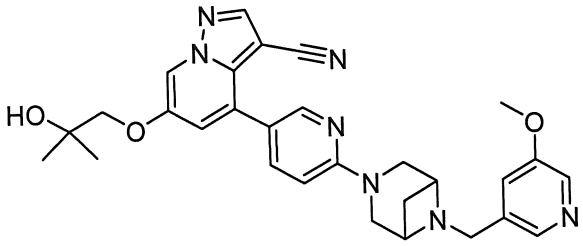
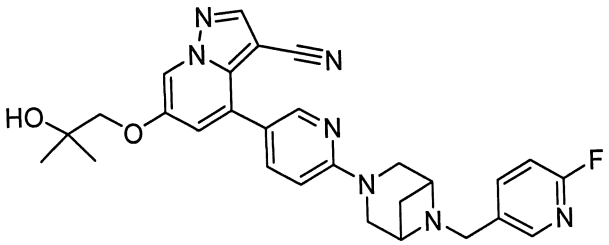
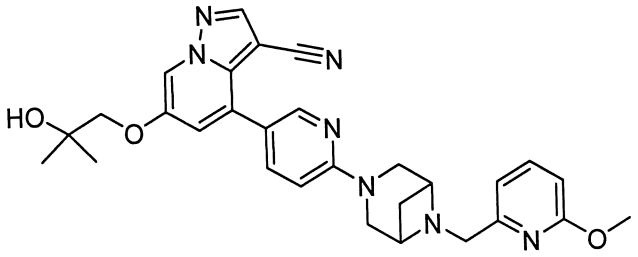
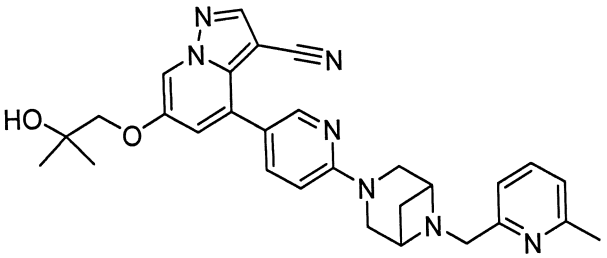
Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 12,2mg, 0,0277mmol) trong DCE (513µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (7,59mg, 0,0553mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (17,6mg, 0,0830mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp

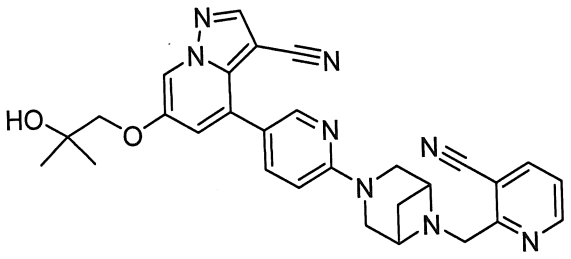
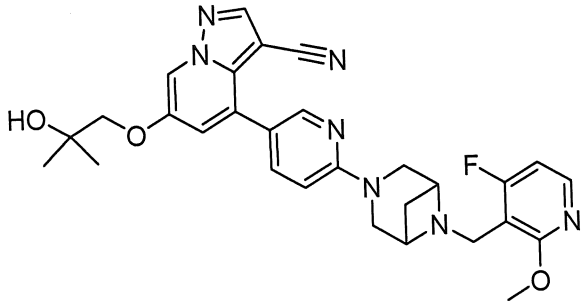
chất nêu ở đề mục này (13,59mg, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,64 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J=2,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,64 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,2 Hz), 4,67 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (d, 2H, J=12,5 Hz), 3,64 (d, 2H, J=5,9Hz), 3,51 (br d, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,20 (s, 6H).

Các hợp chất trong Bảng **K** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 163, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp (1 hoặc 2 đương lượng). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

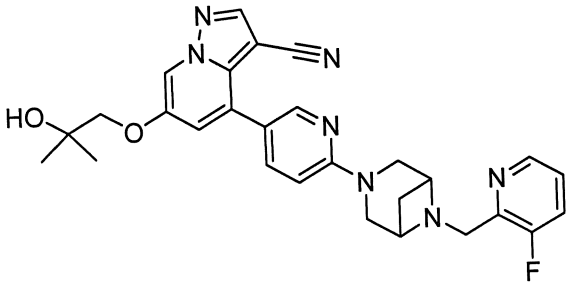
Bảng K

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
164		4-(6-(6-((5-clopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	530,2 (M+H)
165		4-(6-(6-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	514,2 (M+H)
166		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]h	526,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		eptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	
167		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)
168		4-(6-(6-((6-flopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	514,25 (M+H)
169		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)
170		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
171		4-(6-(6-((3-xyanopyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	521,2 (M+H)
172		4-(6-(6-((4-flo-2-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	544,2 (M+H)

Ví dụ 173

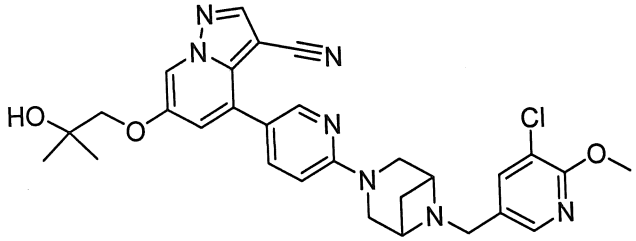


4-(6-(6-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 25,3mg, 0,0530mmol), trong DCM (1ml) được xử lý lần lượt bằng 3-flo-2-formylpyridin (19,9mg, 0,159mmol), $NaBH(AcO)_3$ (33,7mg, 0,159mmol) và AcOH (2 giọt). Sau khi khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM

iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,2mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Ví dụ 174

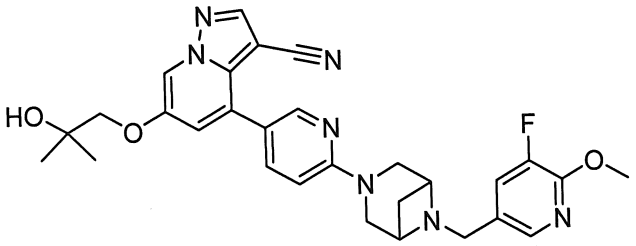
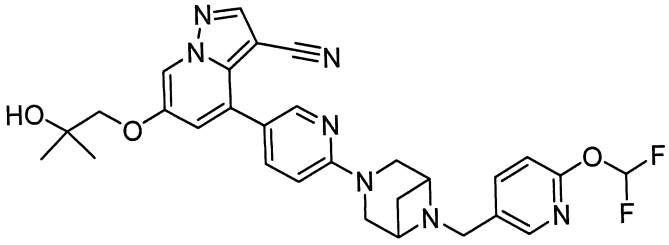
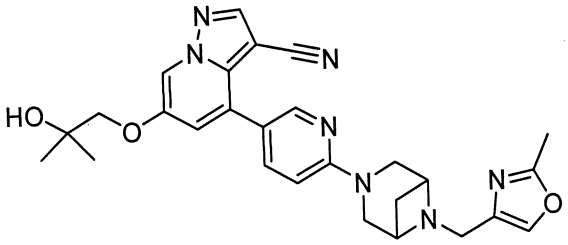


4-(6-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

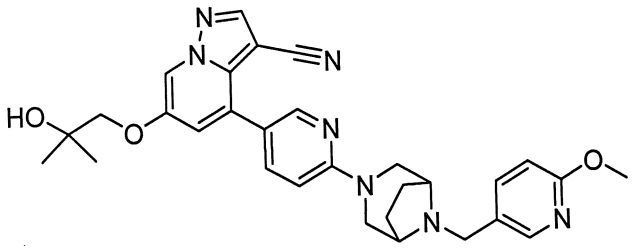
Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 30mg, 0,063mmol), trong DCM (1ml) được xử lý bằng DIEA (27µl, 0,16mmol) và được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý lần lượt bằng 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt (11mg, 0,063mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (27mg, 0,13mmol). Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 10%. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 10%/DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **L** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 174, thay thế 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi có ghi chú (*), bước xử lý trong nước được bỏ qua, và bước tinh chế sắc ký trực tiếp hỗn hợp phản ứng đã hòa tan được sử dụng để tách hợp chất nêu ở đề mục này.

Bảng L

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
175		4-(6-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	544,2 (M+H)
176		4-(6-(6-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	562,2 (M+H)
177		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((2-metyloxazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)

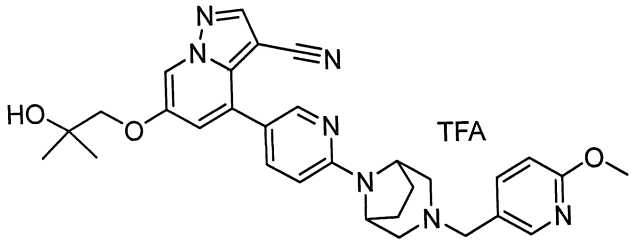
Ví dụ 178



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(8-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P45; 24mg, 0,053mmol), 6-metoxynicotinaldehyt (36,17mg, 0,2638mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (55,9mg, 0,264mmol) trong DCE (264µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-20%/ MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19,76mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Ví dụ 179



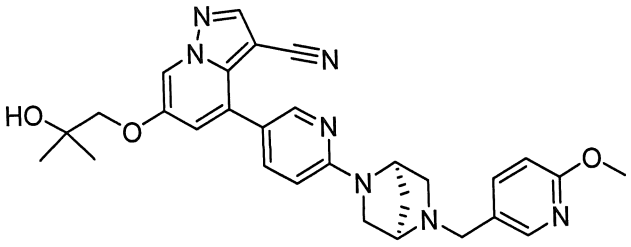
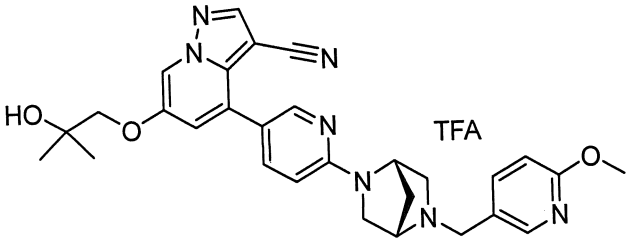
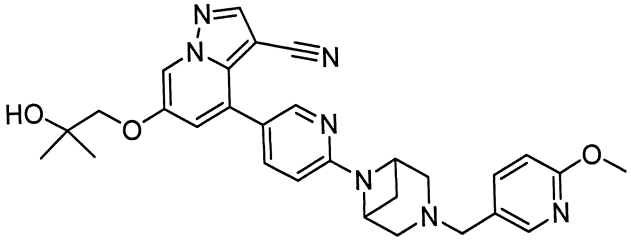
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 20mg, 0,0613mmol), 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan hydroclorua (Hợp chất trung gian R7; 49,6mg, 0,184mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (42,4mg, 0,306mmol) trong DMSO (613µl) được khuấy ở nhiệt độ 80°C cho đến khi kết thúc (khi được xác định bằng phương pháp LCMS). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được lọc. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (28,14mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

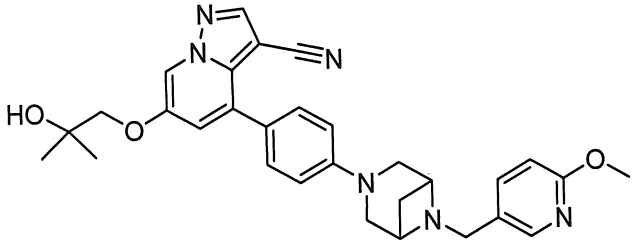
Các hợp chất trong Bảng **M** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 179, thay thế 3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan hydroclorua (Hợp chất trung gian R7) bằng hợp chất trung gian piperazin dạng vòng đôi thích hợp (Hợp chất trung

gian R5, R6, hoặc R12), và khi có ghi chú (*), 15 đương lượng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Một số điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối 2,2,2-trifloaxetat của hợp chất nêu ở đề mục này.

Bảng M

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
180		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((1R,4R)-5-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,3 (M+H)
181		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((1S,4S)-5-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	526,2 (M+H)
182		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)

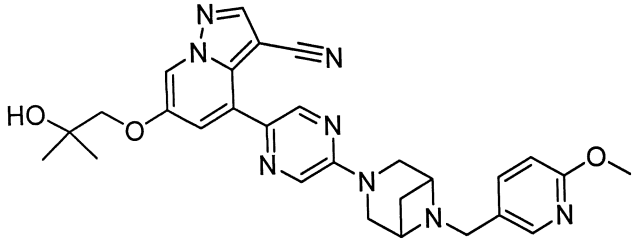
Ví dụ 183



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P49; 63mg, 0,16mmol), 6-metoxynicotinaldehyt (27,8mg, 0,20mmol) và AcOH (1,8µl, 0,031mmol) trong DCM (1ml) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (49,6mg, 0,23mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 20% trong DCM với NH_4OH 0,05% làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H).

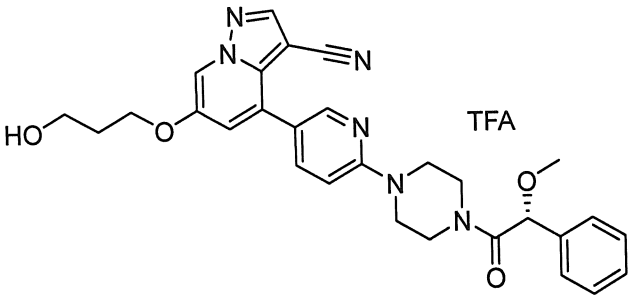
Ví dụ 184



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 47%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 183, thay thế 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P49) bằng 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P50). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ví dụ 185

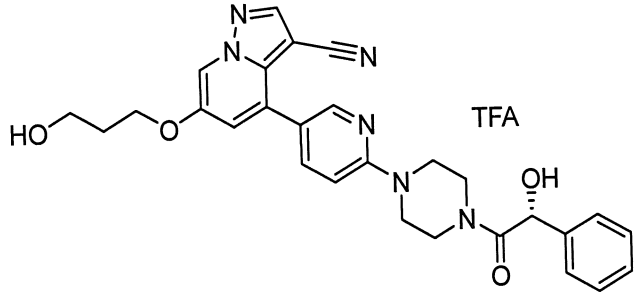


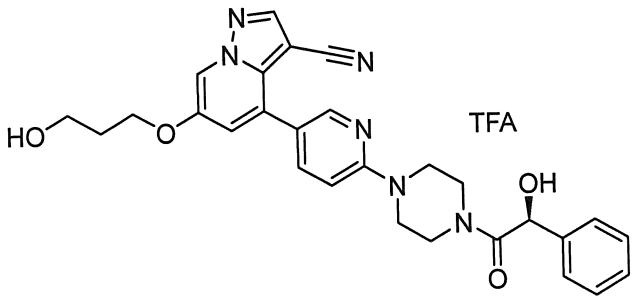
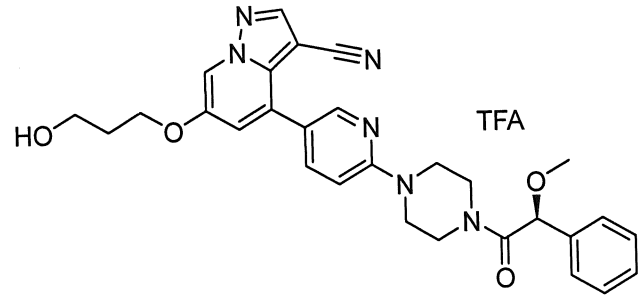
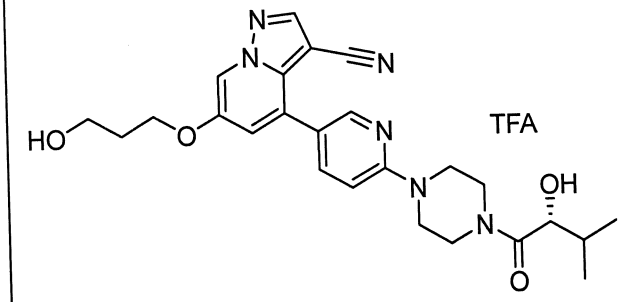
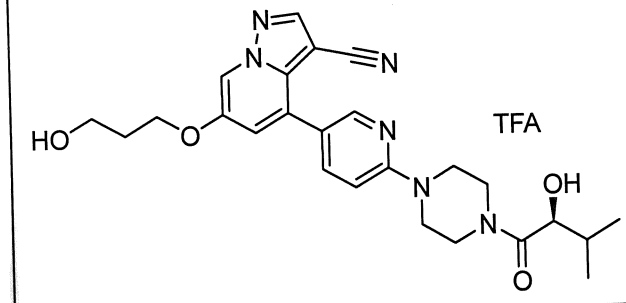
(R)-6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P51; 21mg, 0,051mmol), axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (10,1mg, 0,061mmol), HATU (23,1mg, 0,061mmol) và DIEA (26,2µl, 0,20mmol) được tạo huyền phù trong DCM (253µl). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22,2mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 526,8 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **Q** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 185, thay thế axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

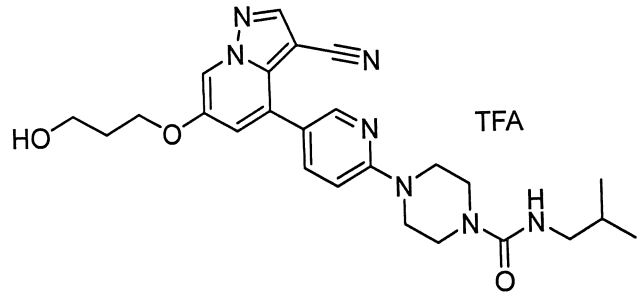
Bảng Q

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
186		(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	512,8 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
187		(S)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	512,8 (M+H)
188		(S)-6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	526,8 (M+H)
189		(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	478,9 (M+H)
190		(S)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	478,9 (M+H)

*1,1 đương lượng HATU và 1,1 đương lượng axit D-(-)-Mandelic được sử dụng trong ví dụ này

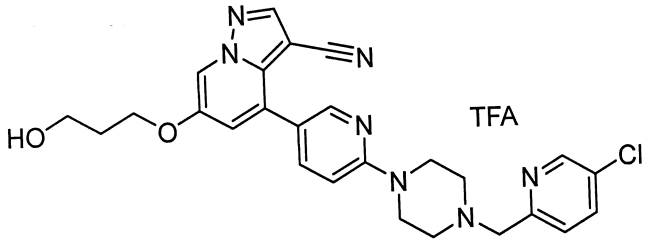
Ví dụ 191



4-(5-(3-xyano-6-(3-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P51; 14mg, 0,0337mmol) và DIEA (29,5µl, 0,169mmol) trong DMA (675µl) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (7,14mg, 0,0354mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, isobutylamin (12,3mg, 0,169mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 80°C trước khi cho thêm isobutyl amin bổ sung (12mg, 0,17mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế trực tiếp bằng pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,8mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 477,9 (M+H).

Ví dụ 192



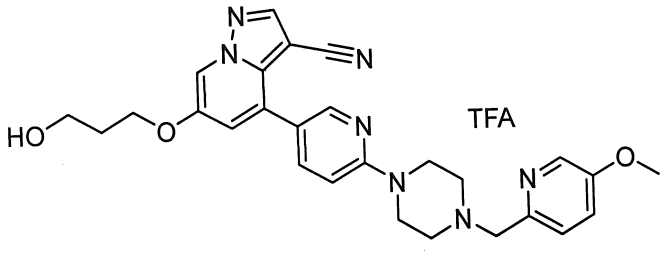
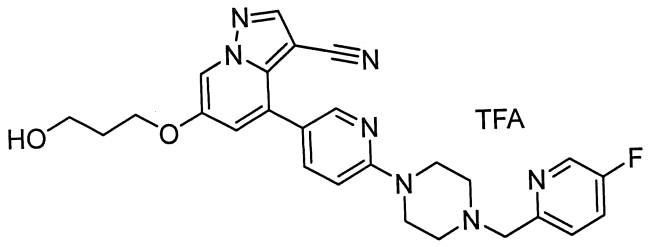
4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P51; 12,1mg, 0,0292mmol), 5-clopicolinaldehyt (8,26mg, 0,0583mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (18,5mg, 0,0875mmol) trong DCE (583µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17,1mg, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

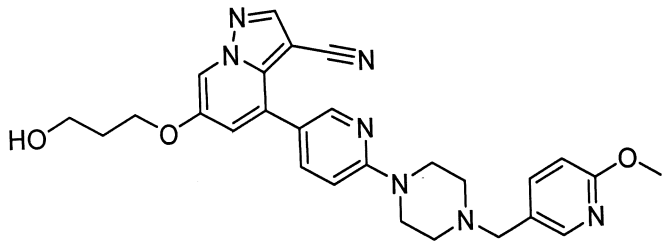
Các hợp chất trong Bảng **R** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 192, thay thế (5-clopicolinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù

hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng R

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
193		6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	500,2 (M+H)
194		4-(6-(4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	488,2 (M+H)

Ví dụ 195



6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

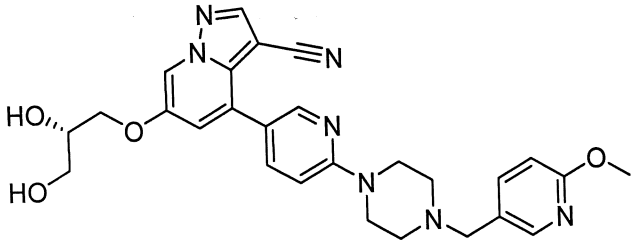
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P24: 28mg, 0,0634mmol), (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (14,5µl, 0,0793mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (26,3mg, 0,190mmol) trong DMF (317µl) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường,

hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (420mg, hiệu suất 49%). MS (apci) m/z = 614,9 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(3-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (35mg, 0,0570mmol) trong THF (1,14ml) được xử lý bằng TBAF (114µl, 0,114mmol), được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 60°C. Trước tiên, hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), sau đó bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-20%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,8mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 499,8 (M+H).

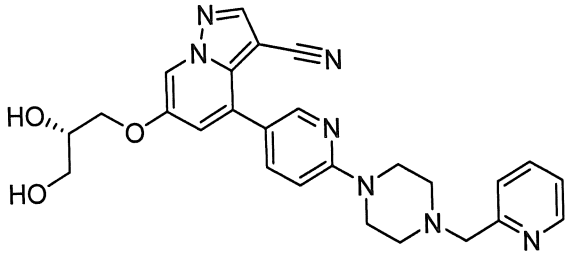
Ví dụ 196



(S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P52; 20mg, 0,0507mmol) trong DCE (507µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxy-3-pyridincarboxaldehyt (6,95mg, 0,0507mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (32,2mg, 0,152mmol) và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,4mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

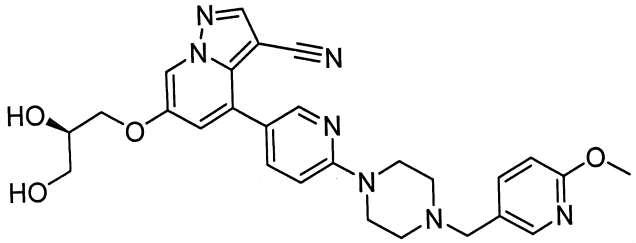
Ví dụ 197



(S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,2mg, hiệu suất 5%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 196, thay thế 6-metoxy-3-pyridincarboxaldehyt bằng picolinaldehyt (2 đương lượng). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

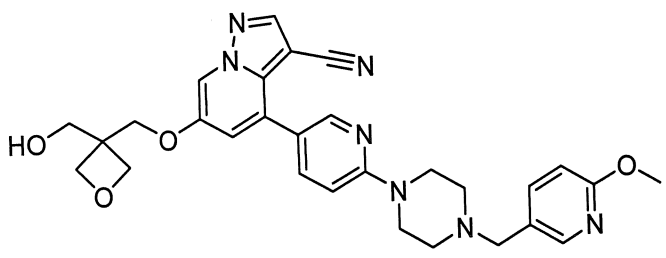
Ví dụ 198



(R)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (5,1mg, hiệu suất 30%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 196, thay thế (S)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P52) bằng (R)-6-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P53), và bằng cách sử dụng 2 đương lượng của 6-metoxy-3-pyridincarboxaldehyt. MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

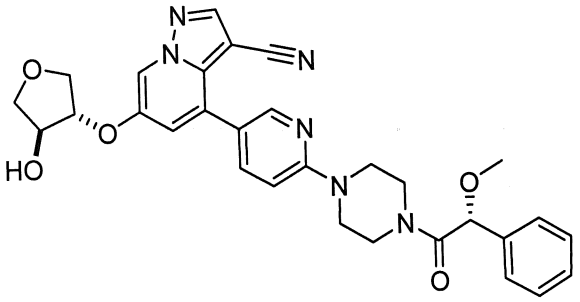
Ví dụ 199



6-((3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl)metoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P24: 39mg, 0,088mmol), [3-(bromometyl)oxetan-3-yl]metanol (48,0mg, 0,265mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (61,0mg, 0,442mmol) trong DMF (883µl) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng phần của EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là EtOAc với MeOH 10% làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

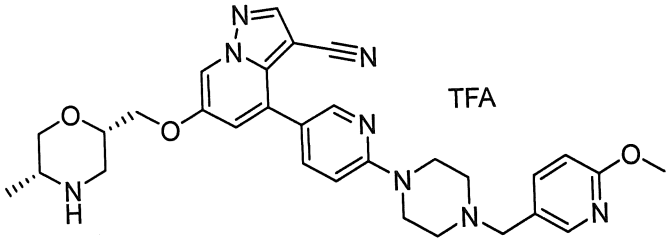
Ví dụ 200



6-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)-4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P54; 19mg, 0,043mmol), axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (7,49mg, 0,0450mmol) và DIEA (26,2µl, 0,150mmol) trong DCM (429µl) được xử lý bằng HATU (17,9mg, 0,0472mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) và sau đó bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-20% DCM/MeOH/NH_4OH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

Ví dụ 201

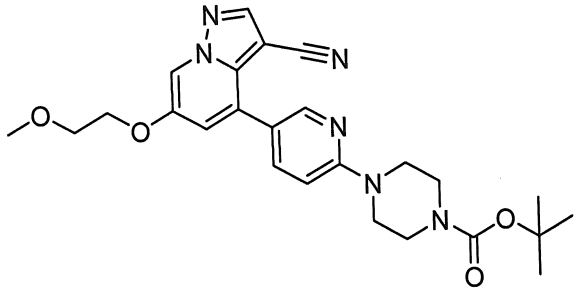


4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(((2S,5R)-5-metylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2S,5R)-2-(((3-xyano-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-5-metylmorpholin-4-carboxylat. Hỗn hợp của 6-hydroxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P24; 15mg, 0,0340mmol), tert-Butyl (2S,5R)-2-(hydroxymetyl)-5-metylmorpholin-4-carboxylat (12,6mg, 0,0408mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (4,70mg, 0,0340mmol) trong DMF (1ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tải trực tiếp lên cột chưng nhanh được làm cân bằng hexan và rửa giải bằng DCM 0-100%/hexan, sau đó bằng MeOH 0-20% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 656,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(((2S,5R)-5-metylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa tert-butyl (2S,5R)-2-(((3-xyano-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-5-metylmorpholin-4-carboxylat (0,012mmol) trong DCM (611µl) được xử lý bằng TFA (47µl, 0,61mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (3,3mg, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 554,8 (M+H).

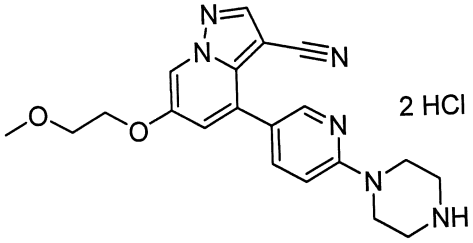
Ví dụ 202



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 400mg, 0,951mmol) trong DMF (8ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (4,70mg, 0,0340mmol) và dung dịch chứa 1-bromo-2-metoxyetan (264mg, 1,90mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (345mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

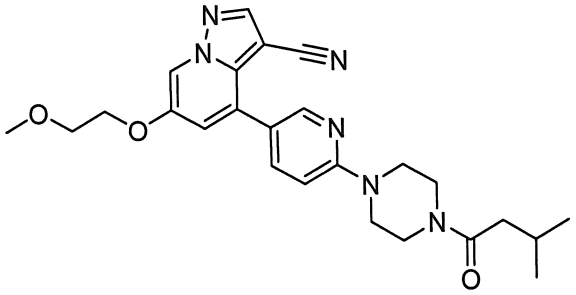
Ví dụ 203



6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 202; 343mg, 0,717mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và MeOH và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (322mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

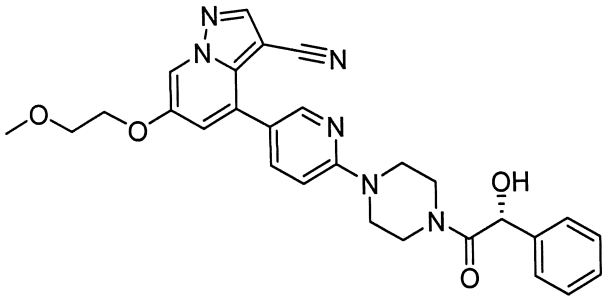
Ví dụ 204



6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P55; 20,1mg, 0,0531mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (37,0µl, 0,212mmol) và isovaleryl clorua (7,77µl, 0,0637mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,0mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Ví dụ 205

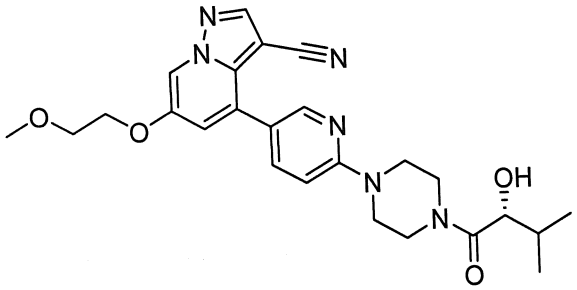


(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P54; 20,8mg, 0,0550mmol) trong DCM (429µl) được xử lý lần lượt bằng axit D-(-)-Mandelic (10mg, 0,0660mmol), HATU (25,1mg, 0,0660mmol) và DIEA (38,3µl, 0,220mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh

chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,6mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ: 8,69-8,68 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 7,78-7,76 (dd, 1H), 7,41-7,27 (m, 6H), 6,92-6,90 (d, 1H), 5,74-5,72 (d, 1H), 5,48-5,46 (d, 1H), 4,42-4,22 (m, 2H), 3,70 đến 3,68 (m, 2H), 3,65-3,20 (m, 11H).

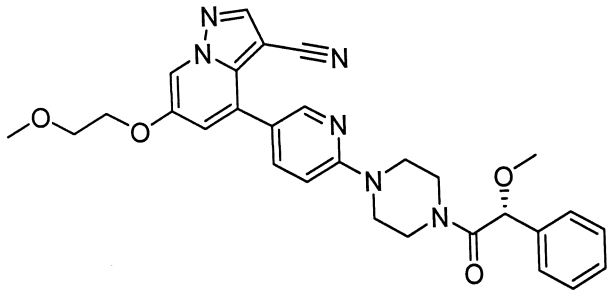
Ví dụ 206



(R)-4-(6-(4-(2-hydroxy-3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (21,1mg, hiệu suất 81%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 205, thay thế axit D-(-)-Mandelic bằng axit (R)-2-hydroxy-3-metylbutanoic. MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Ví dụ 207

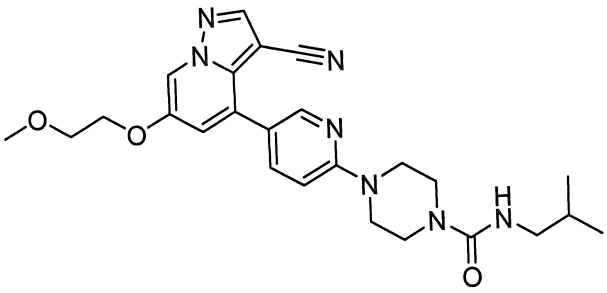


(R)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 203; 9,7mg, 0,021mmol) trong DCM

(300µl) được xử lý lần lượt bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (5,4mg, 0,032mmol), DIEA (15µl, 0,086mmol) và HATU (12mg, 0,032mmol). Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng không tinh khiết (15mg). Chất này được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7,0mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

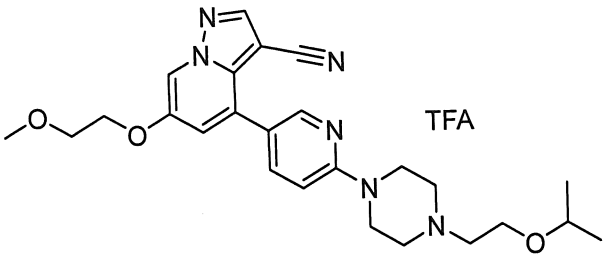
Ví dụ 208



4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P54; 24,7mg, 0,0653mmol) trong DMA (1,3ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (114µl, 0,653mmol) và 4-nitrophenyl cloroformat (15,8mg, 0,0783mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, isobutylamin (32,4µl, 0,326mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,2mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

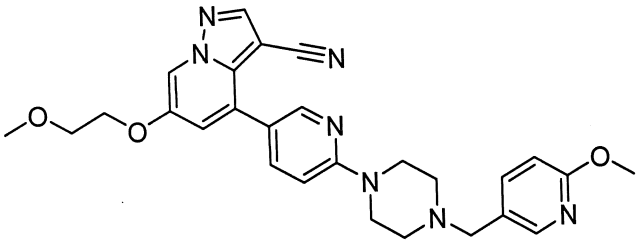
Ví dụ 209



4-(6-(4-(2-isopropoxyetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P54; 15mg, 0,0396mmol) trong DMF (400µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (27,7µl, 0,159mmol) và 2-(2-bromoetoxy)propan (20µl, 0,119mmol) và được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng ACN (0,6ml) trước khi tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (16,4mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

Ví dụ 210

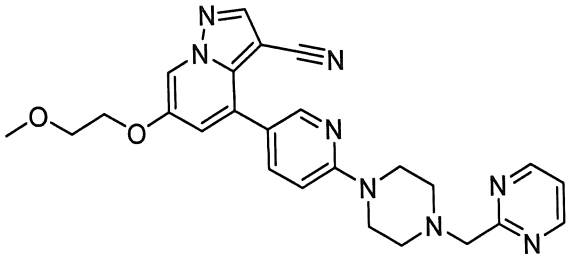


6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P54; 14,3mg, 0,0378mmol) trong DCE (400µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (10,4mg, 0,0756mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (24mg, 0,113mmol), và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (5ml) và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit

(axeton 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15,6mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (br d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,50 (br s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,56 (m, 4H).

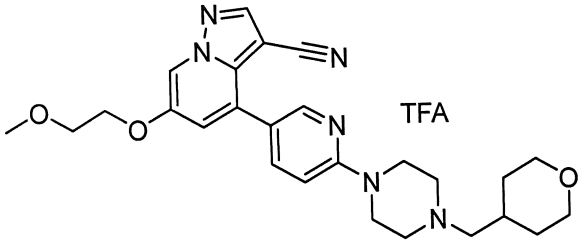
Ví dụ 211



6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 210, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng pyrimidin-2-carbaldehyt, bằng cách sử dụng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa thay cho nước khi xử lý, và axeton 25-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien khi tinh chế để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (16,6mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Ví dụ 212

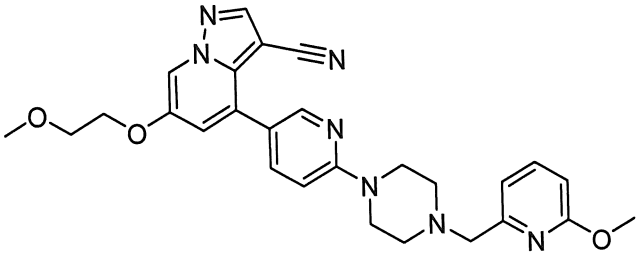


6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 210, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt, bằng cách sử dụng $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 1M thay cho nước khi xử lý, và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 bằng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien để thu được dễ dàng hợp chất

nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (17,9mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ví dụ 213

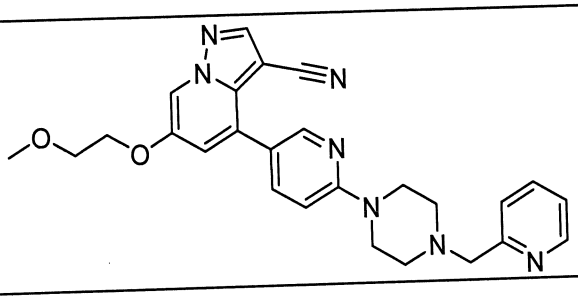


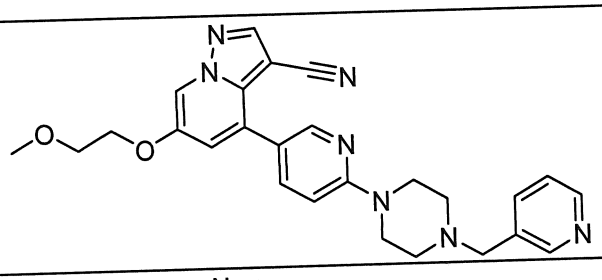
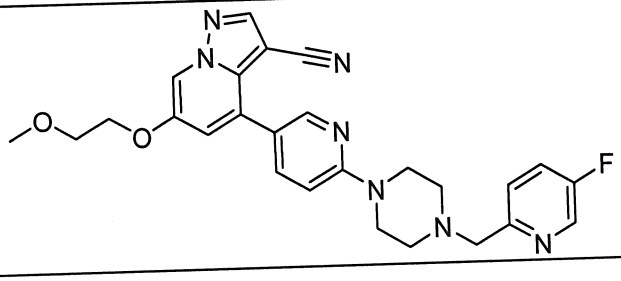
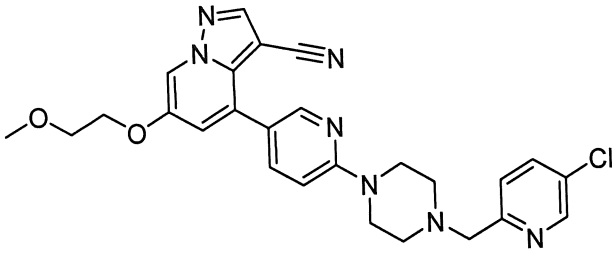
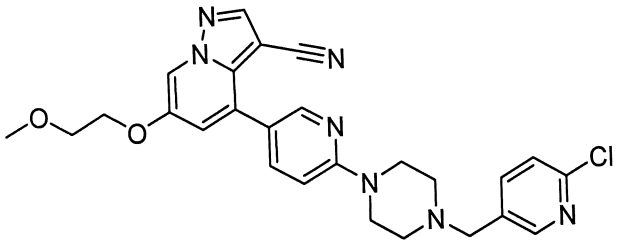
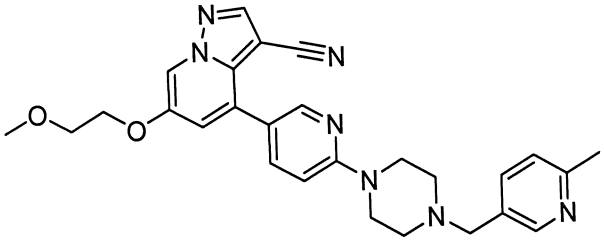
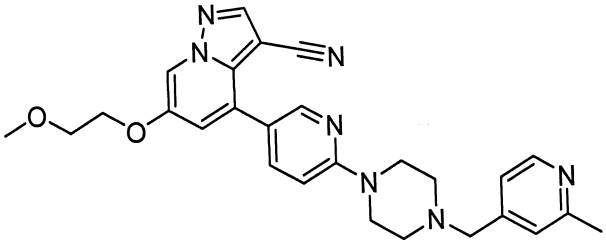
6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

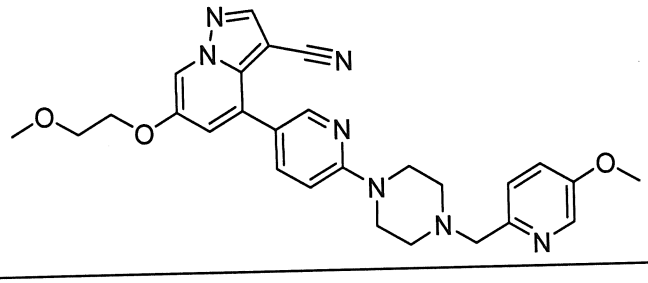
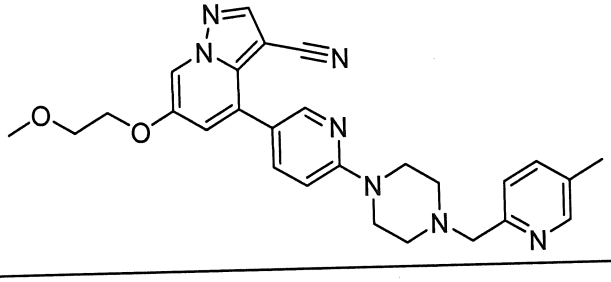
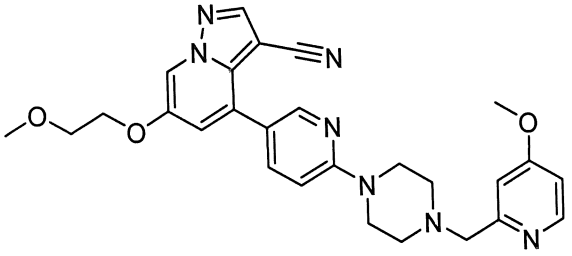
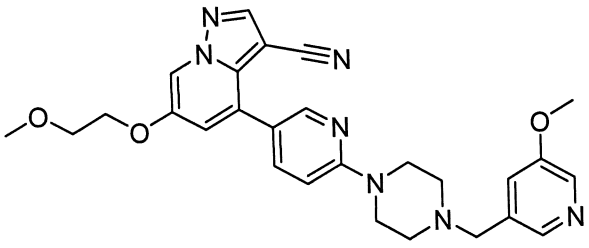
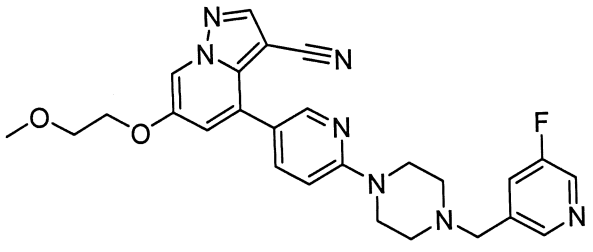
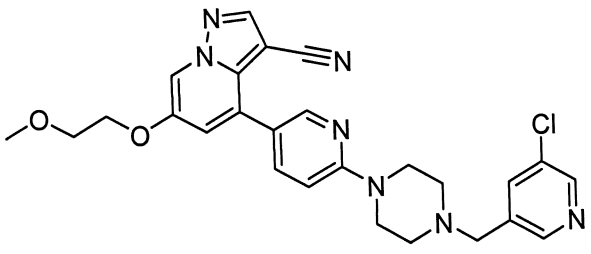
Dung dịch chứa (6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 203; 9,8mg, 0,0217mmol) trong DCE (300µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxypicolinaldehyt (5,22µl, 0,434mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (13,8mg, 0,0651mmol), và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này tôi bằng MeOH (0,5ml) và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10,2mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 500,3 (M+H).

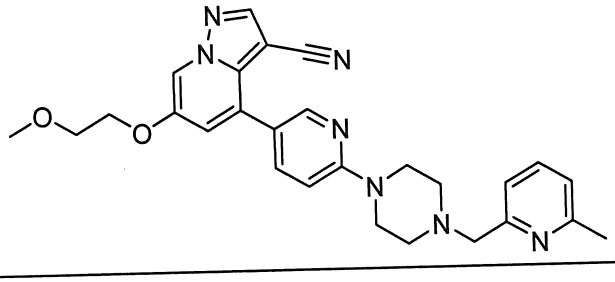
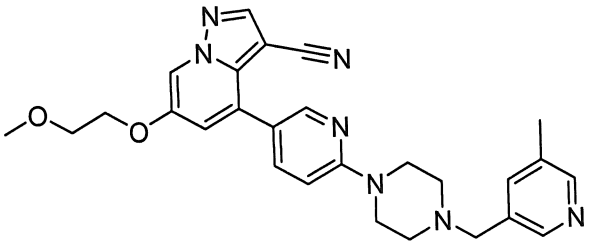
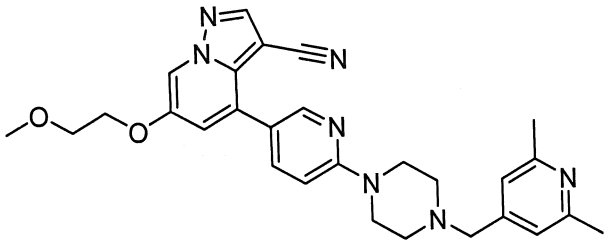
Các hợp chất trong Bảng **S** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 213, thay thế 6-metoxypicolinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng S

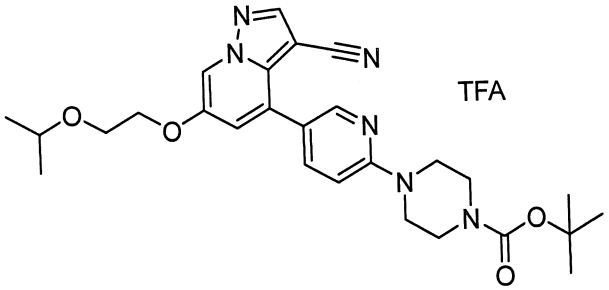
Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
214		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
215		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
216		4-(6-(4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	488,2 (M+H)
217		4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo [1,5-a]pyridin-3-carbonitril	504,2 (M+H)
218		4-(6-(4-((6-clopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo [1,5-a]pyridin-3-carbonitril	504,2 (M+H)
219		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
220		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((2-metylpyridin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
221		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
222		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,3 (M+H)
223		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((4-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
224		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
225		4-(6-(4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	488,2 (M+H)
226		4-(6-(4-((5-clopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	504,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
227		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,3 (M+H)
228		6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(4-((5-metylpyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
229		4-(6-(4-((2,6-dimetylpyridin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	498,3 (M+H)

Ví dụ 230

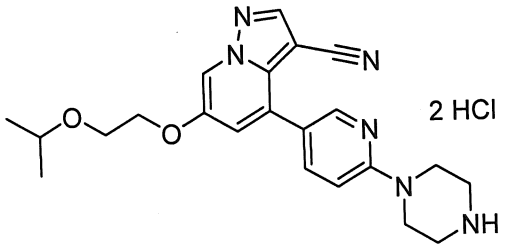


tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-isopropoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P3; 200mg, 0,476mmol) trong DMF (5ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (131mg, 0,951mmol) và 2-(2-bromoetoxy)propan (16µl, 0,951mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm Acrodisc®, rửa bằng ACN. Phần nước lọc được

tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (5-95 ACN/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối 2,2,2-trifloaxetat (75,5mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 507,2 (M+H).

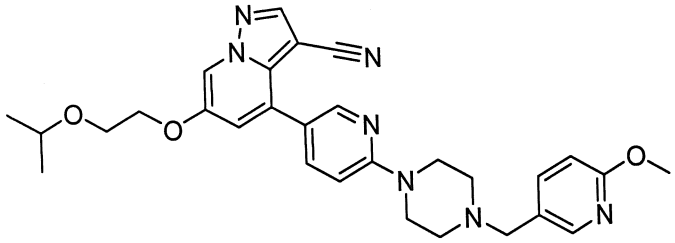
Ví dụ 231



6-(2-isopropoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-isopropoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat (Ví dụ 230; 74mg, 0,119mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, tạo đồng sôi với Et_2O (3 x 5ml), để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (54,7mg, hiệu suất 96%). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Ví dụ 232

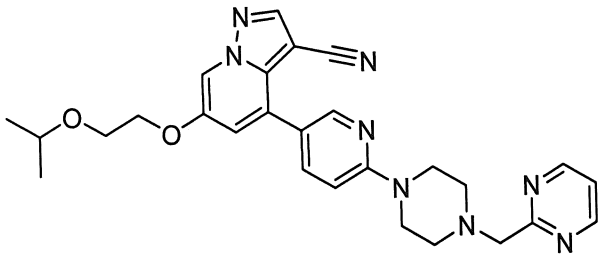


6-(2-isopropoxyetoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-isopropoxyetoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 231; 11,5mg, 0,0240mmol) trong DCE (400µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (6,58mg, 0,0480mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (15,3mg, 0,0720mmol). Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường, 6-metoxynicotinaldehyt (5mg) và $NaBH(AcO)_3$ (10mg) bổ sung được đưa vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 39 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết

hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 25-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,6mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

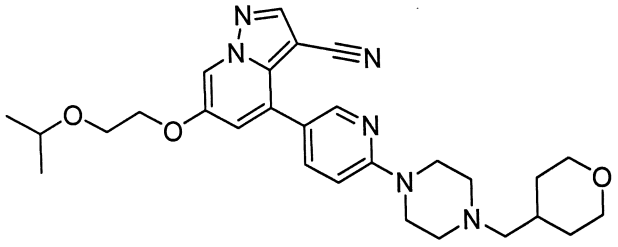
Ví dụ 233



6-(2-isopropoxyetoxy)-4-(6-(4-(pyrimidin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 232, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng pyrimidin-2-carbaldehyt, bằng cách sử dụng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa thay cho nước khi xử lý, và axeton 25-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien khi tinh chế để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,8mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

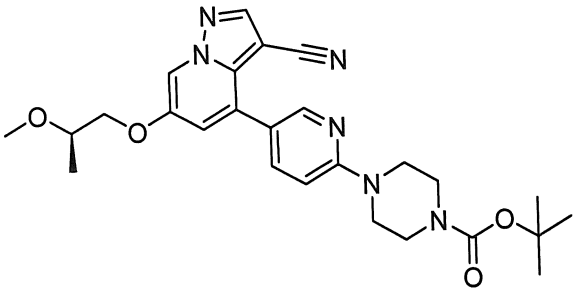
Ví dụ 234



6-(2-isopropoxyetoxy)-4-(6-(4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 232, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyt, bằng cách sử dụng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa thay cho nước khi xử lý, và axeton 25-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien khi tinh chế để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,8mg, hiệu suất 75%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

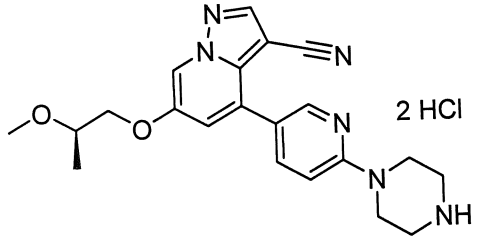
Ví dụ 235



tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 116; 120mg, 0,251mmol) trong DMF (2,5ml) được xử lý bằng $NaH_{(chất\ rắn)}$ (18,1mg, 0,752mmol) và được khuấy trong 25 phút ở nhiệt độ 0°C, trước khi cho thêm iodometan (47,04µl, 0,752mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tôi bằng cách cho thêm MeOH (0,5ml), và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (102,2mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

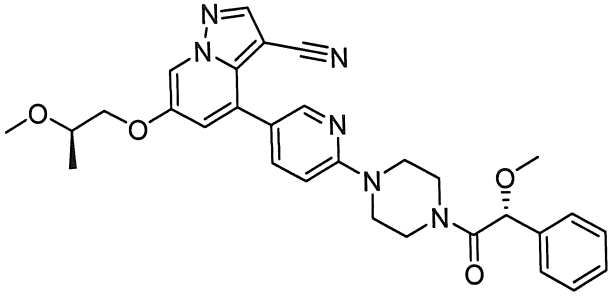
Ví dụ 236



(R)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 235; 74mg, 0,119mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol), và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (86,7mg, hiệu suất 91%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

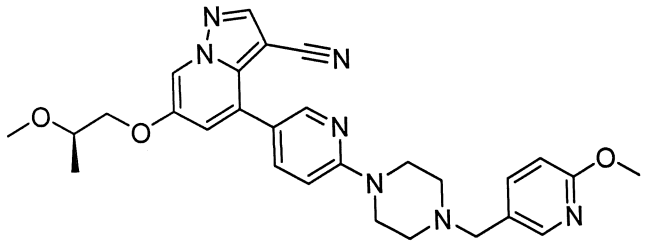
Ví dụ 237



4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 236; 10,0mg, 0,0215mmol) trong DCM (300µl) được xử lý lần lượt bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (5,36mg, 0,0322mmol), DIEA (15µl, 0,086mmol) và HATU (12,3mg, 0,0322mmol). Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10,4mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

Ví dụ 238

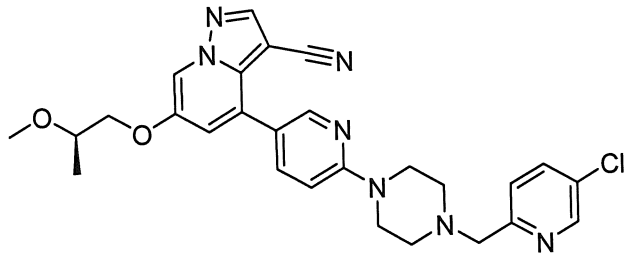
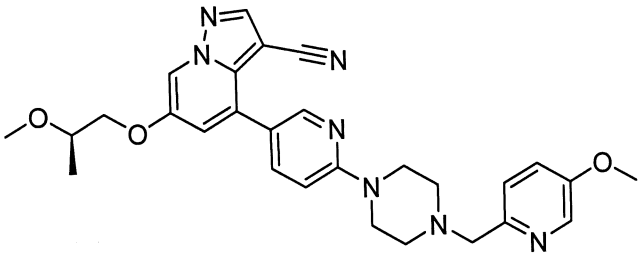
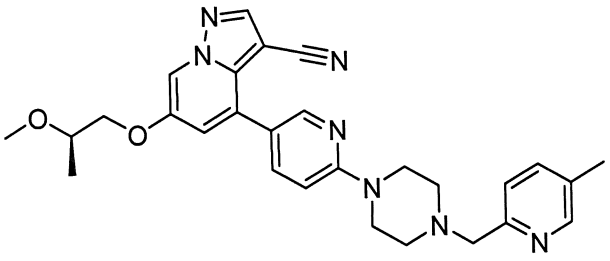


(R)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

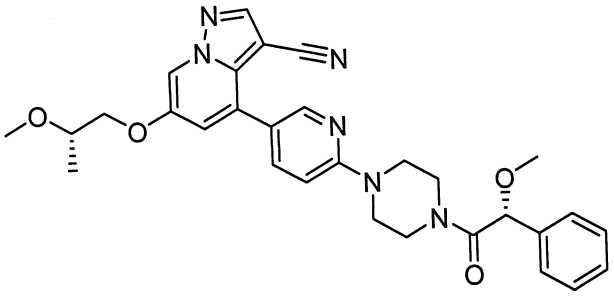
Dung dịch chứa (R)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 236; 9,4mg, 0,020mmol) trong DCE (300µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (5,5mg, 0,040mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (13mg, 0,061mmol), và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này tôi bằng nước MeOH (500µl) và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,3mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **T** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 238, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng T

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
239		(R)-4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	518,2 (M+H)
240		(R)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	514,2 (M+H)
241		(R)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(4-((5-metylpyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	498,2 (M+H)

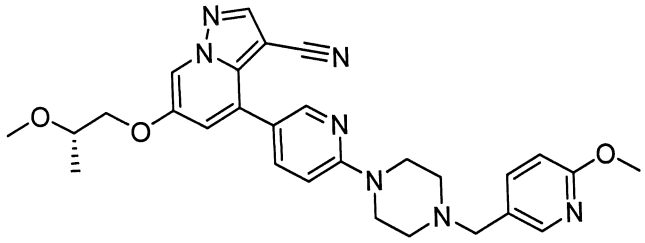
Ví dụ 242



4-(6-(4-((R)-2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-metoxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P56; 10,4mg, 0,0223mmol) trong DCM (300µl) được xử lý lần lượt bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic (5,57mg, 0,0335mmol), DIEA (15,6µl, 0,0894mmol) và HATU (12,7mg, 0,0335mmol). Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng không tinh khiết. Chất không tinh khiết được sắc ký lần thứ hai, pha ngược C18 (ACN 5-95%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,6mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

Ví dụ 243

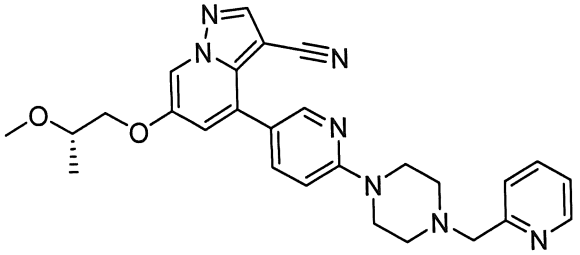


(S)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (S)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P56; 21mg, 0,036mmol) trong DCE (400µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (9,9mg, 0,072mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (23mg, 0,11mmol), và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải

gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,5mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

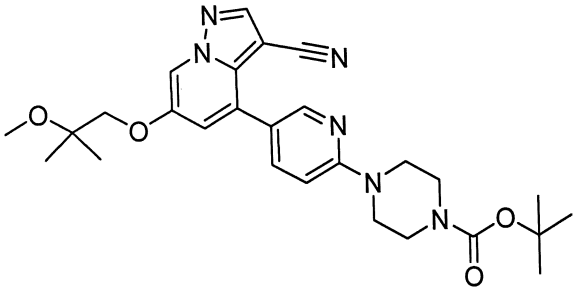
Ví dụ 244



(S)-6-(2-metoxypropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 243, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng picolinaldehyt để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,2mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

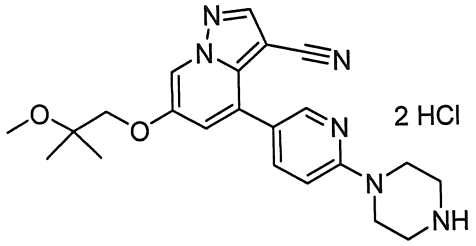
Ví dụ 245



tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 152; 68mg, 0,138mmol) trong DMF (1,4ml) được xử lý bằng $NaH_{(chất\ rắn)}$ (9,94mg, 0,414mmol) và được khuấy trong 25 phút ở nhiệt độ 0°C, trước khi đưa iodometan (25,9µl, 0,414mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tôi bằng cách cho thêm MeOH (500µl), và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (52,5mg, hiệu suất 75%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

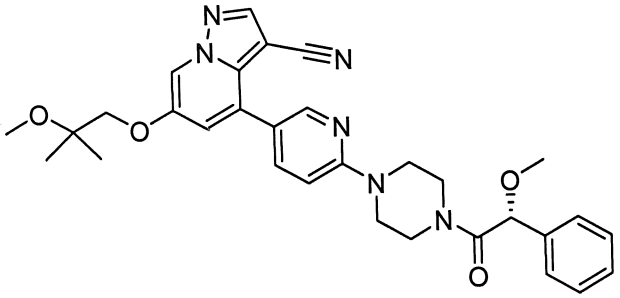
Ví dụ 246



6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 245; 67mg, 0,132mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 5-6M trong iPrOH (4ml, 20,0mmol), và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (63,5mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

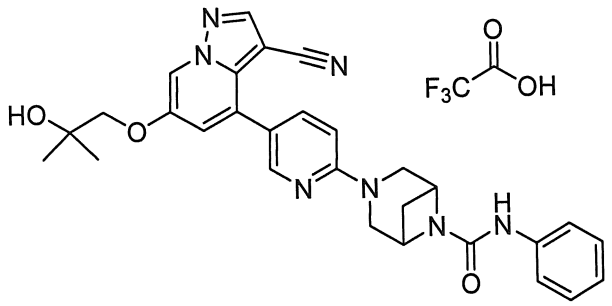
Ví dụ 247



(R)-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(2-metoxy-2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 246; 10,4mg, 0,0217mmol) trong DCM (300µl) được xử lý lần lượt bằng axit (R)-2-metoxy-2-phenylaxetic ((5,41mg, 0,0325mmol), DIEA (15,1µl, 0,0868mmol) và HATU (12,4mg, 0,0325mmol). Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,9mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

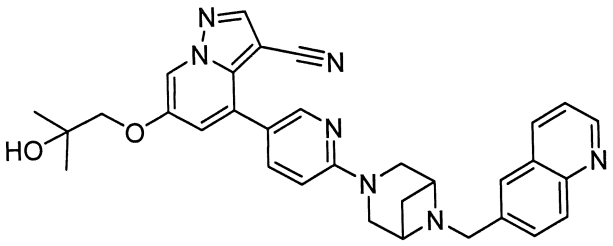
Ví dụ 248



3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenyl-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43, 0,030g, 0,063mmol) trong DMA (0,75ml) được cho thêm trietylamin (0,044ml, 0,31mmol), sau đó cho thêm isoxyanatobenzen (9mg, 0,075mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế Gilson (ACN 5-95%/nước với TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,019g, hiệu suất 48,0%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,41 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 1,60-1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 6H). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Ví dụ 249

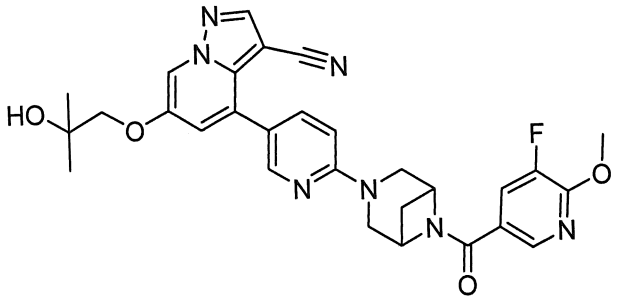


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(quinolin-6-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43, 25mg, 0,0524mmol) trong 1,2-dicloetan (0,3ml) được cho thêm quinolin-6-carbaldehyt (8,23mg, 0,0524mmol), sau đó cho thêm natri triaxetoxyhydroborat

(33,3mg, 0,157mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (sử dụng DCM 0-100% trong hexan và sau đó là 0-100% [MeOH 20% với NH_4OH 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,8mg, hiệu suất 51,8%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,76 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,96-7,99 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 6,77-6,80 (d, 1H), 3,83-3,92 (m, 8H), 3,59-3,64 (d, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 1,69-1,72 (d, 1H), 1,33 (s, 6H). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

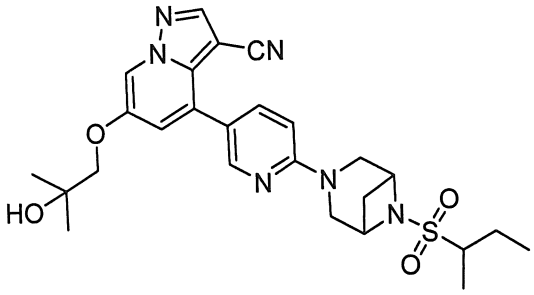
Ví dụ 250



4-(6-(6-(5-flo-6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43, 25mg, 0,05237mmol) trong DCM (1ml) được cho thêm axit 5-flo-6-metoxynicotinic (11,7mg, 0,069mmol), HATU (23,9mg, 0,063mmol), và DIEA (36µl, 0,21mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy trong hai giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silicagel (EtOAc 0-20%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,4mg, hiệu suất 52,8%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,39-8,41(d, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,25-8,27 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,25-7,27 (d, 1H), 6,73-6,76 (d, 1H), 4,86-4,95(br.m, 1H), 4,66-4,75 (br.m, 1H), 4,18-4,29 (br.m, 1H), 3,60 đến 3,77 (m, 3H), 2,91-2,99 (m, 1H), 1,73-1,79 (d, 1H), 1,32 (s, 6H). MS (apci) m/z = 558,2 (M+H).

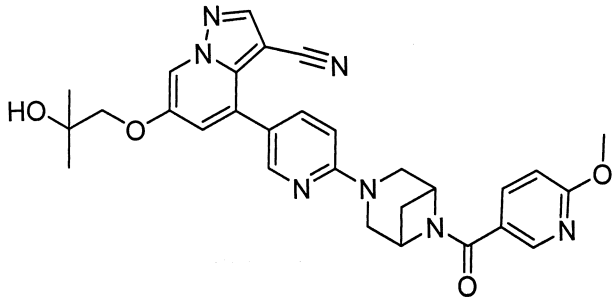
Ví dụ 251



4-(6-(6-(sec-butylsulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43, 0,0278g, 0,0582mmol) trong DCM (1,0ml) được cho thêm trietylamin (0,032ml, 0,233mmol), sau đó cho thêm *sec*-butylsulfonyl clorua (10,0mg, 0,064mmol) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy trong một giờ, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng trietylamin (15,8µl, 0,116mmol) và *sec*-butylsulfonyl clorua (20,0mg, 0,128mmol) bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 17 giờ nữa. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế Gilson (nước 5-95%/ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được kết hợp và phân bố giữa DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (7,5mg, hiệu suất 23,3%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

Ví dụ 252

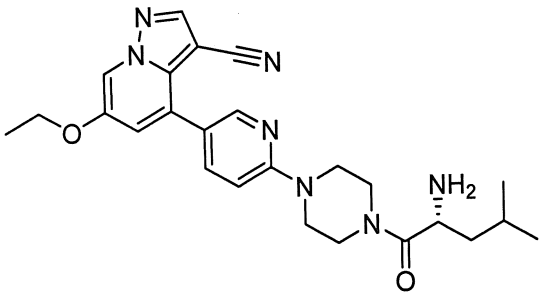


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung

gian P43, 0,6g, 1,26mmol) trong DCM (25ml) được cho thêm axit 2-metoxy-5-pyridincarboxylic (0,231g, 1,51mmol), HATU (0,573g, 1,51mmol), và DIEA (0,876ml, 5,03mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, và sau đó DIEA bổ sung (0,220ml, 1,26mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (40ml) và dung dịch amoni clorua bão hòa (40ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM (3 x 25ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silicagel (sử dụng EtOAc 0-10%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien). Sản phẩm tách được được hòa tan trong DCM (10ml), xử lý bằng than hoạt tính, được lọc qua Celite® và rửa bằng DCM. Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này. (470mg, hiệu suất 69,3%) ^{1}H NMR (DMSO-d^6) δ 8,60-8,65 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,28-8,31 (d, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,65-6,69 (d, 1H), 4,84-4,94 (br.m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,51-4,63 (br.m, 1H), 4,04-4,20 (br.m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,60 đến 3,63 (m, 2H), 3,42-3,53 (br.m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,18 (s, 6H). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

Ví dụ 253



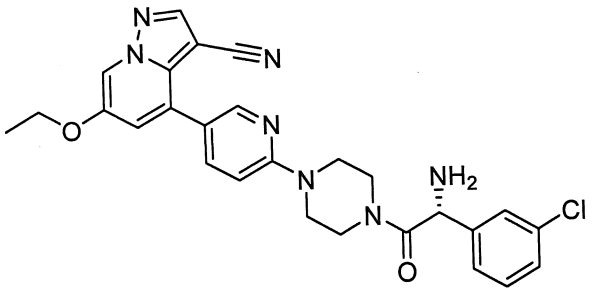
4-(6-(4-(D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-(1-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P74; 64mg, 0,184mmol) trong DMF (4ml) được xử lý lần lượt bằng HATU (138mg, 0,36mmol), (tert-butoxycacbonyl)-D-leuxin (42,5mg, 0,184mmol) và DIEA (192µl, 1,10mmol). Hỗn

hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (39mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-(D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat (Bước 1; 39mg, 0,069mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này. (25mg, hiệu suất 78%). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

Ví dụ 254



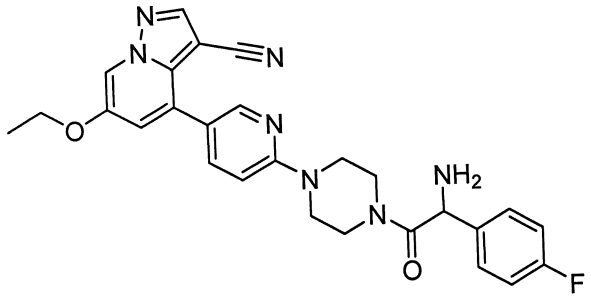
(R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-(1-(3-clophenyl)-2-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)carbamat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P73; 261,9mg, 0,7517mmol) trong DMF (7,5ml) được xử lý bằng axit 2 (R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(3-clophenyl)axetic (429,6mg, 1,503mmol) và HATU (571,6mg, 1,503mmol), sau đó được khuấy trong 2

giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được chiết bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước 2 mà không cần tinh chế thêm (hiệu suất định lượng theo giả định). MS (apci) m/z = 616,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hợp chất tert-butyl (R)-(1-(3-clophenyl)-2-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)carbamat dạng thô (Bước 1; 0,7517mmol) được hòa tan trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (7,5ml), được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-90%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và chiết bằng $NaHCO_{3(dung dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn cần được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 1-30%-MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (110,4mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Ví dụ 255



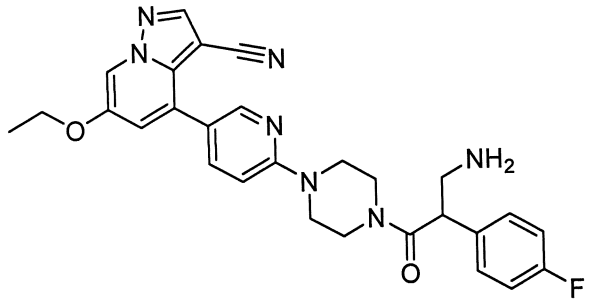
4-(6-(4-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat. Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P73; 53mg, 0,15mmol), axit (R)-N-(R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(4-flophenyl)axetic (41mg, 0,15mmol) và HATU (174mg,

0,46mmol) trong DCM (761µl) được xử lý bằng DIEA (106µl, 0,61mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-10%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (sự raxemic hóa xuất hiện trong các trường hợp này) (87mg, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (2-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat (Bước 1; 87mg, 0,15mmol) trong DCM (1,45ml) được xử lý bằng TFA (112µl). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$ 0-10%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/hexan, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Ví dụ 256



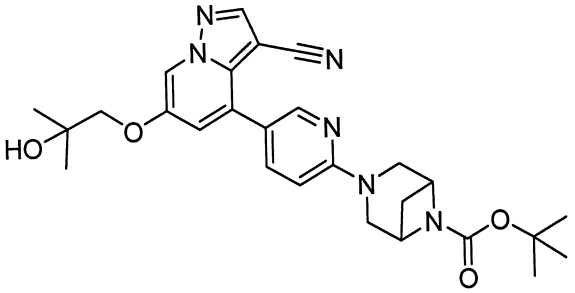
4-(6-(4-(3-amino-2-(4-flophenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (3-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-(4-flophenyl)-3-oxopropyl)carbamat. Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P73; 42mg, 0,12mmol), axit 3-{[(tert-

butoxy)cacbonyl]amino}-2-(4-flophenyl)propanoic (34mg, 0,12mmol) và HATU (138mg, 0,36mmol) trong DCM (603µl) được xử lý bằng DIEA (42µl, 0,24mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$ 0-10%/MeOH với NH_4OH 0-1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, được cô trong chân không và sau đó được nghiền với hexan để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 514,3 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-(3-amino-2-(4-flophenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (3-(4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-(4-flophenyl)-3-oxopropyl)carbamat (Bước 1; 42mg, 0,068mmol) trong DCM (684µl) được xử lý bằng TFA (53µl), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$ 0-10%/MeOH với NH_4OH 0-1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, cô trong chân không, sau đó được nghiền với hexan để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (35, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Ví dụ 257

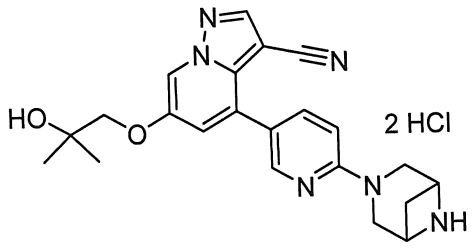


tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 1,70g, 8,55mmol), este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (1,70g, 8,55mmol) và K_2CO_3(chất rắn) (7,88g, 57,0mmol) trong DMSO (7ml) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C.

Huyền phù đặc tạo thành được pha loãng bằng DMSO bổ sung (2ml) và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước (100ml). Hỗn hợp trong nước được rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-80%/hexan làm hệ dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,87g, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

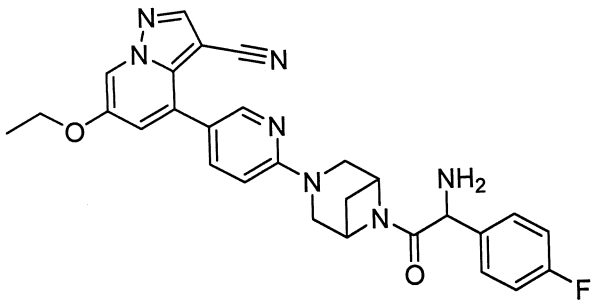
Ví dụ 258



4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Ví dụ 257; 3,05g, 6,04mmol) trong DCM (20ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (15,1ml, 60,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và toluen, và sau đó được siêu âm trước khi cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (2,44g, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Ví dụ 259



4-(6-(6-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

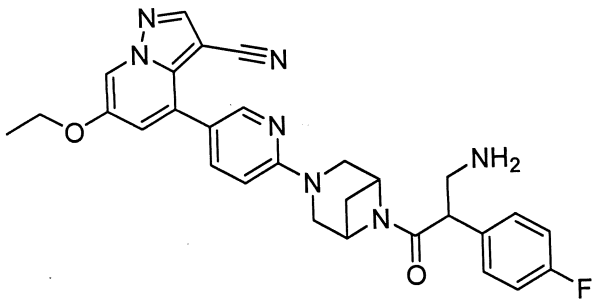
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2-(3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-

a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat.

Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P75; 30mg, 0,083mmol), axit (R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(4-flophenyl)axetic (22mg, 0,083mmol) và HATU (95mg, 0,25mmol) trong DCM (416µl) được xử lý bằng DIEA (58µl, 0,33mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được pha loãng bằng nước và lọc trong chân không. Các chất rắn thu gom được được hòa tan trong DCM, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (sự raxemic hóa xuất hiện trong các điều kiện này) (15mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (2-(3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat (Bước 1; 15mg, 0,025mmol) trong DCM (245µl) được xử lý bằng TFA (19µl), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$ 0-10%/MeOH với NH_4OH 0-1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/hexan, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

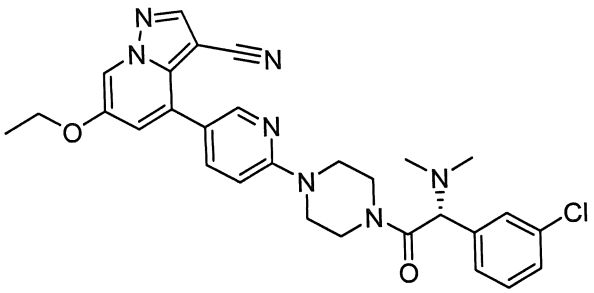
Ví dụ 260



4-(6-(6-(3-amino-2-(4-flophenyl)propanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình hai bước tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 259, thay thế axit (R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(4-flophenyl)axetic bằng axit 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(4-flophenyl)propanoic, và bằng cách sử dụng lượng DIEA ít hơn (2 đương lượng) trong bước 1. Nghiền với hexan trong bước cuối để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, tổng hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

Ví dụ 261



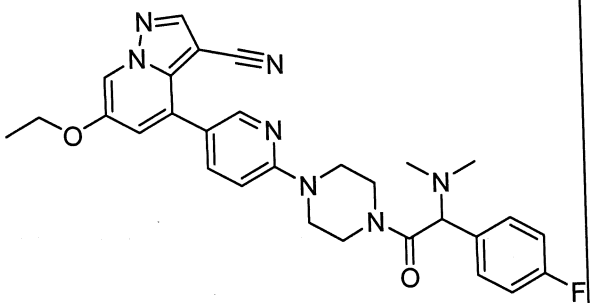
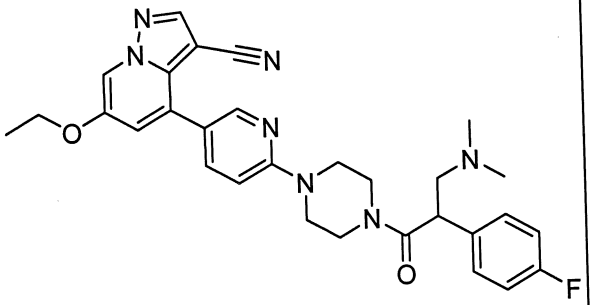
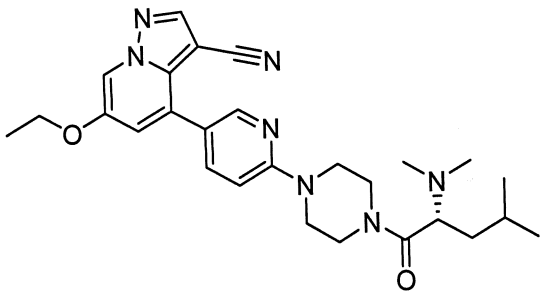
(R)-4-(6-(4-(2-(3-clophenyl)-2-(dimetylamino)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

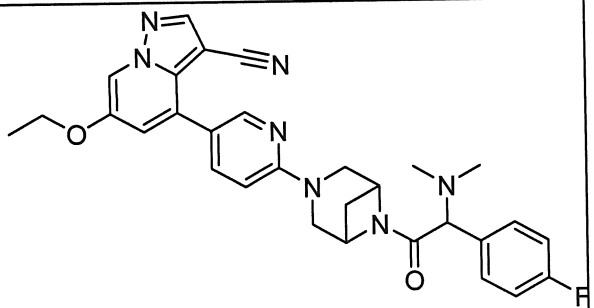
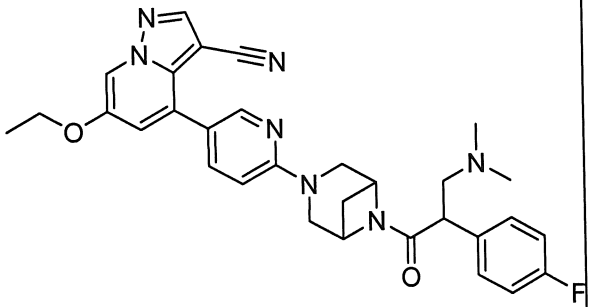
Hỗn hợp của (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 254; 56,8mg, 0,110mmol) trong DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1 (1,1ml) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (82,7µl, 1,10mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (117mg, 0,550mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (47,8mg, hiệu suất 80%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **U** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của Ví dụ 261, thay thế (R)-4-(6-(4-(2-amino-2-(3-clophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bằng amin thích hợp làm ví dụ được liệt kê trong bảng này. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS

sao cho khoảng thời gian phản ứng (và yêu cầu về lượng chất phản ứng bổ sung) được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi có ghi chú (*) –, và sau khi các điều kiện sắc ký không tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này, quá trình xử lý cơ bản lần thứ hai khi tinh chế sắc ký, được sử dụng trong Ví dụ 261, được bỏ qua.

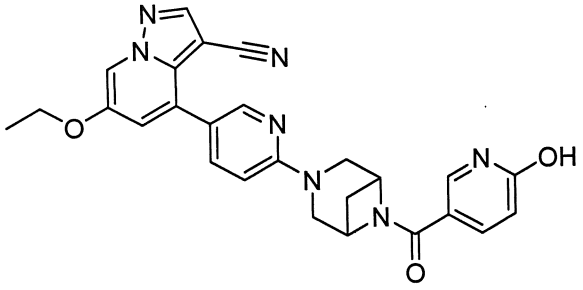
Bảng U

Ví dụ số	Amin được sử dụng	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
262	Ví dụ 255		4-(6-(4-(2-(dimetylamino)-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	528,30 (M+H)
263	Ví dụ 256		4-(6-(4-(3-(dimetylamino)-2-(4-flophenyl)propanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	542,30 (M+H)
264	Ví dụ 264		4-(6-(4-(dimetyl-D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	490,30 (M+H)
265	Ví dụ 259		4-(6-(6-(2-(dimetylamino)-2-(4-flophenyl) axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.	540,2 (M+H)

Ví dụ số	Amin được sử dụng	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
			1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo [1,5-a]pyridin-3-carbonitril	
266	Ví dụ 260		4-(6-(6-(3-(dimetylamino)-2-(4-flophenyl) propanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo [1,5-a]pyridin-3-carbonitril	554,2 (M+H)

* Bước tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%), sau đó sắc ký trên silic oxit lần thứ hai (MeOH 2-5% trong DCM).

Ví dụ 267

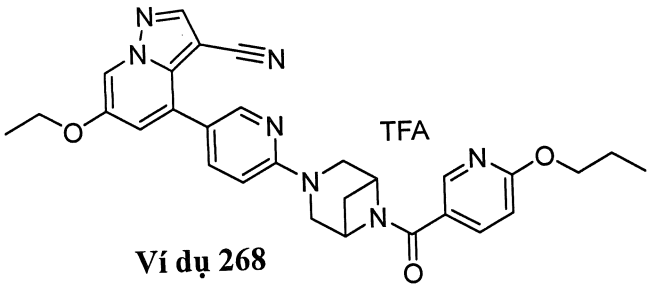


6-etoxy-4-(6-(6-(6-hydroxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

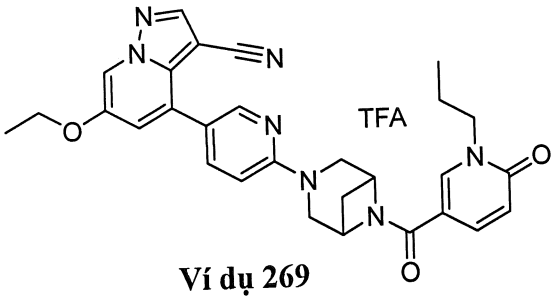
Trong bình cao áp, hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 0,266g, 0,941mmol), (3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)(6-hydroxypyridin-3-yl)metanon bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian R; 0,172g, 0,385mmol) và TEA (2,19ml, 15,7mmol) được tạo

huyền phù trong DMSO (5ml). Bình này được bịt kín, và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 90°C. TEA bổ sung (2ml) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 ngày trong bình được bịt kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng nước $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp đã tôi được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), và tinh chế tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-25% ((MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1) trong DCM) làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (117mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Ví dụ 268: 6-etoxy-4-(6-(6-(6-propoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat và Ví dụ 269: 6-etoxy-4-(6-(6-(6-oxo-1-propyl-1,6-dihydropyridin-3-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat



Ví dụ 268

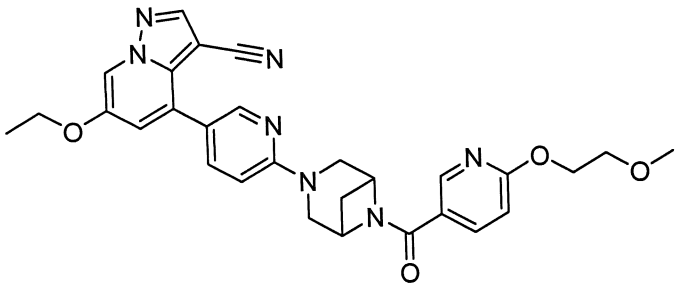


Ví dụ 269

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(6-(6-hydroxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 267; 8mg, 0,017mmol) trong DMSO (0,4ml) được xử lý bằng NaH (0,6mg,

0,025mmol), và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được xử lý bằng 1-iodopropan (17µl, 0,17mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để độc lập thu được các hợp chất nêu ở đề mục này là các sản phẩm liên kết của chất ban đầu tautome. Ví dụ 268: 6-etoxy-4-(6-(6-(6-propoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (1,2mg, hiệu suất 14%). LCMS (apci): Tr = 2,01 phút, m/z = 524,2 (M+H). Ví dụ 269: 6-etoxy-4-(6-(6-(6-oxo-1-propyl-1,6-dihydropyridin-3-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (4,8mg, hiệu suất 55%). LCMS (apci): Tr = 1,73 phút, m/z = 524,2 (M+H).

Ví dụ 270

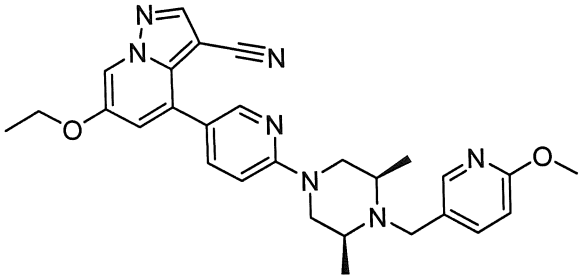


6-etoxy-4-(6-(6-(6-(2-metoxyetoxy)nicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(6-(6-hydroxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 267; 18mg, 0,037mmol) trong DMSO (0,4ml) được xử lý bằng NaH (1,8mg, 0,075mmol), và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được xử lý bằng 1-bromo-2-metoxyetan (40µl, 0,037mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất}$

rắn) khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha silic oxit (sử dụng MeOH 0 -30%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,5mg, hiệu suất 12%). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

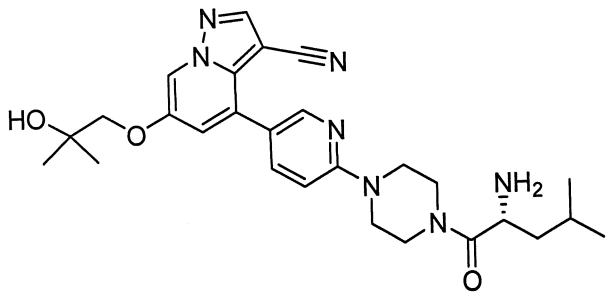
Ví dụ 271



6-etoxy-4-(6-((3S,5R)-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 14,6mg, 0,0518) và (2S,6R)-1-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian R17; 36mg, 0,078mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (71,6mg, 0,518mmol) trong DMSO (104µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), và tinh chế tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,45mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

Ví dụ 272



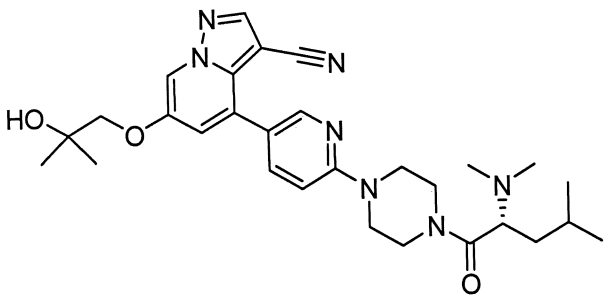
4-(6-(4-(D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-(1-(4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-

metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat. Dung dịch chứa muối 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis TFA (81mg, 0,206mmol) trong DCM (6ml) được xử lý lần lượt bằng (tert-butoxycacbonyl)-D-leuxin (47,7mg, 0,206mmol), HATU (94,2mg, 0,248mmol) và DIEA (216µl, 1,24mmol), sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 606,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-(D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat (Bước 1, giả sử 125mg, 0,21mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau khi cô trong chân không, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, hiệu suất theo 2 bước 33%). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

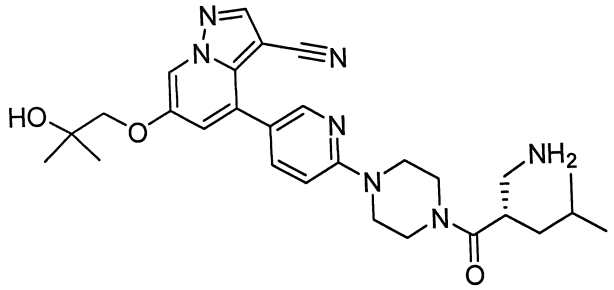
Ví dụ 273



4-(6-(4-(dimetyl-D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(4-(D-leuxyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (34mg, 0,067mmol) và formaldehyt (50,1µl, 0,672mmol) trong DCM (672µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (71,3mg, 0,336mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, hiệu suất 86%). MS (apci) m/z = 534,3 (M+H).

Ví dụ 274

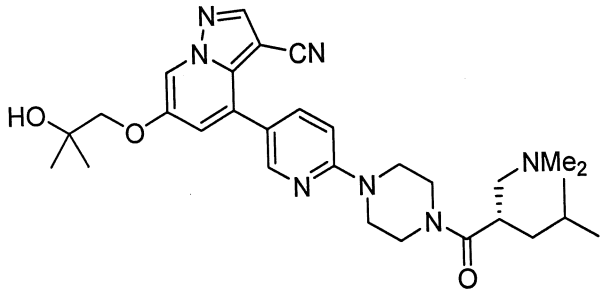


(S)-4-(6-(4-(2-(aminometyl)-4-metylpentanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-(2-(4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)-4-metylpentyl)carbamat. Dung dịch chứa 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P39; 52mg, 0,112mmol) trong DMF (4ml) được xử lý lần lượt bằng HATU (51,0mg, 0,151mmol), axit (S)-2-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)-4-metylpentanoic (30,2mg, 0,123mmol) và DIEA (77,9µl, 0,447), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51mg, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 620,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(4-(2-(aminometyl)-4-metylpentanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(2-(4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-cacbonyl)-4-metylpentyl)carbamat (Bước 1; 51mg, 0,082mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau khi cô trong chân không, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

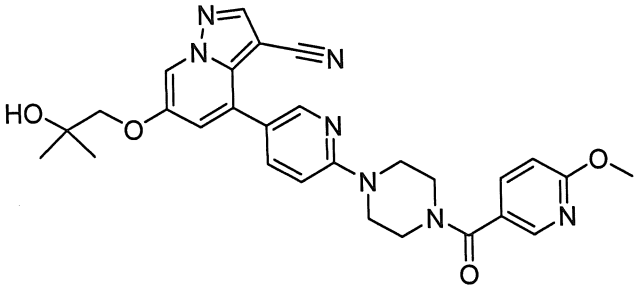
Ví dụ 275



(S)-4-(6-(4-(2-((dimetylamino)metyl)-4-metylpentanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (S)-4-(6-(4-(2-(aminometyl)-4-metylpentanoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (33mg, 0,0635mmol) và formaldehyt (47,3µl, 0,635mmol) trong DCM (635µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (67,3mg, 0,318mmol). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

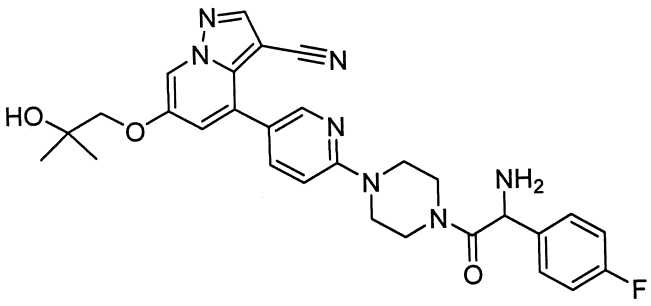
Ví dụ 276



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(6-metoxynicotinoyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P40; 25mg, 0,064mmol) trong DCM (1,3ml) được xử lý lần lượt bằng axit 2-metoxy-5-pyridincarboxylic (11,71mg, 0,07644mmol), HATU (29,07mg, 0,07644mmol) và DIEA (44,38µl, 0,2548mmol), sau đó được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 40-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được chất bán tinh khiết. Chất bán tinh khiết này được sắc ký trên silic oxit lần thứ hai (bằng cách sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó bằng 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,91mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

Ví dụ 277



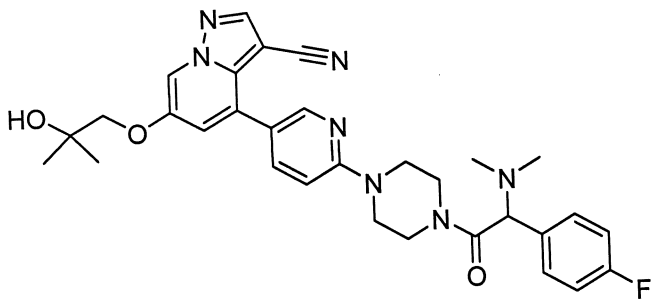
4-(6-(4-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2-(4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat. Hỗn hợp của 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P39; 50mg, 0,12mmol), axit (R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(4-

flophenyl)axetic (31mg, 0,12mmol) và HATU (133mg, 0,35mmol) trong DCM (583µl) được xử lý bằng DIEA (122µl, 0,70mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 644,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (2-(4-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat (Bước 1; 61mg, 0,095mmol) trong DCM (948µl) được xử lý bằng TFA (73µl), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, sau đó được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,4mg, hiệu suất 7%). MS (apci) m/z = 544,2 (M+H).

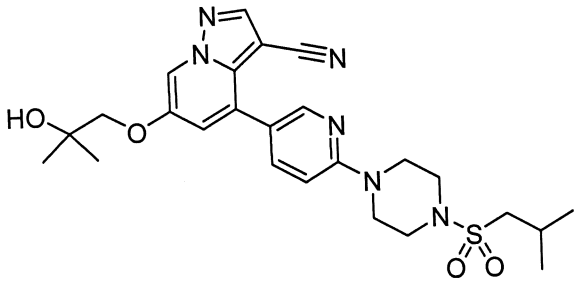
Ví dụ 278



4-(6-(4-(2-(dimetylamino)-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(4-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 277; 30mg, 0,055mmol) trong DCM (552µl) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (16,4µl, 0,221mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (58,5mg, 0,276mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần nước lọc tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, sau đó được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/hexan và sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,7mg, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

Ví dụ 279

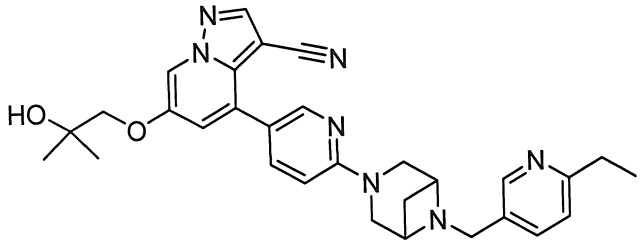


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(isobutylsulfonyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (Hợp chất trung gian P39; 24,1mg, 0,0562mmol) trong DCM (500µl) được xử lý lần lượt bằng TEA (38,1µl, 0,281mmol) và isobutansulfonyl clorua (8,07µl, 0,0618mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng 5-95% nước:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$

khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,3mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Ví dụ 280

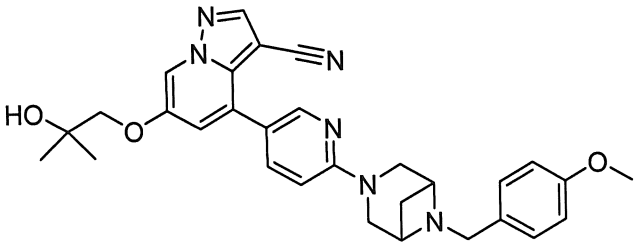
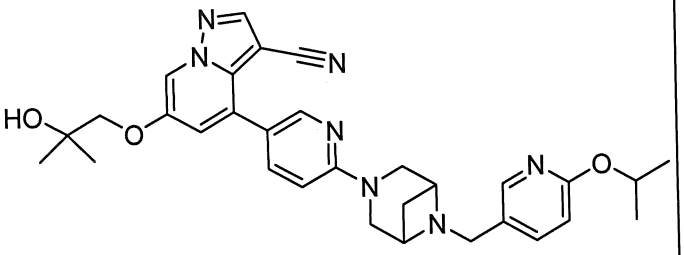
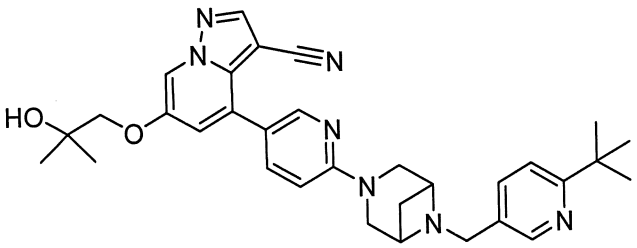
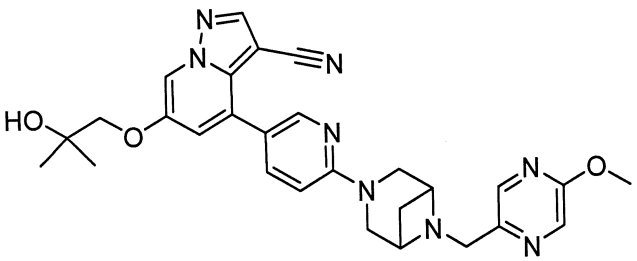


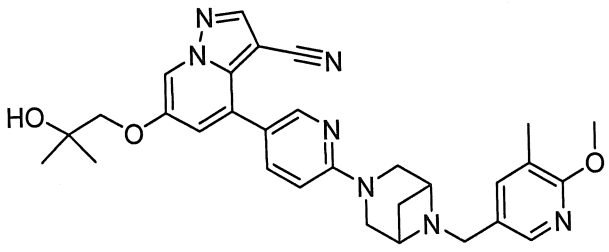
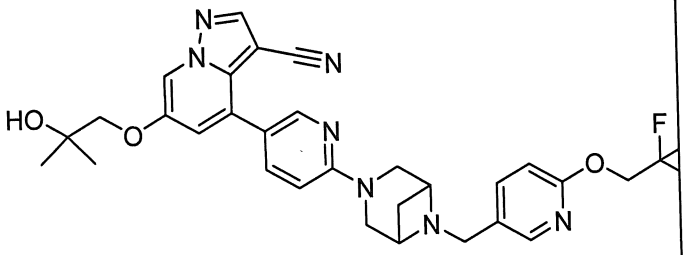
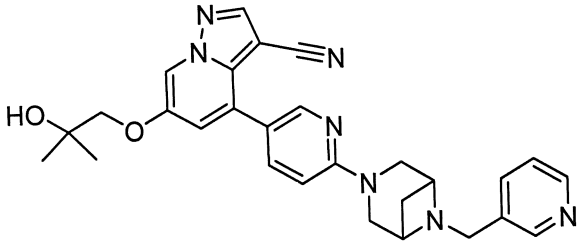
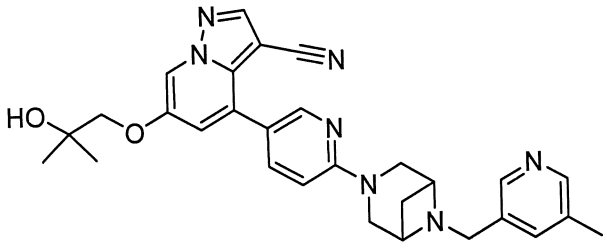
4-(6-(6-((6-etylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

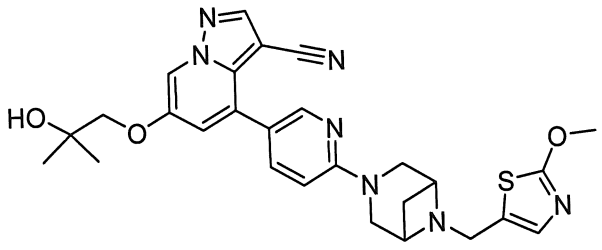
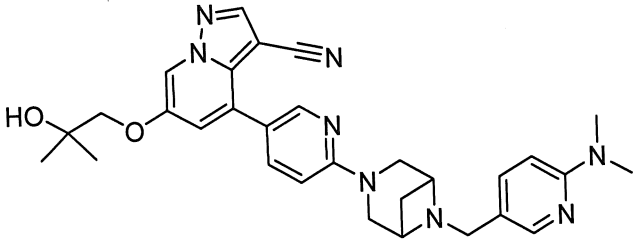
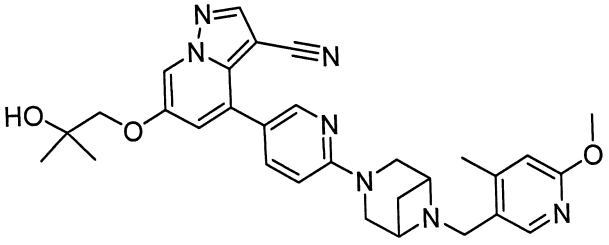
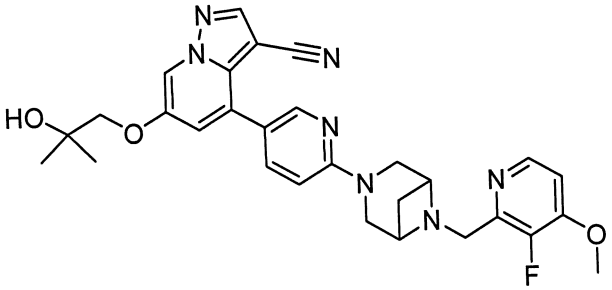
Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 20mg, 0,042mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý lần lượt bằng 6-etylnicotinaldehyt (11,33mg, 0,08379mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (26,64mg, 0,1257mmol). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-20%/MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (18,03mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

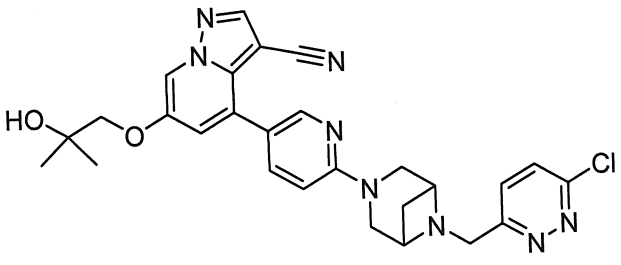
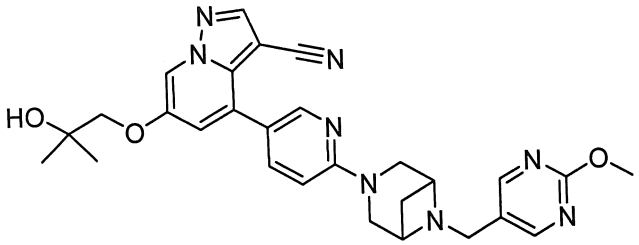
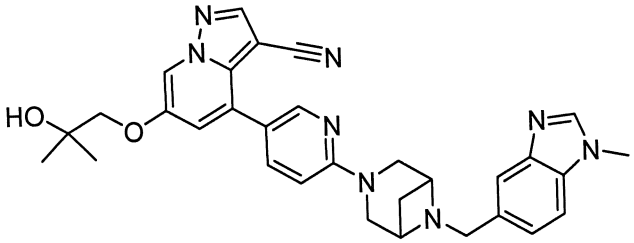
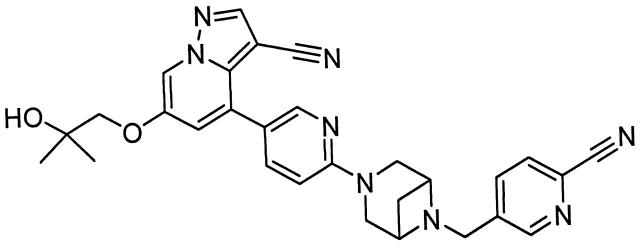
Các hợp chất trong Bảng **V** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 280, thay thế 6-etylnicotinaldehyt bằng aldehyt thích hợp và thay thế DCM bằng DCE làm dung môi phản ứng. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Theo đó, các khoảng thời gian phản ứng này, và yêu cầu về lượng chất phản ứng bổ sung được điều chỉnh cho phù hợp. Khi có ghi chú (*) vài giọt axit axetic băng được đưa vào sau khi cho thêm $NaBH(AcO)_3$. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi các điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này, quá trình tinh chế sắc ký được thực hiện sau khi xử lý cơ bản muối này. Các điều kiện xử lý cơ bản bao gồm phân bố muối TFA giữa DCM hoặc DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1 và $NaHCO_{3(\text{dung dịch})}$ bão hòa (và nếu cần, chiết bổ sung bằng nước và/hoặc nước muối), sau đó tách các chất chiết hữu cơ, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bazơ tự do.

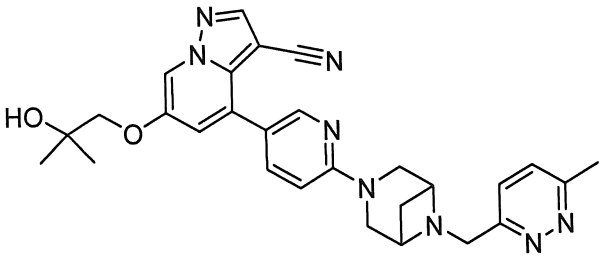
Bảng V

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
281		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-metoxybenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	525,2 (M+H)
282		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-isopropoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	554,2 (M+H)
283		4-(6-(6-((6-(tert-butyl)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	552,4 (M+H)
284		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	527,2 (M+H)

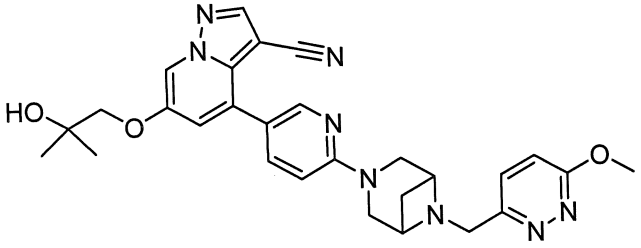
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
285		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	540,3 (M+H)
286		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	594,2 (M+H)
287		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(pyridin-3-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	496,2 (M+H)
288		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
289		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((2-metoxythiazol-5-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	532,2 (M+H)
290		4-(6-(6-((6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	539,25 (M+H)
291		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	540,3 (M+H)
292		4-(6-(6-((3-flo-4-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	544,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
293		4-(6-(6-((6-clopyridazin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	531,2 (M+H)
294		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((2-metoxypyrimidin-5-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	527,25 (M+H)
295		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	549,3 (M+H)
296		4-(6-(6-((6-xyanopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	521,15 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
297		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metylpyridazin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	511,3 (M+H)

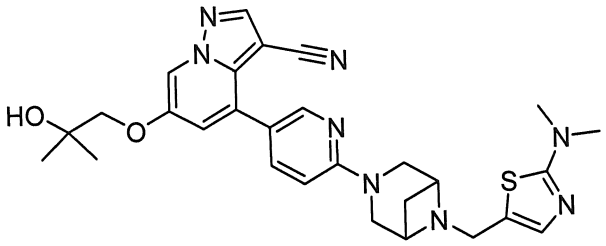
Ví dụ 298



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(6-((6-clopyridazin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 293; 56,2mg, 0,106mmol) trong MeOH (0,5ml) được xử lý bằng NaOMe 30% trọng lượng (98,3µl, 0,529mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (49,38mg, hiệu suất 89%). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

Ví dụ 299



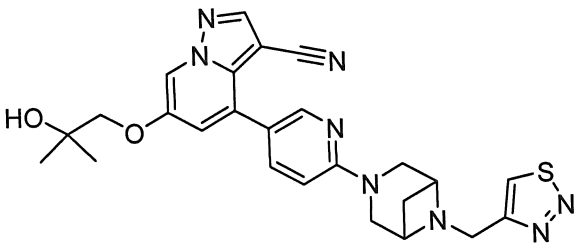
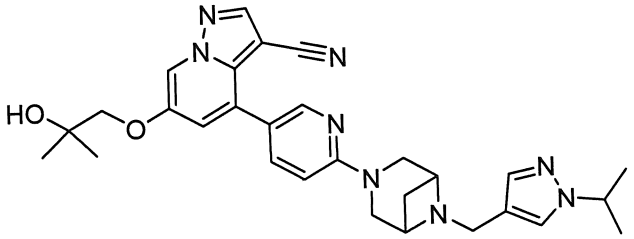
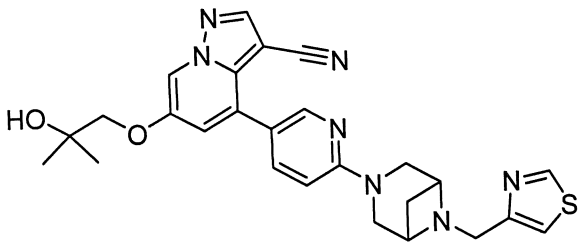
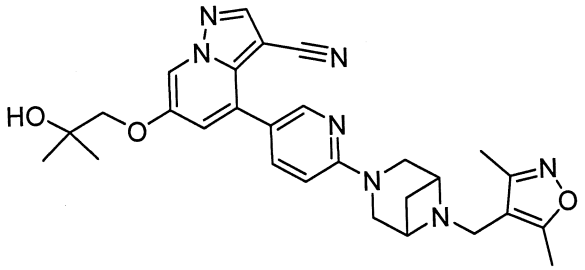
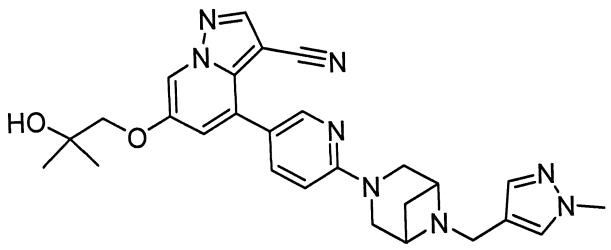
4-(6-(6-((2-(dimetylamino)thiazol-5-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

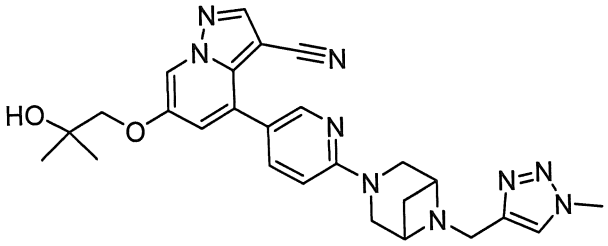
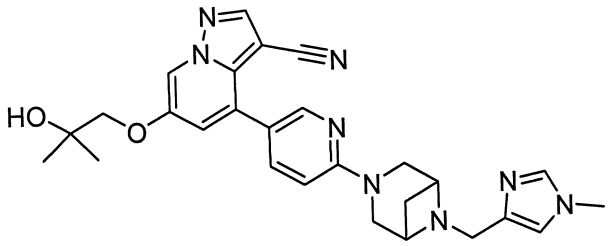
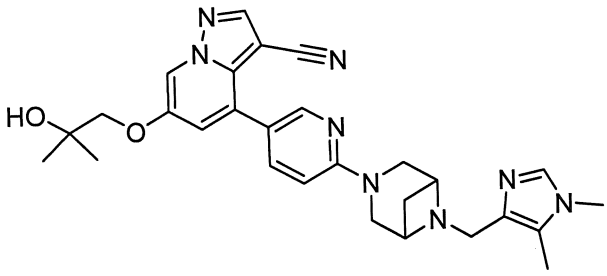
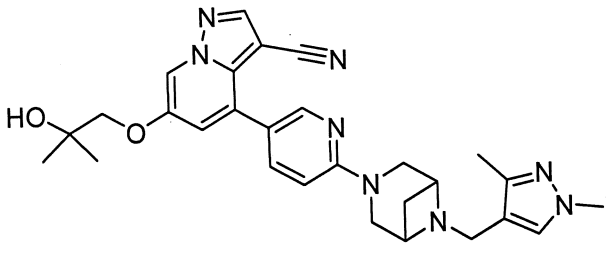
Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 52,8mg, 0,111mmol) và 2-(dimetylamino)thiazol-5-carbaldehyt (86,38mg, 0,5530mmol) trong DCE (0,5ml) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (140,6mg, 0,6636mmol). Sau khi khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, chiết bằng nước, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-50%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (54,2mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

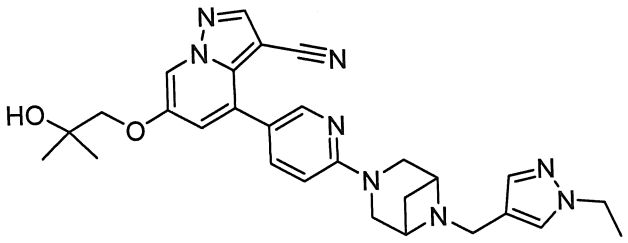
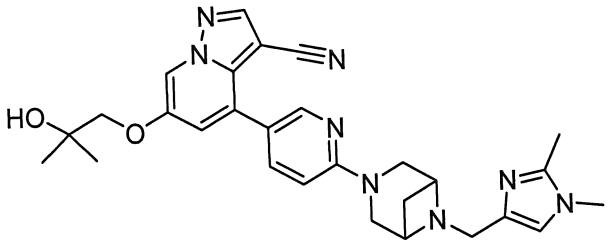
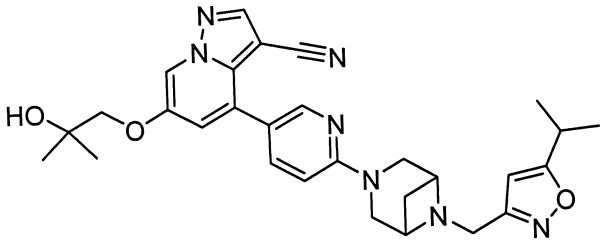
Các hợp chất trong Bảng **W** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 299, thay thế 2-(dimetylamino)thiazol-5-carbaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Theo đó, các khoảng thời gian phản ứng, và yêu cầu về lượng chất phản ứng bổ sung được điều chỉnh cho phù hợp. Khi có ghi chú (*) bước xử lý trong nước trước khi sắc ký được bỏ qua. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi các điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này, quá trình tinh chế sắc ký được thực hiện sau khi xử lý cơ bản. Các điều kiện xử lý cơ bản bao gồm hòa tan muối TFA trong DCM chứa TEA (1ml), chiết bằng nước, sau đó tách các chất chiết hữu cơ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bazơ tự do.

Bảng W

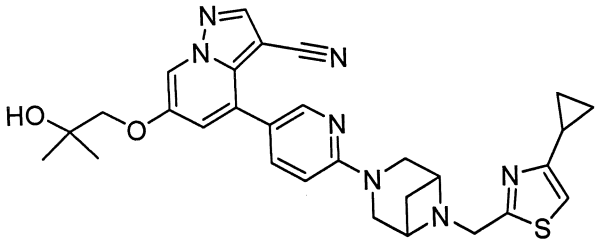
Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
300		4-(6-(6-((1,2,3-thiadiazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	503,1 (M+H)
301		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	527,25 (M+H)
302		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(thiazol-4-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	502,1 (M+H)
303		4-(6-(6-((3,5-dimetylisoxazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
304		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-	499,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	
305		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
306		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)
307		4-(6-(6-((1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
308		4-(6-(6-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
309		4-(6-(6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)
310		4-(6-(6-((1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,25 (M+H)
311		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-isopropylisoxazol-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	528,2 (M+H)

Ví dụ 312

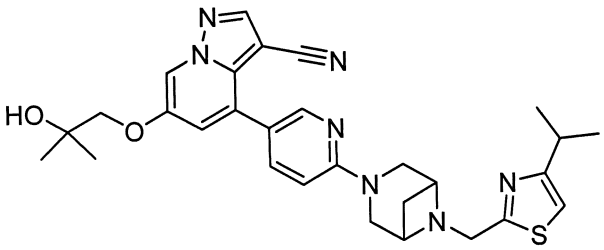


4-(6-(6-((4-xyclopropylthiazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung

gian P43; 52mg, 0,109mmol) và 4-xyclopropyl-thiazol-2-carbaldehyt (17,5µl, 0,114mmol) trong DCE (1,09ml) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (69,3mg, 0,327mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCE (1ml), và xử lý bằng 4-xyclopropyl-thiazol-2-carbaldehyt (67µl, 0,43mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (69,3mg, 0,327mmol) bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (20ml), và sau đó được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28,7mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

Ví dụ 313

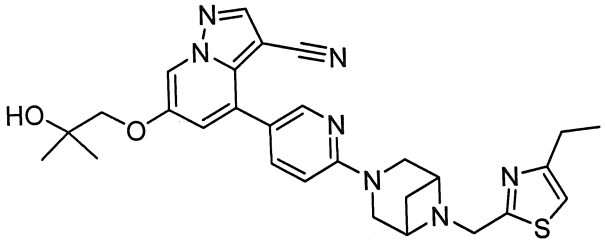


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((4-isopropylthiazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 52mg, 0,109mmol) và 4-isopropyl-1,3-thiazol-2-carbaldehyt (16,9µl, 0,109mmol) trong DCE (1,09ml) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (69,3mg, 0,327mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCE (1ml), và xử lý bằng 4-xyclopropyl-thiazol-2-carbaldehyt (67µl, 0,43mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (69,3mg, 0,327mmol) bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (20ml), và sau đó được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng

nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27,8mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

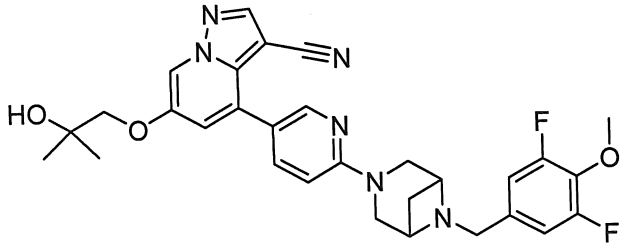
Ví dụ 314



4-(6-(6-((4-etylthiazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 52mg, 0,109mmol) và 4-etyl-2-thiazolcarboxaldehyt (46,1µl, 0,327mmol) trong DCE (1,09ml) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (139mg, 0,654mmol). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,8mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 530,3 (M+H).

Ví dụ 315

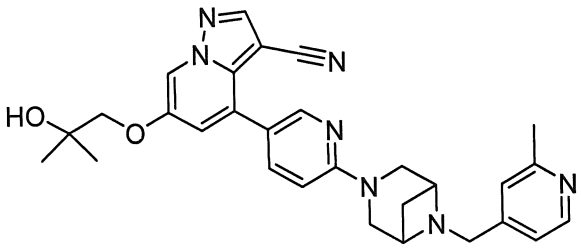
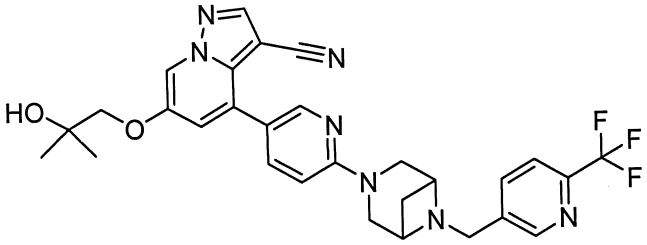
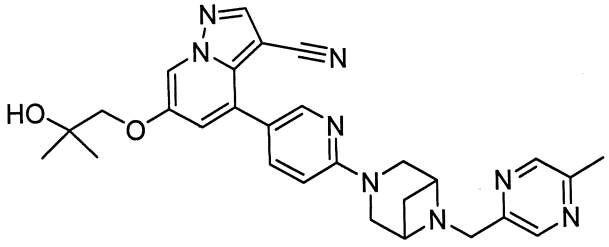
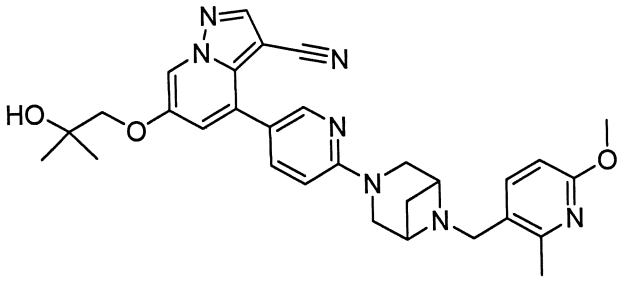


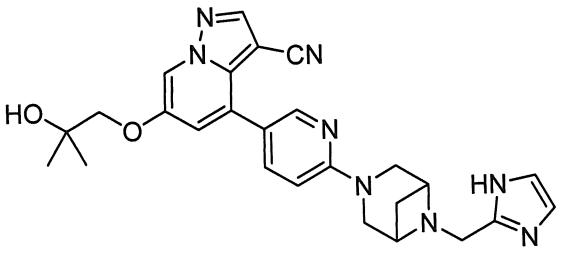
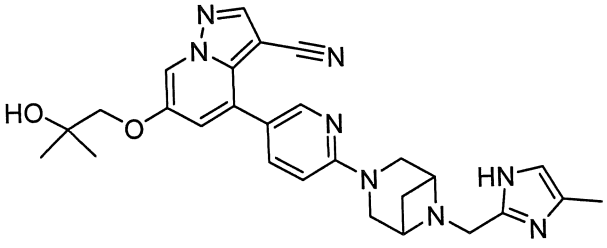
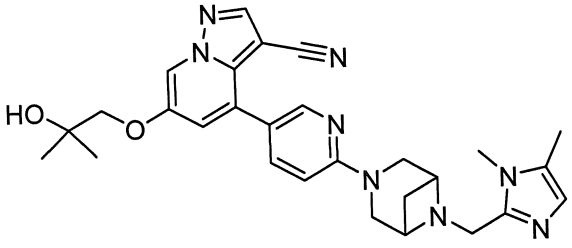
4-(6-(6-(3,5-diflo-4-metoxybenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 22mg, 0,046mmol) trong DCE (230µl) được xử lý lần lượt bằng 3,5-diflo-4-metoxybenzaldehyt (7,932mg, 0,04608mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (29,3mg, 0,138mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,9mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

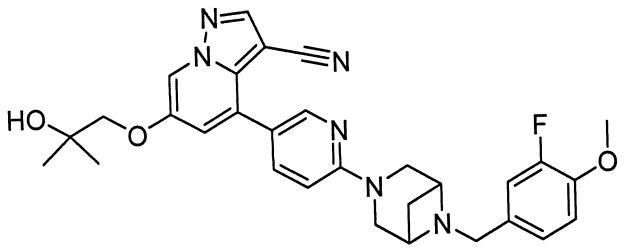
Các hợp chất trong Bảng **X** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 315, thay thế 3,5-diflo-4-metoxybenzaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Theo đó, các khoảng thời gian phản ứng và yêu cầu về lượng chất phản ứng bổ sung được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi các điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này, quá trình sắc ký được thực hiện sau khi xử lý cơ bản. Các điều kiện xử lý cơ bản bao gồm hòa tan muối TFA trong MeOH (1ml), lọc qua nhựa bazơ (Tầng bình lưu MP-HCO_3, 100mg), rửa bằng MeOH cho đến khi không còn sản phẩm bằng UV, cô phần nước lọc trong chân không, và sau đó tạo tầng sôi nước còn dư với Et_2O để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bazơ tự do.

Bảng X

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
316		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((2-metylpyridin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
317		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	564,2 (M+H)
318		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metylpyrazin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	511,25 (M+H)
319		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-	540,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		a]pyridin-3-carbonitril	
320		4-(6-(6-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)
321		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((4-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)
322		4-(6-(6-((1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)

Ví dụ 323

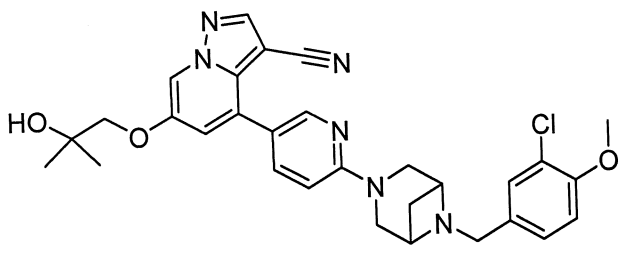


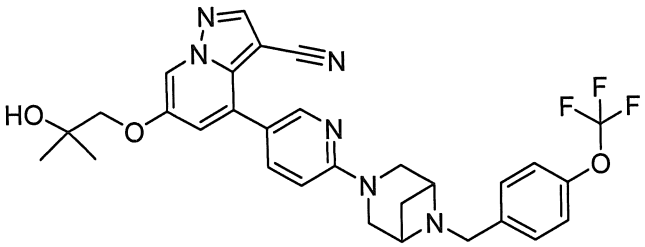
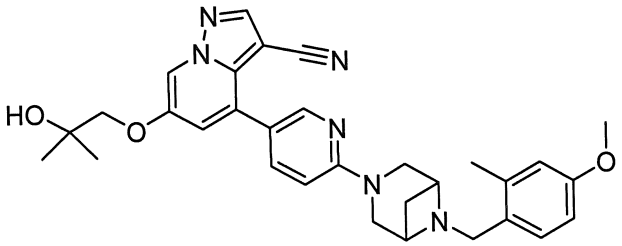
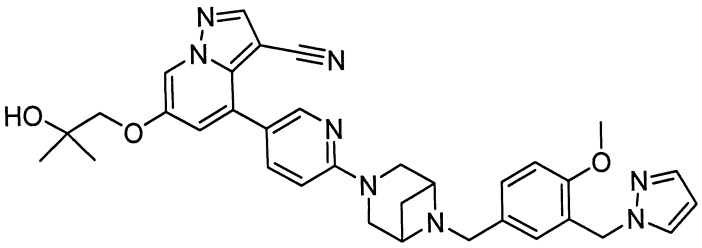
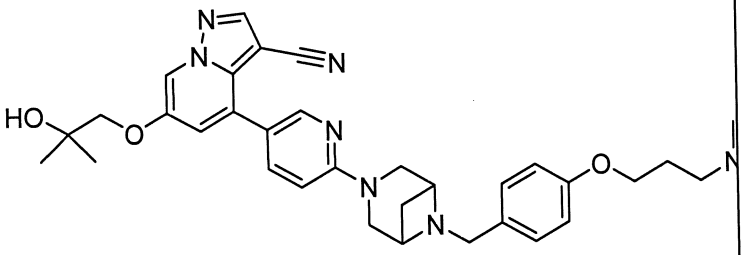
4-(6-(6-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

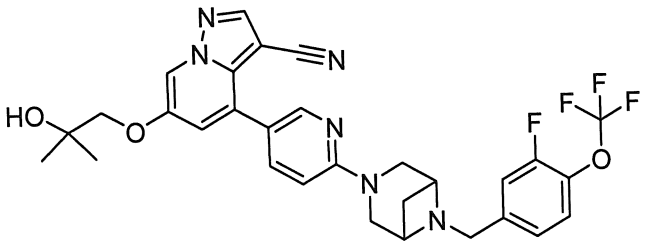
Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 32,2mg, 0,0675mmol) trong DCM (675µl) và DIEA (29,4µl, 0,169mmol) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được xử lý lần lượt bằng 3-flo-4-metoxybenzaldehyt (20,8mg, 0,135mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (42,9mg, 0,202mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cho đi qua bộ lọc kiểu bơm tiêm (0,45µm), rửa bằng DCM cho đến khi không phát hiện được chất có hoạt tính UV bổ sung trong nước rửa bằng DCM. Các nước rửa bằng DCM kết hợp được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan sau đó là 0-100% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,3mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 543,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **Y** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 323, thay thế 3-flo-4-metoxybenzaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và theo đó các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm và tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

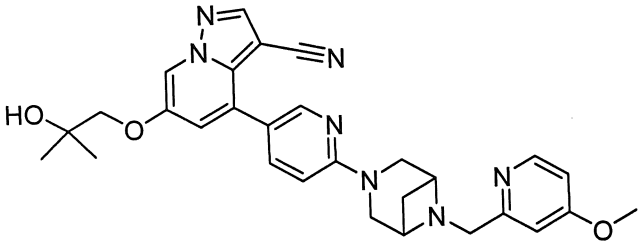
Bảng Y

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
324		4-(6-(6-(3-clo-4-metoxybenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	559,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
325		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-(triflometoxy)benzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	579,2 (M+H)
326		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-metoxy-2-metylbenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	539,2 (M+H)
327		4-(6-(6-(3-((1H-pyrazol-1-yl)metyl)-4-metoxybenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	605,3 (M+H)
328		4-(6-(6-(4-(3-(dimetylamino)propoxy)benzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	596,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
329		4-(6-(6-(3-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	597,2 (M+H)

Ví dụ 330



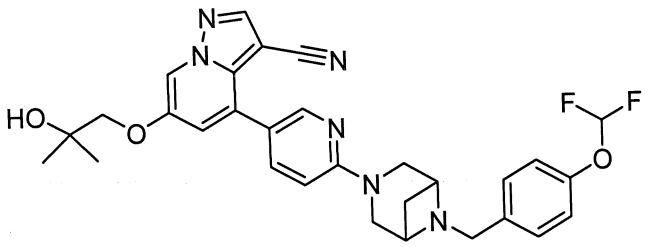
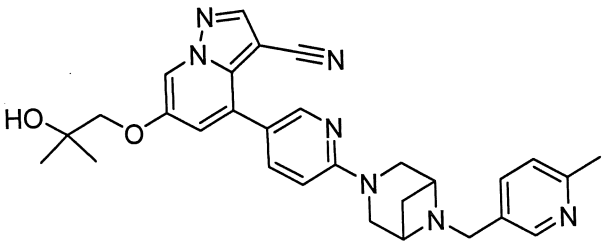
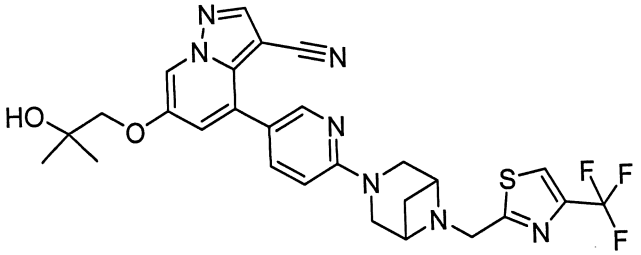
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((4-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

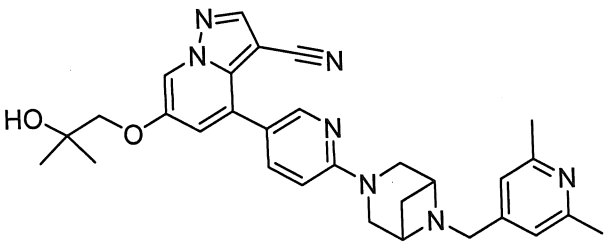
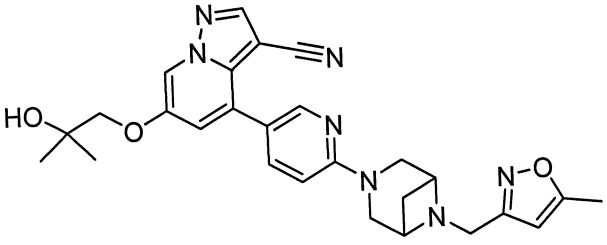
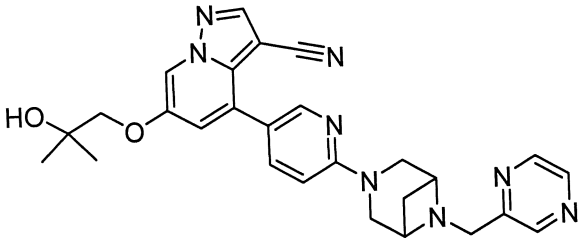
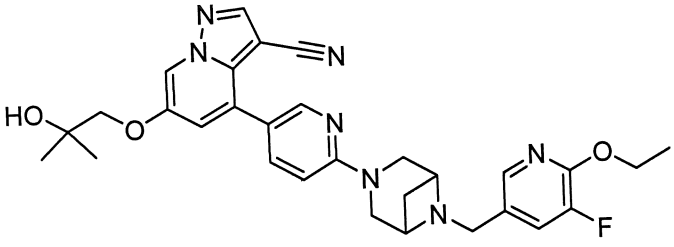
Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 30,1mg, 0,0631mmol) và DIEA (27,5µl, 0,158mmol) trong DCM (631µl) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý lần lượt bằng 4-metoxypicolinaldehyt (8,65mg, 0,0631mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (26,7mg, 0,126mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng lượng tối thiểu của DCM, sau đó MeOH được cho thêm nhỏ giọt cho đến khi hỗn hợp trở nên đồng nhất. Dung dịch DCM/MeOH được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó 0-100% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27,2mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

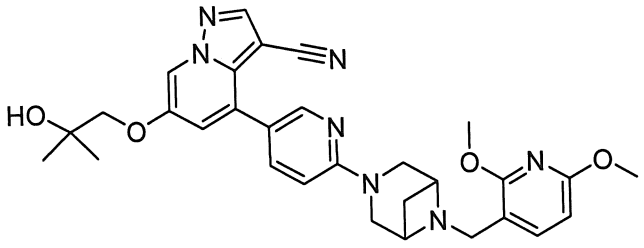
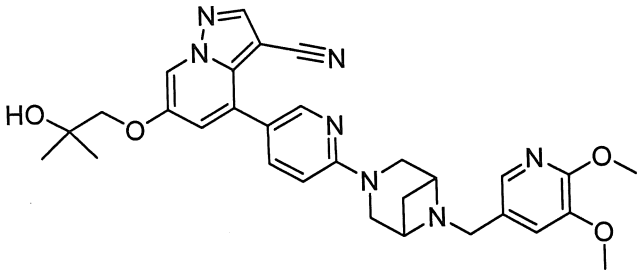
Các hợp chất trong Bảng **Z** được điều chế và xử lý bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 330, thay thế 4-metoxypicolinaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết

thúc bằng phương pháp LCMS, và theo đó các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách hoặc bằng cách tinh chế sắc ký trực tiếp sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp hoặc khi có ghi chú (*), bước tinh chế sắc ký bằng dung môi rửa giải thích hợp được tiến hành bằng cách xử lý trong nước hỗn hợp phản ứng, gồm pha loãng bằng DCM, chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa, làm khô các chất chiết hữu cơ bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, lọc và cô trong chân không.

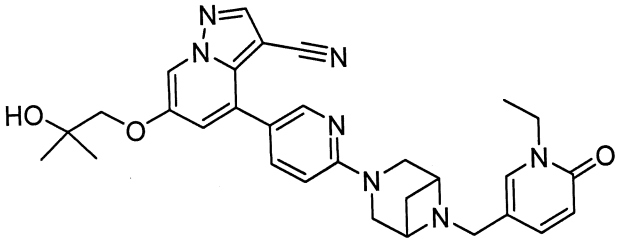
Bảng Z

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
331		4-(6-(6-(4-(diflometoxy)benzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	561,2 (M+H)
332		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)
333		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((4-(triflometyl)thiazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	570,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
334		4-(6-(6-((2,6-dimetylpyridin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
335		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
336		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(pyrazin-2-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	497,2 (M+H)
337		4-(6-(6-((6-etoxy-5-flopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	558,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
338		4-(6-(6-((2,6-dimetoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	556,3 (M+H)
339		4-(6-(6-((5,6-dimetoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	556,3 (M+H)

Ví dụ 340



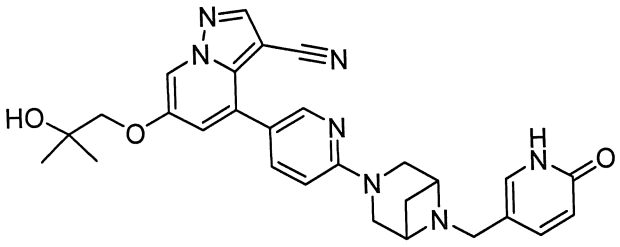
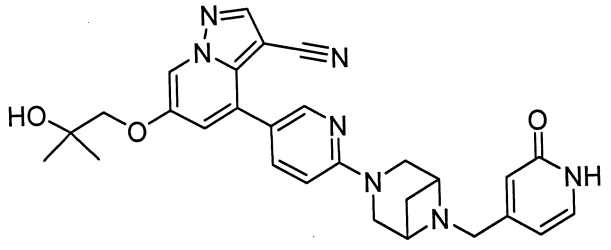
4-(6-(6-((1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

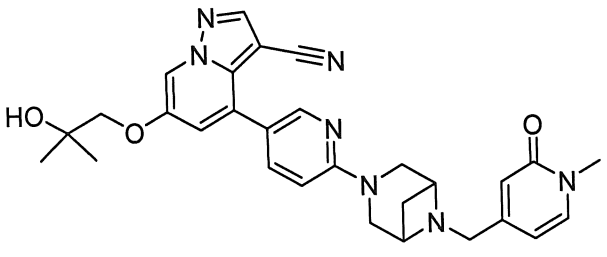
Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 50mg, 0,105mmol) trong DCM (524µl) và TEA (43,8µl, 0,314mmol) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý lần lượt bằng 1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt (23,7mg, 0,157mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (44,4mg, 0,209mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, 1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt và $NaBH(AcO)_3$ bổ sung được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được pha

loãng bằng DCM (1ml) và được rửa bằng nước (3 x 1ml). Các chất chiết trong nước kết hợp được chiết bằng DCM (1ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được cho đi qua PS frit, và cô trong chân không để loại bỏ phần lớn dung môi (còn lại khoảng 1ml). Dung dịch này được pha loãng bằng heptan (1ml), để tạo thành huyền phù. Huyền phù này được lọc trong chân không, rửa bằng heptan bổ sung (3 x 1ml). Các chất rắn được thu gom và để khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,2mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

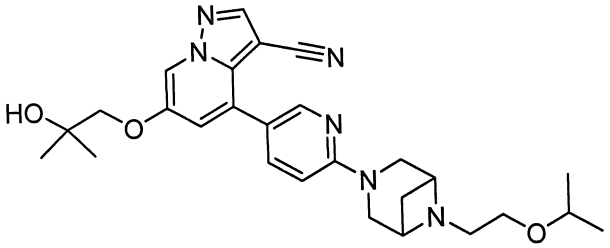
Các hợp chất trong Bảng **AA** được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 340, thay thế 1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carbaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và theo đó các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi lọc bằng cách sử dụng heptan hoặc MTBE làm dung môi rửa giải.

Bảng AA

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
341		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)
342		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
343		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,2 (M+H)

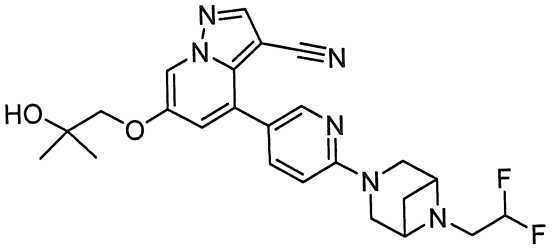
Ví dụ 344



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(2-isopropoxyetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 20mg, 0,0419mmol) trong DMSO (419µl) được xử lý bằng 2-(2-bromoetoxy)propan (21,0mg, 0,126mmol) và TEA (28,4µl, 0,209mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 50°C, sau đó được khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,1mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

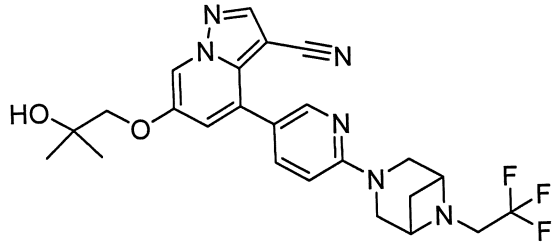
Ví dụ 345



4-(6-(6-(2,2-difloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 31,3mg, 0,0656mmol) trong DMF (656µl) được xử lý bằng DIEA (57,1µl, 0,328mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. 2,2-Difloetyl triflometansulfonat (70,2mg, 0,328mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng Et_2O (40ml) và rửa bằng nước (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc trong chân không qua tấm Celite® 545 và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong lượng tối thiểu của DCM, và sau đó MeOH được cho thêm nhỏ giọt để tạo ra dung dịch đồng nhất, dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó 0-100% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,1mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

Ví dụ 346

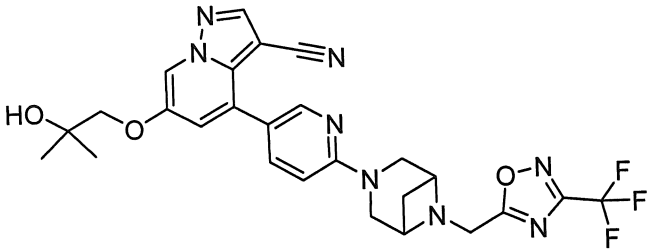


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(2,2,2-trifloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (17,6mg, hiệu suất 51%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình, phương pháp xử lý và tinh chế tương tự với quy trình, phương pháp xử lý và tinh chế được mô tả đối với Ví dụ 345, thay thế 2,2-difloetyl triflometansulfonat

bằng 2,2,2-trifloetyl triflat. MS (apci) m/z = 487,2 (M+H).

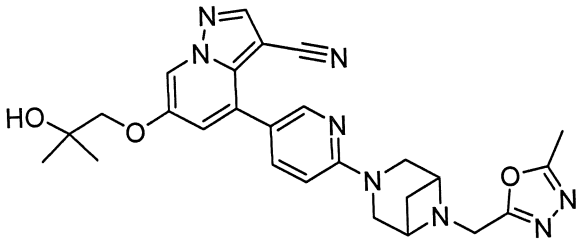
Ví dụ 347



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 33,2mg, 0,0695mmol) trong DMF (695µl) được xử lý bằng DIEA (60,6µl, 0,348mmol), sau đó được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm 5-(clometyl)-3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol (64,9mg, 0,348mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (40ml), sau đó được chiết bằng nước (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc trong chân không qua tấm Celite® 545 và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó 0-100% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,2mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

Ví dụ 348

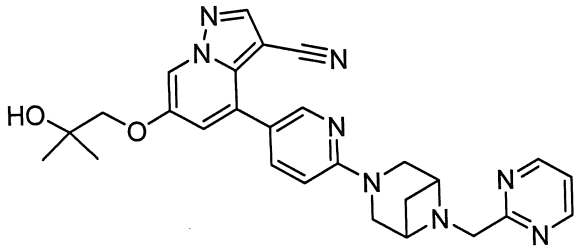


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 20mg, 0,0419mmol) trong DMSO (837,9µl) được xử lý bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$

(54,60mg, 0,1676mmol) và 2-(clometyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (5,553mg, 0,04189mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (1ml) và nước (5ml), và sau đó được chiết bằng DCM (3 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,06mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

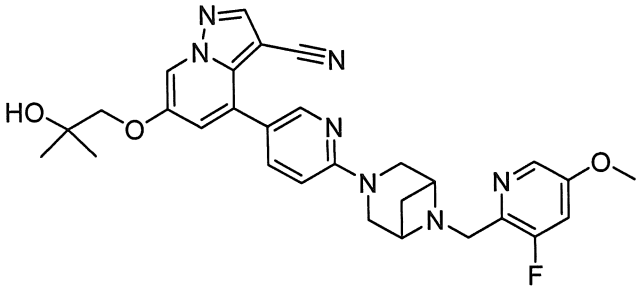
Ví dụ 349



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(pyrimidin-2-ylmetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 40mg, 0,084mmol) trong DMF (170µl) được xử lý bằng 2-(clometyl)pyrimidin hydroclorua (0,015g, 0,092mmol) và TEA (58µl, 0,42mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C, sau đó khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (2ml), và được khuấy mạnh. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không qua màng nylon, rửa các chất rắn bằng nước (2ml) và Et_2O (2ml). Sau khi nước rửa được cho đi qua bộ lọc, và Et_2O được lắng gạn từ phần trên cùng của các chất rắn (khoảng 5 phút), các chất rắn được hòa tan trong EtOAc/MeOH, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

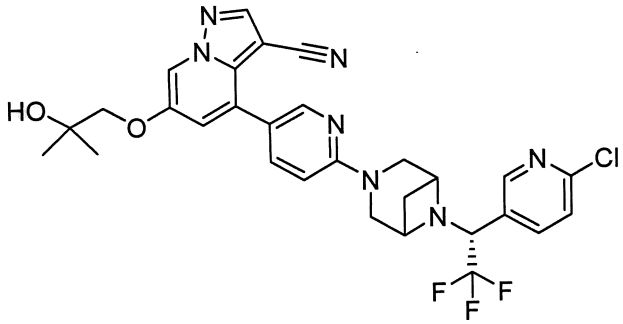
Ví dụ 350



4-(6-(6-((3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 25,2mg, 0,0528mmol) và (3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)metyl metansulfonat (43,5mg, 0,185mmol) trong DMSO (500µl) được xử lý bằng DIEA (46,0µl, 0,264mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,5mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Ví dụ 351

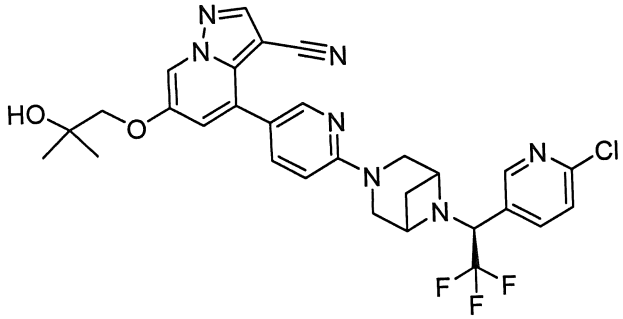


4-(6-(6-((R)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (S)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloetan-1-ol (43,2mg, 0,204mmol) và Lutidin (25,1µl, 0,216mmol) trong ACN (500µl) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -42°C (bể làm lạnh chứa đá khô/ACN). Hỗn hợp lạnh này được xử lý từ từ bằng Tf-O-Tf (35,3µl, 0,210mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -42°C

trước khi đưa dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P44; 50mg, 0,124mmol) và DIEA (43,2µl, 0,358mmol) trong DMA (500µl) vào. Sau khi được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), sau đó sắc ký trên silic oxit lần thứ hai (DCM 0-100% trong hexan, sau đó 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 598,2 (M+H).

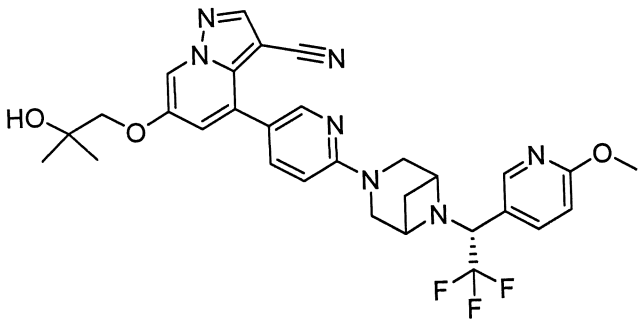
Ví dụ 352



4-(6-(6-((S)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, hiệu suất 56%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 351, thay thế (S)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloethan-1-ol bằng (R)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloethan-1-ol. MS (apci) m/z = 598,2 (M+H).

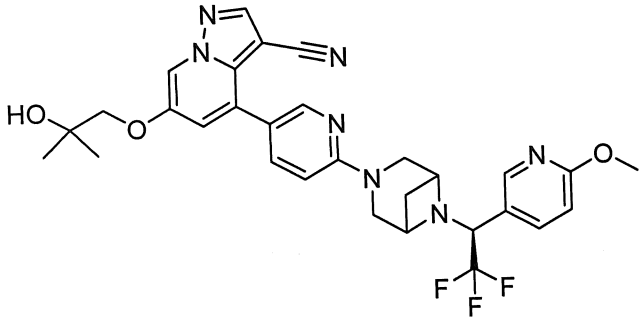
Ví dụ 353



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((R)-2,2,2-triflo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(6-((R)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 351; 50mg, 0,124mmol) trong MeOH (500µl) được xử lý bằng NaOMe 30% trọng lượng trong MeOH (31,1µl, 0,167mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 91%). MS (apci) m/z = 594,2 (M+H).

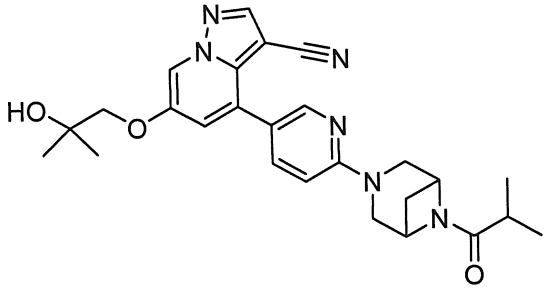
Ví dụ 354



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((S)-2,2,2-triflo-1-(6-metoxypyridin-3-yl)etyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (7,42mg, hiệu suất 75%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 353, thay thế 4-(6-(6-((R)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bằng 4-(6-(6-((S)-1-(6-clopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 352). MS (apci) m/z = 594,25 (M+H).

Ví dụ 355

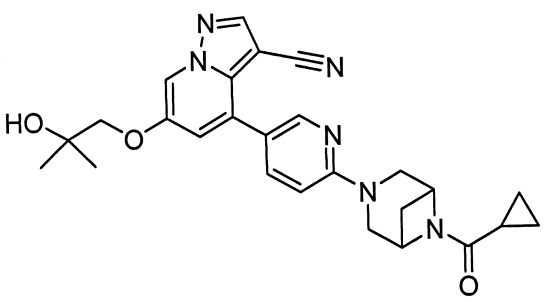


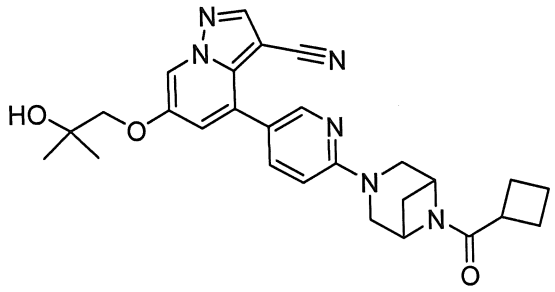
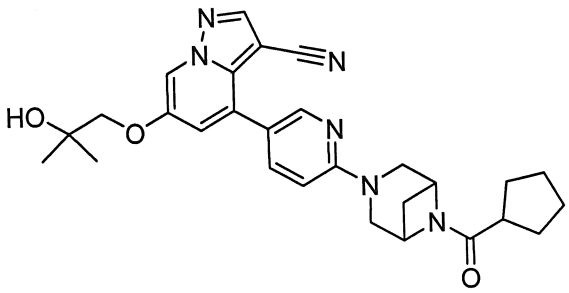
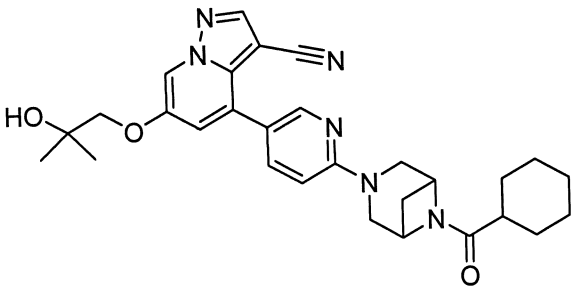
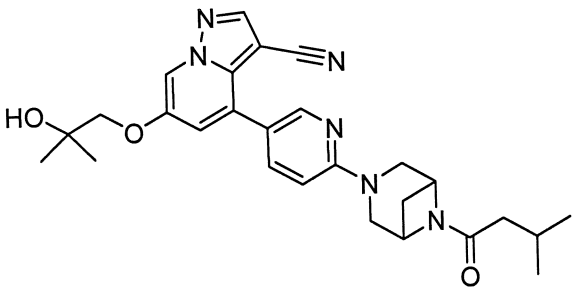
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-isobutyryl-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 20mg, 0,0419mmol) và DIEA (36,5µl, 0,209mmol) trong DCM (209µl) được xử lý bằng isobutyryl clorua (4,91mg, 0,0461mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,31mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **BB** được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 355, thay thế isobutyryl clorua bằng clorua axit thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và theo đó các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng cách tinh chế sắc ký sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

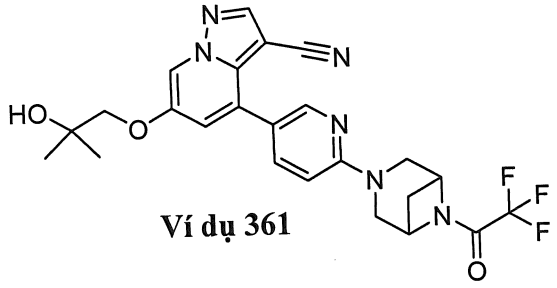
Bảng BB

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
356		4-(6-(6-(xyclopropancacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	473,2 (M+H)

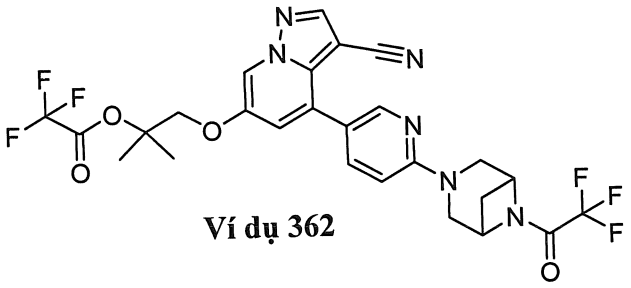
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
357		4-(6-(6-(xyclobutancacbonyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	487,2 (M+H)
358		4-(6-(6-(xyclopentancacbonyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	501,3 (M+H)
359		4-(6-(6-(xyclohexancacbonyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	515,3 (M+H)
360		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(3-metylbutanoyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	489,3 (M+H)

Ví dụ 361: 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril và

Ví dụ 362: 1-((3-xyano-4-(6-(6-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl 2,2,2-trifloaxetat



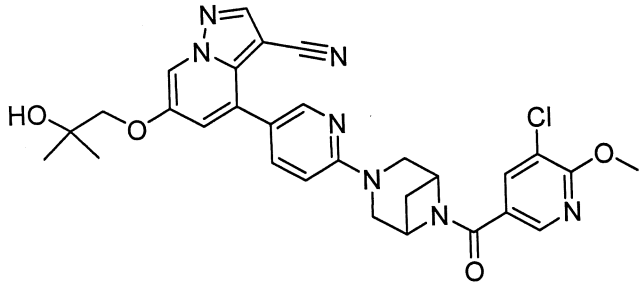
Ví dụ 361



Ví dụ 362

Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 50mg, 0,105mmol) trong DCM (524µl) được xử lý bằng TEA (43,8µl, 0,314mmol). Huyền phù tạo thành được làm lạnh trong bể nước đá, sau đó được xử lý bằng anhydrit 2,2,2-trifloaxetic (26,4mg, 0,126mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để độc lập thu được các hợp chất nêu ở đề mục này là các sản phẩm liên kết đơn và liên kết đôi của nguyên liệu ban đầu: Ví dụ 361: 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (18,3mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H). Ví dụ 362: 1-((3-xyano-4-(6-(6-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl 2,2,2-trifloaxetat (26,8mg, hiệu suất 42%). MS (apci) m/z = 597,2 (M+H).

Ví dụ 363



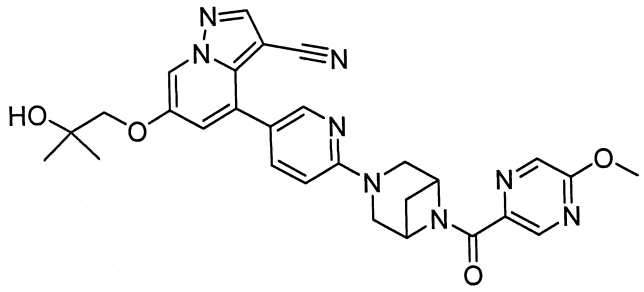
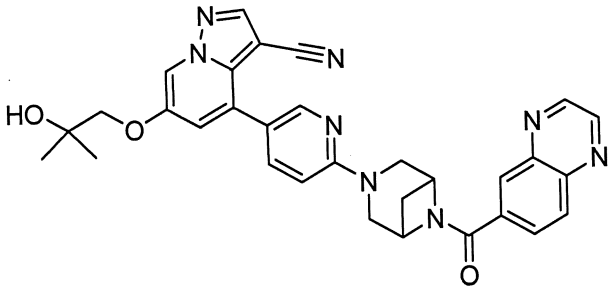
4-(6-(6-(5-clo-6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

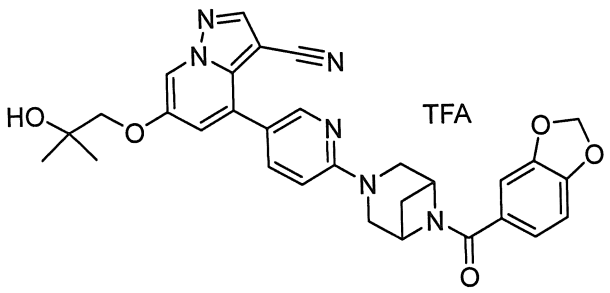
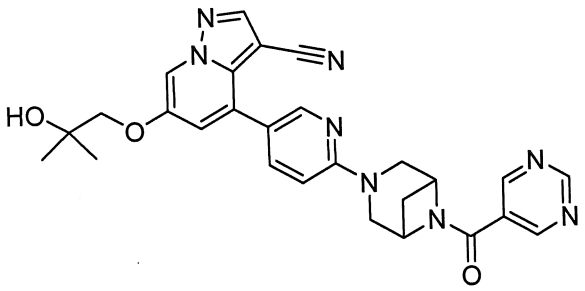
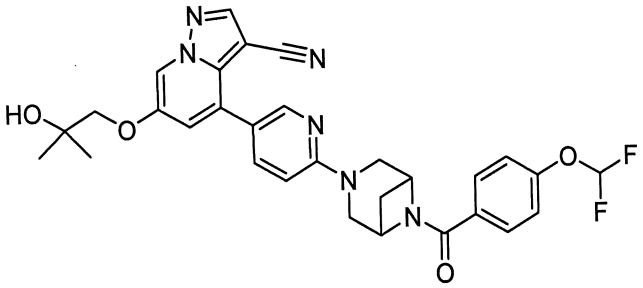
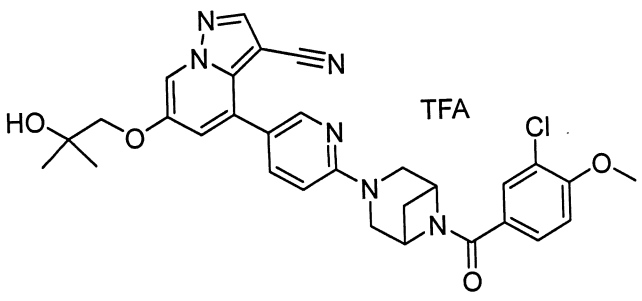
Huyền phù chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 50mg, 0,105mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng axit 5-clo-6-

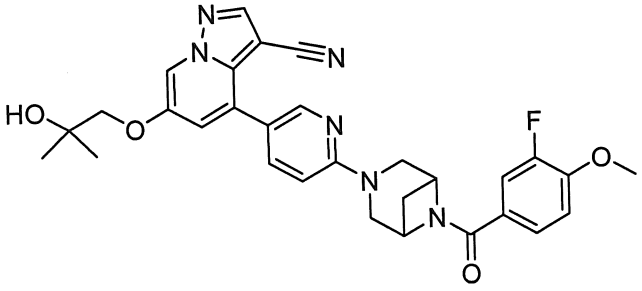
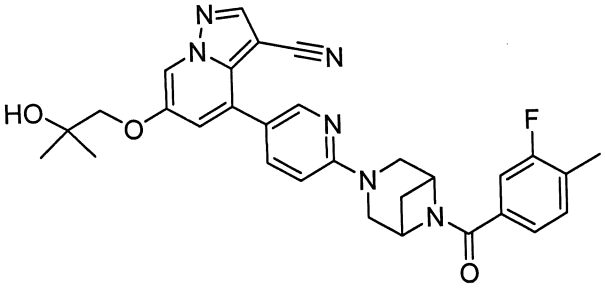
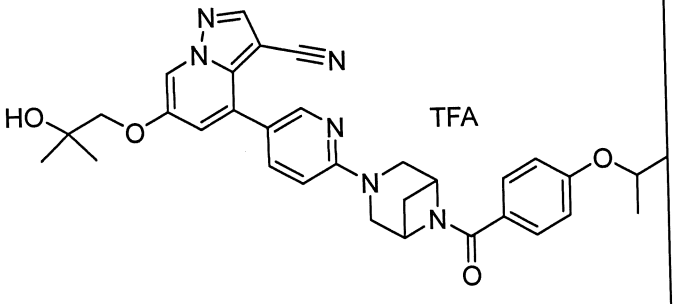
metoxynicotinic (9,82mg, 0,0524mmol), HATU (23,9mg, 0,0628mmol) và DIEA (36,5µl, 0,209mmol) được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (18,3mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

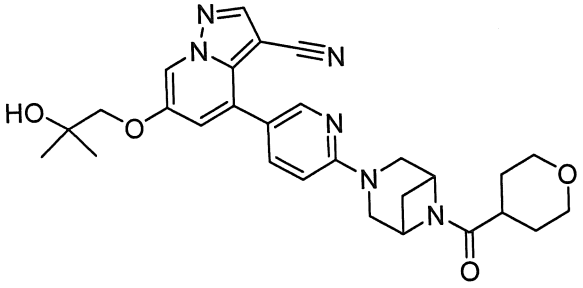
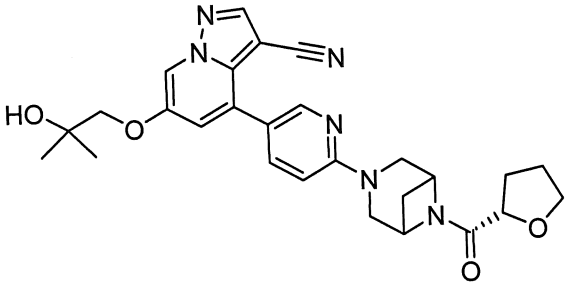
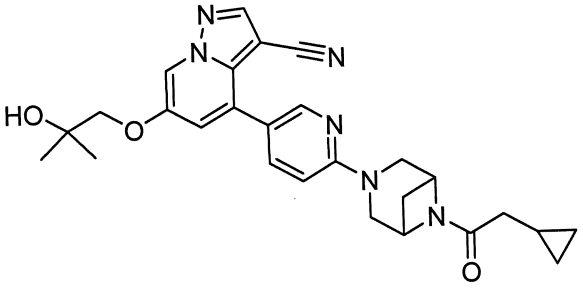
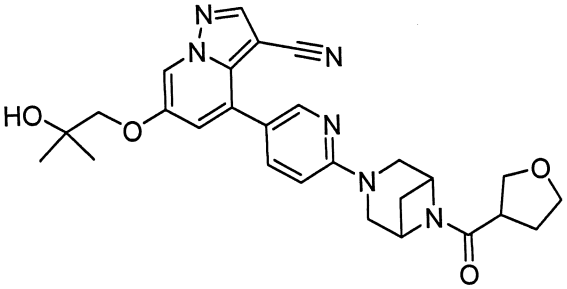
Ngoại trừ khi có ghi chú (*), các hợp chất trong Bảng **CC** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 363, thay thế axit 5-clo-6-metoxynicotinic bằng axit carboxylic thích hợp (1,0-1,2 đương lượng). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Theo đó, các khoảng thời gian phản ứng và việc cho thêm các chất phản ứng bổ sung được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

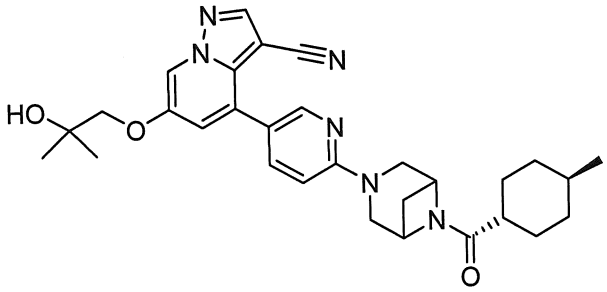
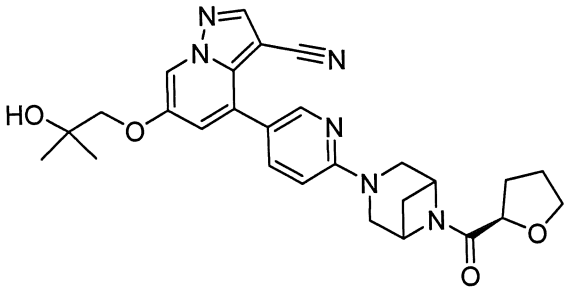
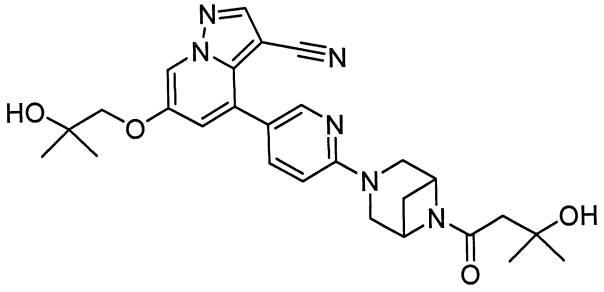
Bảng CC

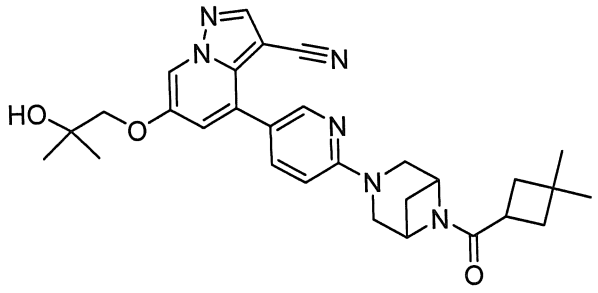
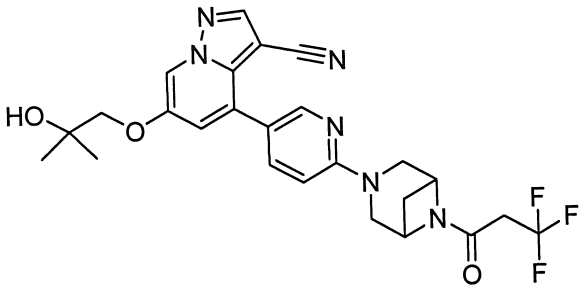
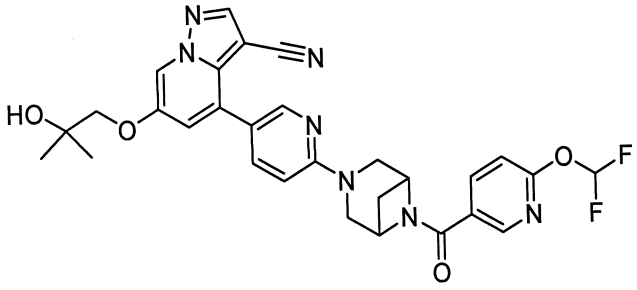
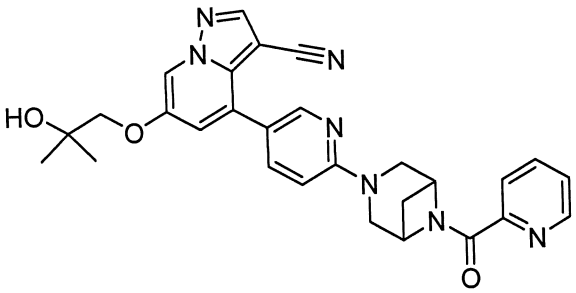
Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
364		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(5-metoxypyrazin-2-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	541,2 (M+H)
365		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(quinoxalin-6-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	561,2 (M+H)

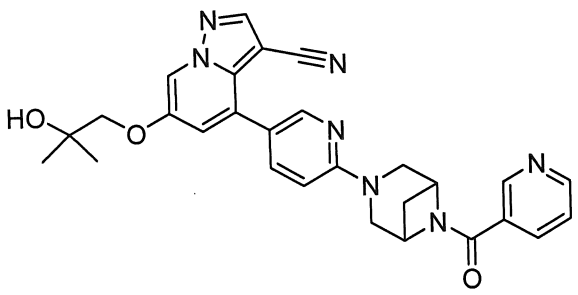
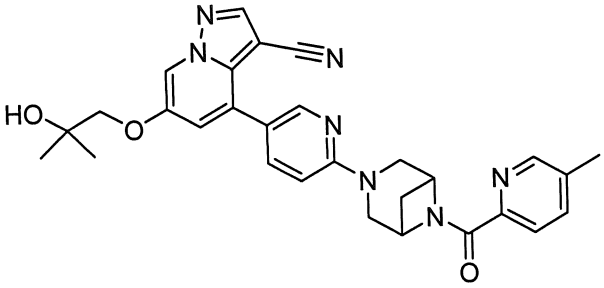
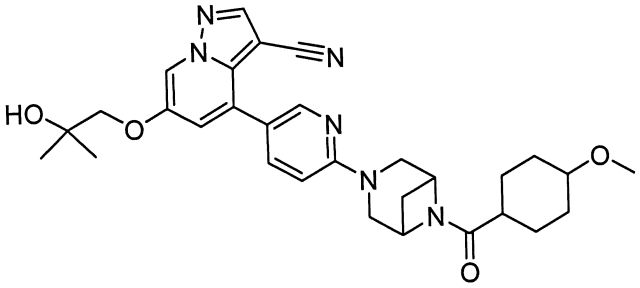
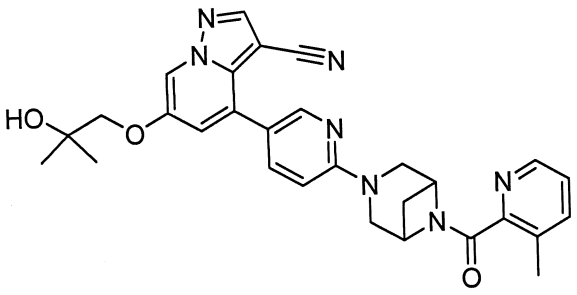
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
366		4-(6-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	553,2 (M+H)
367		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(pyrimidin-5-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	511,2 (M+H)
368		4-(6-(6-(4-(diflometoxy)benzoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	575,2 (M+H)
369		4-(6-(6-(3-clo-4-metoxybenzoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-	573,2 (M+H)

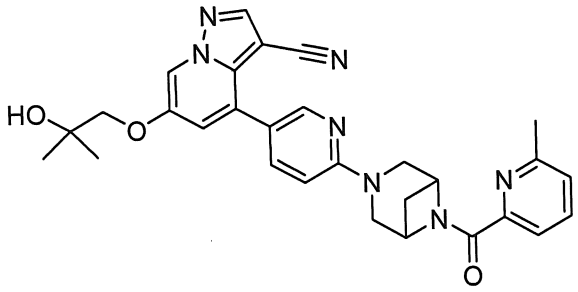
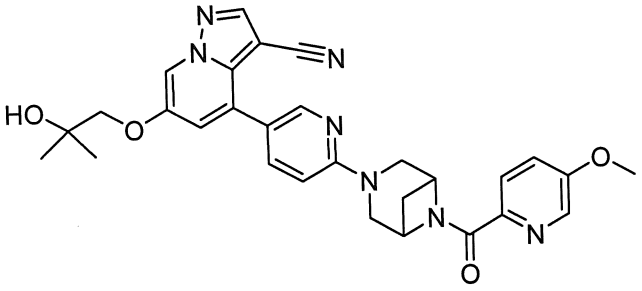
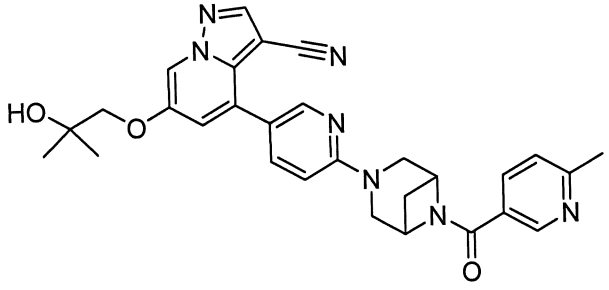
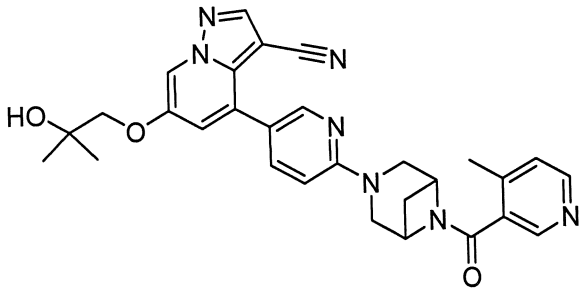
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	
370		4-(6-(6-(3-flo-4-metoxybenzoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	557,2 (M+H)
371		4-(6-(6-(3-flo-4-metylbenzoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	541,2 (M+H)
372		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-isopropoxybenzoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat	567,25 (M+H)

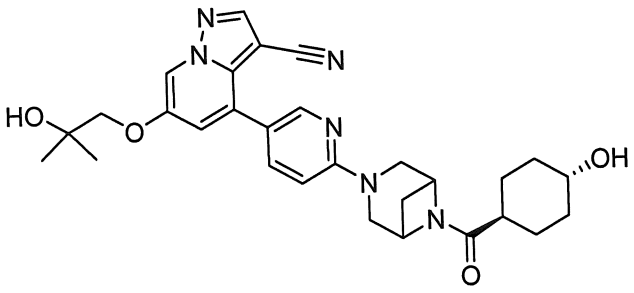
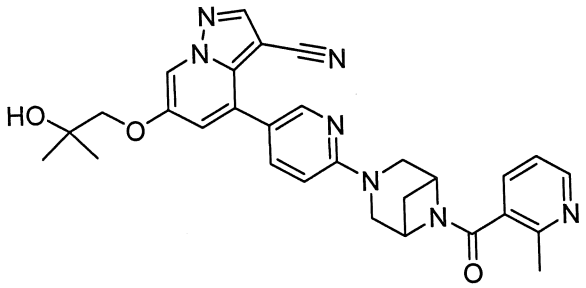
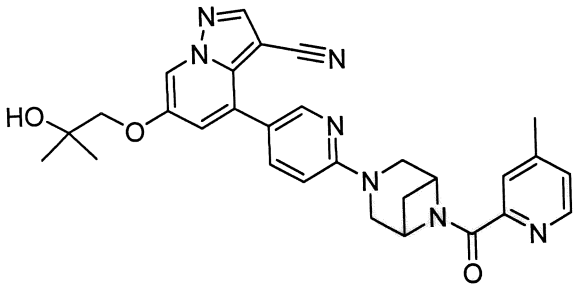
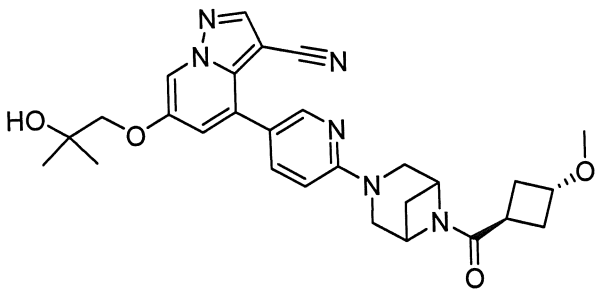
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
373		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	517,4 (M+H)
374		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((S)-tetrahydrofuran-2-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	503,3 (M+H)
375		4-(6-(6-(2-xyclopropylaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	487,3 (M+H)
376		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(tetrahydrofuran-3-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-	503,25 (M+H)

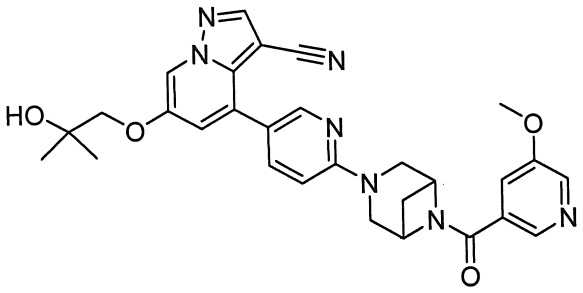
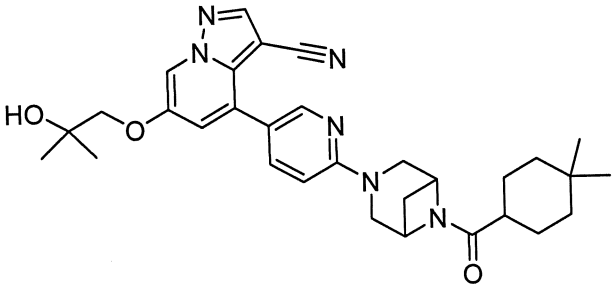
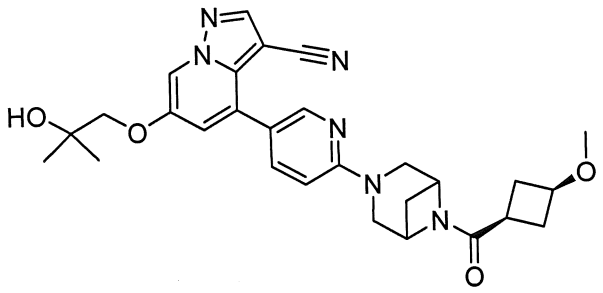
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		a]pyridin-3-carbonitril	
377		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-metylxyclohexan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	529,3 (M+H)
378		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((R)-tetrahydrofuran-2-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	503,25 (M+H)
379		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(3-hydroxy-3-metylbutanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	505,25 (M+H)

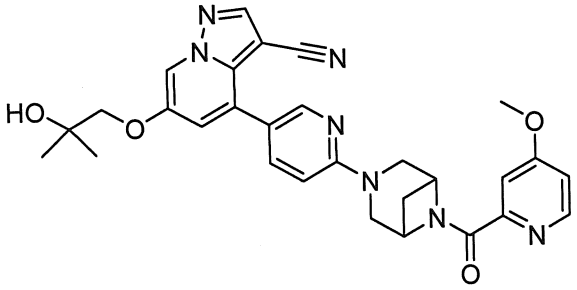
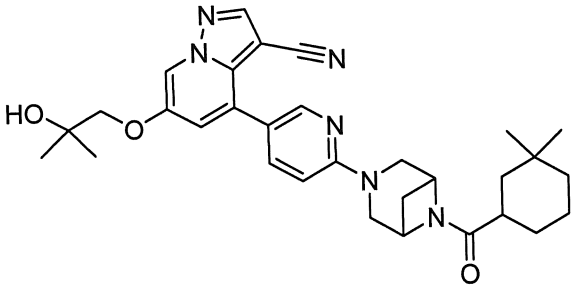
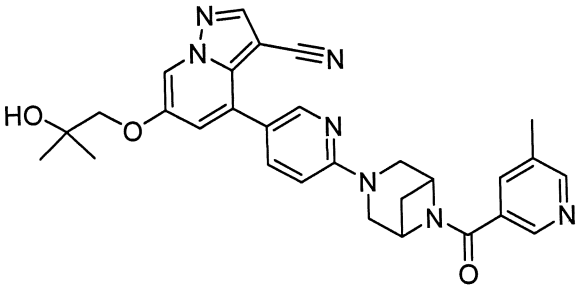
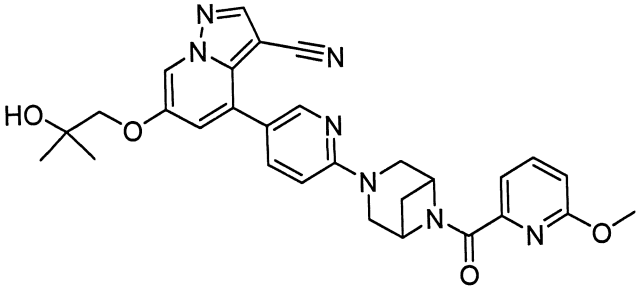
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
380		4-(6-(6-(3,3-dimetylxyclobutan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	515,3 (M+H)
381		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(3,3,3-triflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	515,2 (M+H)
382		4-(6-(6-(6-(diflometoxy)nicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	576,2 (M+H)
383		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-picolinoyl-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,2 (M+H)

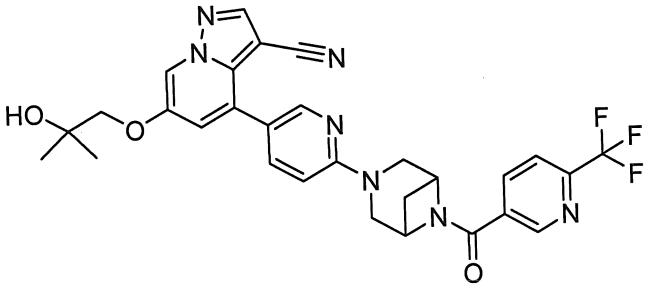
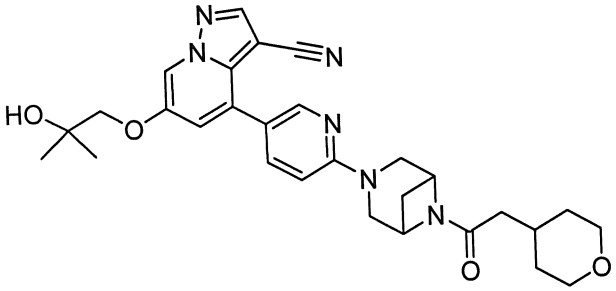
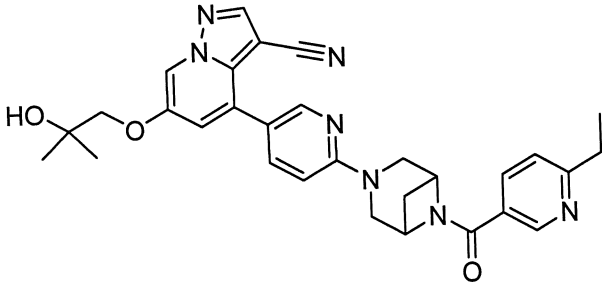
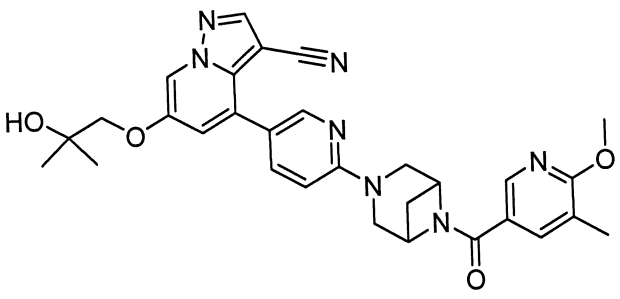
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
384		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-nicotinoyl-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,25 (M+H)
385		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(5-metylpicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
386		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-metoxyxyclohexan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	545,3 (M+H)
387		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(3-metylpicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
388		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metylpicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
389		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(5-metoxypicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
390		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metylnicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,25 (M+H)
391		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-metylnicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
392		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	531,3 (M+H)
393		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(2-metylnicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
394		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-metylpicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
395		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1r,3r)-3-metoxyxyclobutan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-	517,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	
396		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(5-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
397		4-(6-(6-(4,4-dimetylxyclohexan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	543,3 (M+H)
398		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((1s,3s)-3-metoxyxyclobutan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	517,3 (M+H)

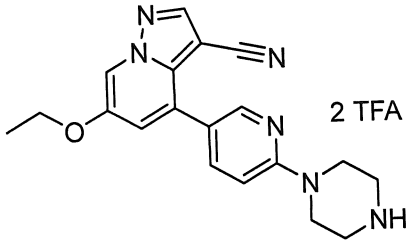
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
399		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(4-metoxypicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	540,2 (M+H)
400		4-(6-(6-(3,3-dimetylxyclohexan-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	543,3 (M+H)
401		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(5-metylnicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	524,2 (M+H)
402		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxypicolinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-	540,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		carbonitril	
403		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-(triflometyl)nicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	578,2 (M+H)
404		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	531,3 (M+H)
405		4-(6-(6-(6-etylnicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	538,3 (M+H)
406		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxy-5-metylnicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-	554,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	

* Ví dụ 406 sử dụng 3 đương lượng của HATU và sử dụng quá trình xử lý trong nước bao gồm chiết hỗn hợp phản ứng bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa trước khi tinh chế sắc ký.

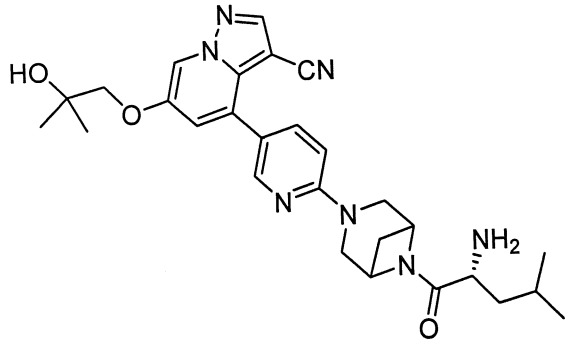
Ví dụ 407



6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 29; 413mg, 0,921mmol) trong DCM (8ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Ví dụ 408



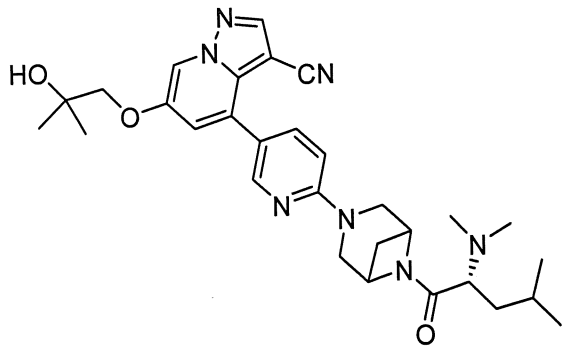
4-(6-(6-(D-leuxyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((2R)-1-(3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat. Dung dịch chứa

4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 60mg, 0,126mmol) trong DMF (4ml) được xử lý lần lượt bằng (tert-butoxycacbonyl)-D-leuxin (32,0mg, 0,138mmol), HATU (57,3mg, 0,151mmol) và DIEA (57,3µl, 0,503mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 618,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-(D-leuxyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((2R)-1-(3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)carbamat (Bước 1; 75mg, 0,12mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml,), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau khi cô trong chân không, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất này được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 5-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (44, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

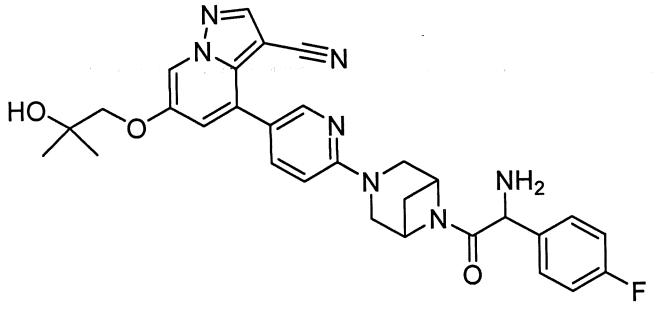
Ví dụ 409



4-(6-(6-(dimetyl-D-leuxyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(6-(D-leuxyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 408; 40mg, 0,0773mmol) và formaldehyt (57,5µl, 0,773mmol) trong DCM (773µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (81,9mg, 0,386mmol). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom, xử lý bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM. Các chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất này được tinh chế thêm bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 2-5% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

Ví dụ 410



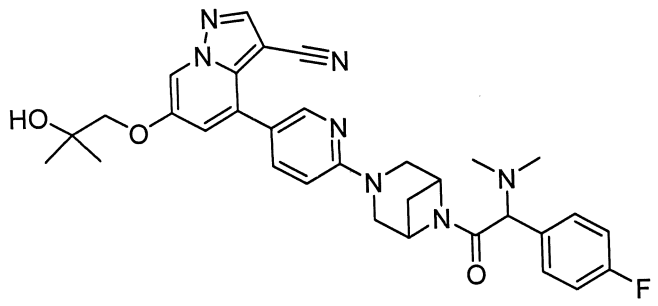
4-(6-(6-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((1R)-2-(3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 100mg, 0,209mmol), axit (R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-(4-flophenyl)axetic (56,4mg, 0,209mmol) và HATU (240mg, 0,628mmol) trong DMF (1,05ml) được xử lý bằng DIEA (146µl, 0,838mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được lọc. Phần nước lọc tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$ 0-10%/MeOH với NH_4OH 0-1% làm dung môi rửa giải gradien) để

thu được hợp chất nêu ở đề mục này (137,36mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 656,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((R)-2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((1R)-2-(3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-1-(4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamat (Bước 1; 137,36mg, 0,209mmol) trong DCM (418µl) được xử lý bằng TFA (161µl), và được khuấy trong 70 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau khi cô trong chân không, trước tiên, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$/MeOH với NH_4OH 0-1% làm dung môi rửa giải gradien), sau đó tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), tiếp đó tinh chế tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 5-10% trong DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (112,6mg, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 556,2 (M+H).

Ví dụ 411

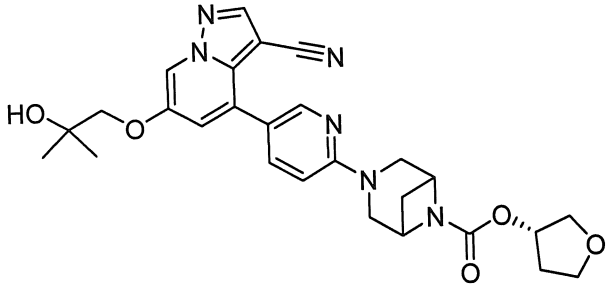


4-(6-(6-(2-(dimetylamino)-2-(4-flophenyl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(6-(2-amino-2-(4-flophenyl)axetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 410; 102mg, 0,184mmol) trong DCM (1,8ml) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (82,7µl, 1,10mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (195mg, 0,918mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng $CHCl_3$ 0-10%/MeOH với NH_4OH 0-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bán tinh khiết. Chất bán tinh khiết được tạo huyền phù trong DCM, nghiền với hexan, sau đó

được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (24,6mg, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 584,3 (M+H).

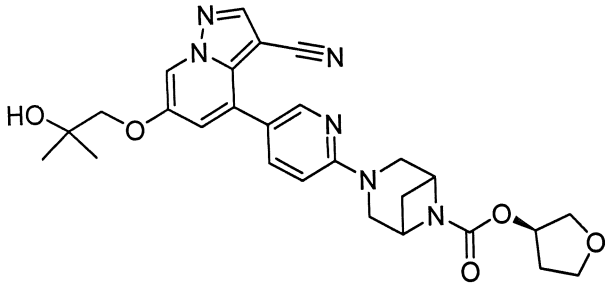
Ví dụ 412



(S)-tetrahydrofuran-3-yl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P44; 50mg, 0,12mmol) trong DCM (618µl) được xử lý lần lượt bằng (S)-tetrahydrofuran-3-yl carbonocloridat (20mg, 0,14mmol) và TEA (17µl, 0,12mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-50%/nước làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (64mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

Ví dụ 413

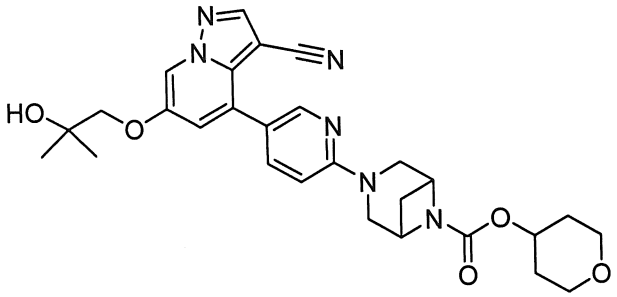


(R)-tetrahydrofuran-3-yl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (64mg, hiệu suất 99%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 412, thay

thế (S)-tetrahydrofuran-3-yl carbonocloridat bằng (R)-tetrahydrofuran-3-yl carbonocloridat. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

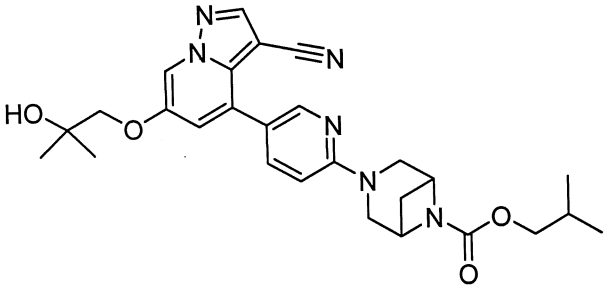
Ví dụ 414



tetrahydro-2H-pyran-4-yl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, hiệu suất 90%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với ví dụ 412, thay thế (S)-tetrahydrofuran-3-yl carbonocloridat bằng tetrahydro-2H-pyran-4-yl carbonocloridat. MS (apci) m/z = 533,3 (M+H).

Ví dụ 415

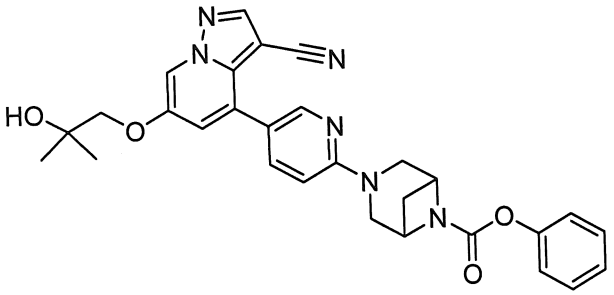


isobutyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 20mg, 0,0419mmol) trong DCM (400µl) được xử lý bằng TEA (29,2µl, 0,12mmol) và isobutyl carbonocloridat (17,2mg, 0,126mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-25%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề

mục này (15,4mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

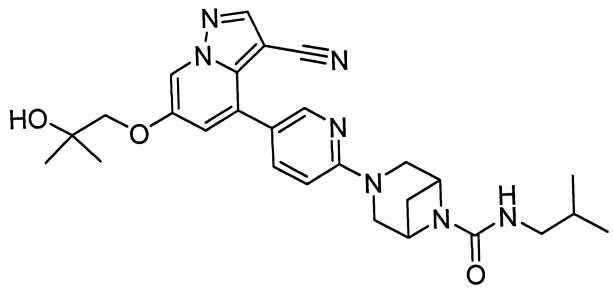
Ví dụ 416



phenyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình, phương pháp xử lý và tinh chế tương tự với quy trình, phương pháp xử lý và tinh chế được mô tả đối với Ví dụ 415, thay thế isobutyl carbonocloridat (3 đương lượng) bằng phenyl carbonocloridat (1 đương lượng) và thay thế TEA (5 đương lượng) bằng DIEA (10 đương lượng). Ngoài ra, khoảng thời gian phản ứng được kéo dài đến 4 giờ. Khi xử lý tương tự và sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-25%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng (20mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

Ví dụ 417



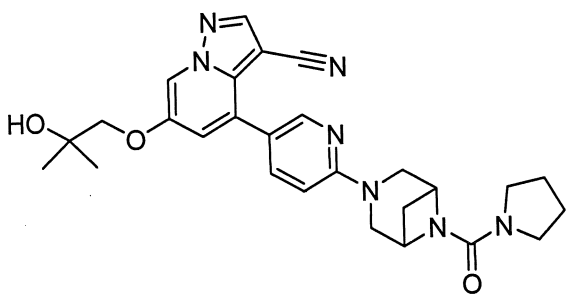
3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit

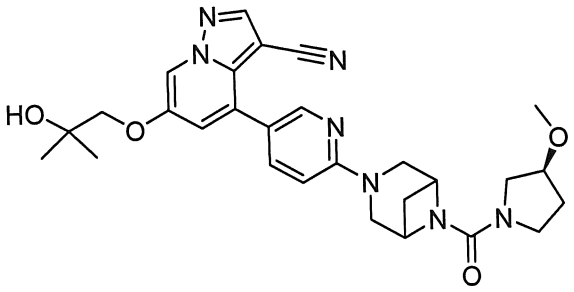
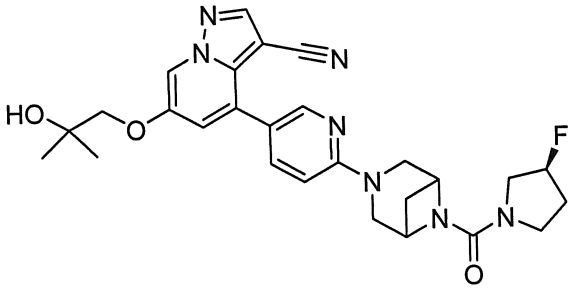
Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 32,6mg, 0,0806mmol) trong DMA (403µl) được xử lý bằng DIEA (140µl, 0,12mmol) và 4-nitrophenyl cloroformat (19,5mg, 0,0967mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, để tạo ra 4-nitrophenyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-

diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2-metylpropan-1-amin (40µl, 0,40mmol), và được khuấy trong 21 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (10ml), và chiết bằng DCM (3 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 10ml), và nước muối (10ml). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95% -ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM (3 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (18,2mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

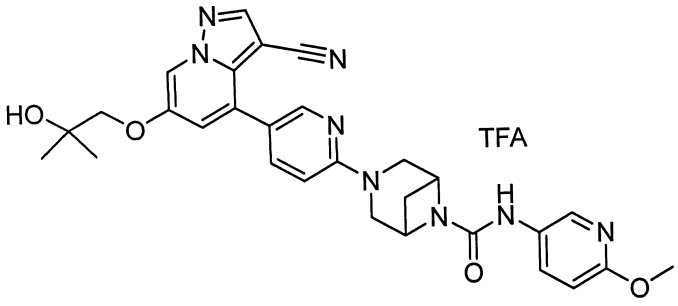
Các hợp chất trong Bảng **DD** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 417, thay thế 2-metylpropan-1-amin trong liên kết ure bằng amin thích hợp, và DMF được sử dụng thay vì DMA. Tất cả các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và theo đó, thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa, sau đó, tiến hành quá trình xử lý trong nước tương tự với quá trình được mô tả trong Ví dụ 417. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-25%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), bỏ qua bước xử lý trong nước để sắc ký thêm.

Bảng DD

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
418		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(pyrolidin-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo [3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	502,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
419		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((S)-3-metoxypyrolidin-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	532,3 (M+H)
420		4-(6-(6-((S)-3-flopyrolidin-1-cacbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	520,3 (M+H)

Ví dụ 421

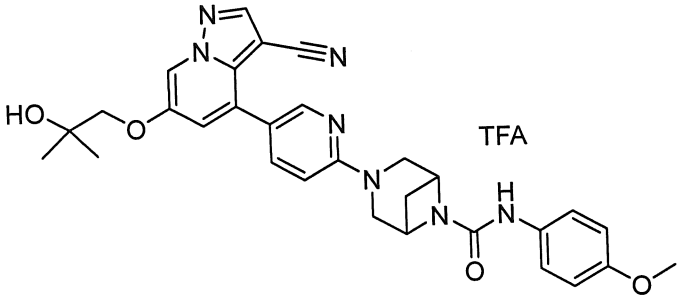


3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa triphosgen (18,6mg, 0,0628mmol) trong DCM (250µl) được xử lý bằng DIEA (72,4µl, 0,419mmol) và 6-metoxypyridin-3-amin (9,75mg, 0,0786mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. 4-(6-(3,6-Diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 25mg, 0,0524mmol) được cho vào dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, trước khi tôi bằng nước.

Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (3 lần) trong cột của thiết bị tách pha Biotage. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,4mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 555,2 (M+H).

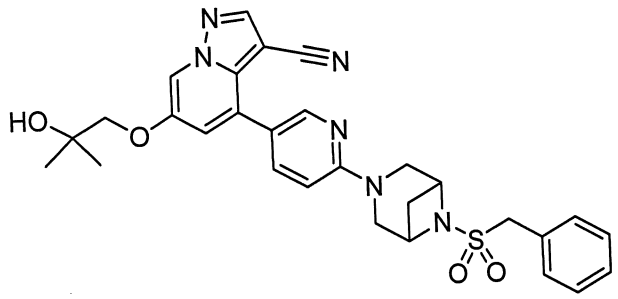
Ví dụ 422



3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(4-metoxyphenyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat.

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 30mg, 0,0628mmol) trong DMA (750µl) được xử lý bằng TEA (43,8µl, 0,314mmol) và 1-isoxyanato-4-metoxybenzen (14,1g, 0,0943mmol). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 50°C, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng DCM, và tôi bằng nước. Các chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM (3 lần), và các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 78%). MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

Ví dụ 423

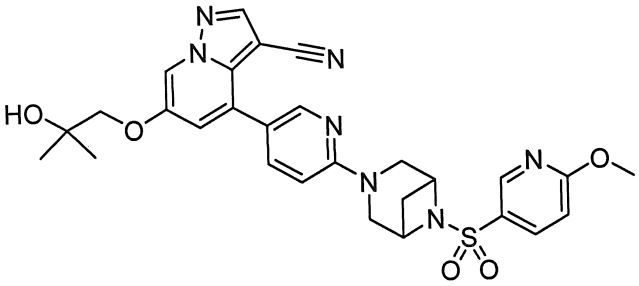
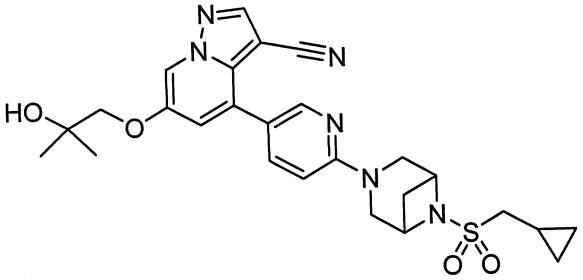
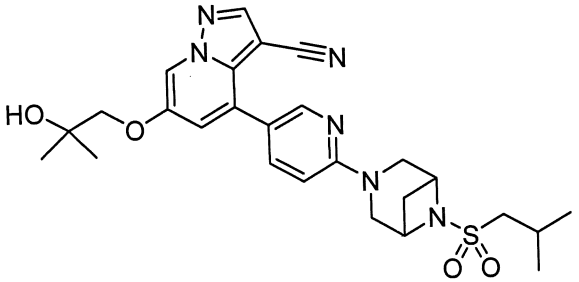
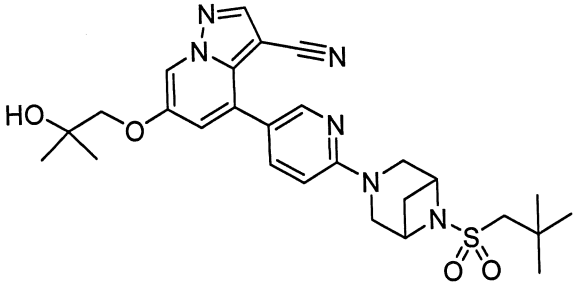


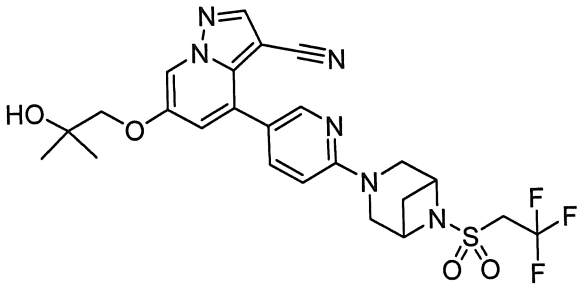
4-(6-(6-(benzylsulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 26,0mg, 0,0545mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý lần lượt bằng TEA (29,6µl, 0,218mmol) và phenylmetansulfonyl clorua (11,4mg, 0,0599mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, việc bổ sung thêm TEA (29,6µl, 0,218mmol) và phenylmetansulfonyl clorua (11,4mg, 0,0599mmol) được đưa vào lần lượt. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (25,2mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 559,2 (M+H).

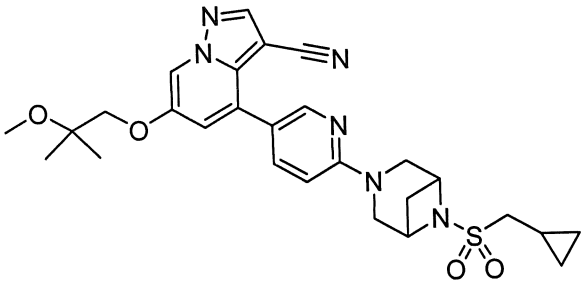
Các hợp chất trong Bảng **EE** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế của Ví dụ 423, thay thế phenylmetansulfonyl clorua bằng sulfonyl clorua thích hợp, và khi có ghi chú (*) thay thế TEA bằng DIEA. Tất cả các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Theo đó, các khoảng thời gian phản ứng và yêu cầu về lượng chất phản ứng bổ sung được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Quá trình sắc ký được thực hiện sau khi xử lý cơ bản như được mô tả trong quá trình điều chế của Ví dụ 423, trong đó chất cải biến là axit (ví dụ, TFA 0,1%) được sử dụng trong các điều kiện của dung môi rửa giải gradien.

Bảng EE

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
424		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	576,2 (M+H)
425		4-(6-(6-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	523,5 (M+H)
426		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(isobutylsulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	525,3 (M+H)
427		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(neopentylsulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-	539,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		a]pyridin-3-carbonitril	
428		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	551,2 (M+H)

Ví dụ 429

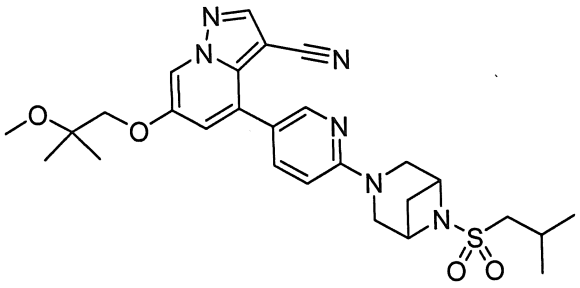


4-(6-(6-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Ở nhiệt độ môi trường, 4-(6-(6-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 425; 8,9mg, 0,0170mmol) được cho vào huyền phù khuấy chứa hệ phân tán của NaH 60% trọng lượng trong dầu khoáng (1,36mg, 0,218mmol) trong DMF (500µl). Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng iodometan (1,17µl, 0,0187mmol), và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$, sau đó được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết trong

nước được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,2mg, hiệu suất 68%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

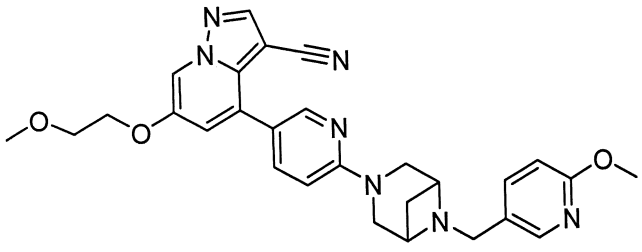
Ví dụ 430



4-(6-(6-(isobutylsulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (6,6mg, hiệu suất 35%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 429, thay thế 4-(6-(6-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bằng 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(isobutylsulfonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 426). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

Ví dụ 431

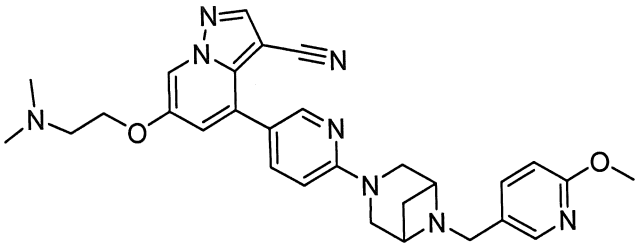


6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 30mg, 0,066mmol) $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (11mg, 0,079mmol) và 1-bromo-2-metoxyetan (11mg, 0,079mmol) trong DMF (400µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được

pha loãng bằng DCM, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/hexan để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,3mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

Ví dụ 432

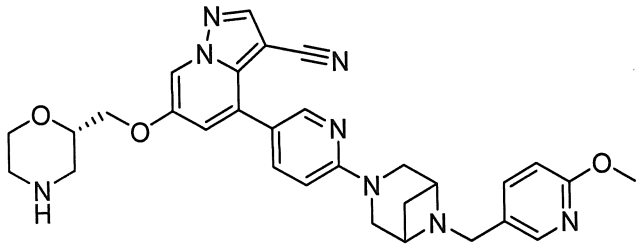


6-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 26,9mg, 0,0593mmol) trong DMA (119µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (77,3mg, 0,237mmol) và (2-bromoetyl)dimetylamin (8,9mg, 0,083mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,2mg, hiệu suất 4%). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd,1H), 7,60 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d,

1H), 6,64 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,78 (t, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,63 (d, 1H).

Ví dụ 433



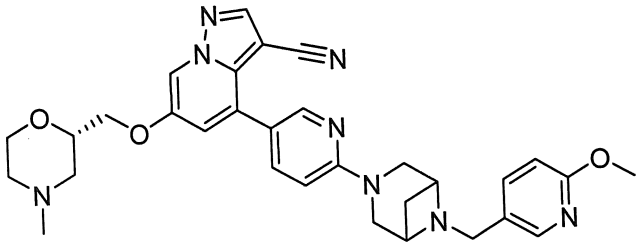
4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(((S)-morpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 15,5mg, 0,0342mmol) trong DMA (684µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (12,2mg, 0,0376mmol) và (S)-tert-Butyl 2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat (14,4mg, 0,0513mmol), thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút giữa các chất phản ứng, và sau đó thổi tiếp trong 1 phút sau khi cho thêm amin. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10ml), và được rửa bằng nước (10ml). Nước rửa được chiết ngược bằng EtOAc (2 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10ml) và nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,3mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 653,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(((S)-morpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Bước 1; 22,3mg, 0,0342mmol) trong DCM (2,2ml) được xử lý bằng TFA (2,63ml), và được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân

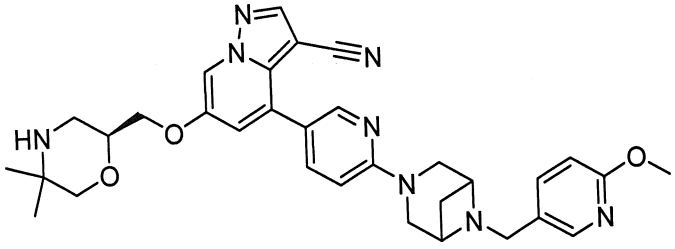
không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 60-40%/nước với TFA 2% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (10ml) và DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,9mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 553,3 (M+H).

Ví dụ 434



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(((S)-4-metylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(((S)-morpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 433; 10mg, 0,0181mmol) trong DCM (0,362ml) () được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (6,80µl, 0,0905mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (38,4mg, 0,181mmol). Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng ACN 60-40%/nước với TFA 2% và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua nhựa P1-HCO3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,1mg, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H).

Ví dụ 435



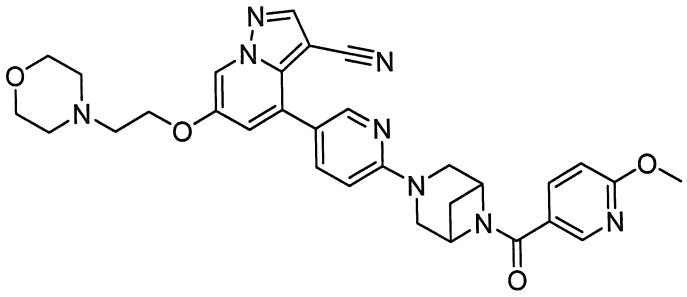
6-(((S)-5,5-dimetylmorpholin-2-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-

3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-5,5-dimetylmorpholin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 42mg, 0,093mmol) trong DMF (464µl) được xử lý lần lượt bằng tert-butyl (S)-5,5-dimetyl-2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (30mg, 0,093mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (76mg, 0,23mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 36 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phản ứng đạt mức độ hoàn toàn bằng 60% theo phương pháp LCMS. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,5mg, hiệu suất 10%). MS m/z 681,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(((S)-5,5-dimetylmorpholin-2-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-5,5-dimetylmorpholin-4-carboxylat (Bước 1; 6,5mg, 0,0095mmol) trong TFA:DCM theo tỷ lệ 1:1 (2ml) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng: Phần cặn thô được pha loãng bằng ACN 60-40%/nước với TFA 2% và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua nhựa P1-HCO3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (4,1mg, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

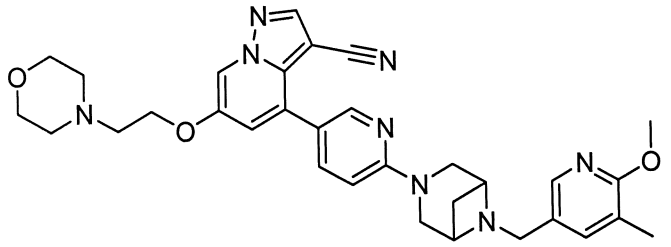
Ví dụ 436



4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P76; 40mg, 0,090mmol) trong DCM (2,5ml) được xử lý lần lượt bằng axit 6-metoxynicotinic (16,5mg, 0,108mmol), HATU (41,0mg, 0,108mmol) và DIEA (62,6µl, 0,359mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, DIEA bổ sung (220µl, 1,26mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (40ml) và $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ (40ml) bão hòa. Các chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM (3 x 25ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

Ví dụ 437

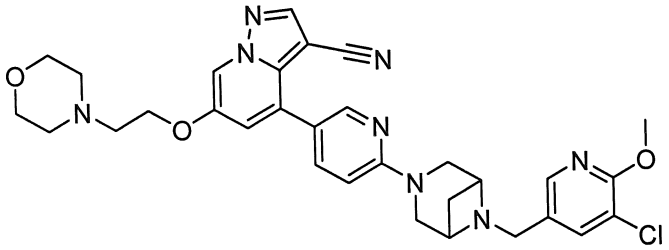


4-(6-(6-((6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P76; 41mg, 0,061mmol) và 6-metoxy-5-metylnicotinaldehyt (21mg, 0,14mmol) trong DCM (2ml)() được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (39mg, 0,18mmol). Sau khi khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa

nước và DCM, sau đó được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 581,3 (M+H).

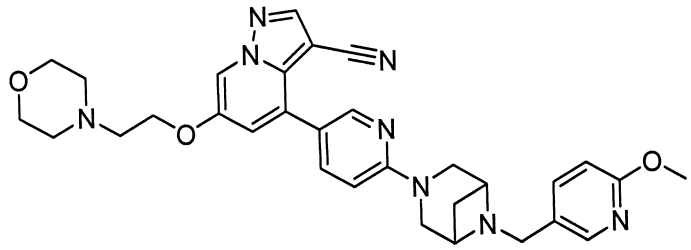
Ví dụ 438



4-(6-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P76; 50mg, 0,074mmol) và 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt (31mg, 0,18mmol) trong DCM (3ml) () được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (57mg, 0,27mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường, $NaBH(AcO)_3$ bổ sung (38mg, 0,18mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và DCM, sau đó được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 601,3 (M+H).

Ví dụ 439

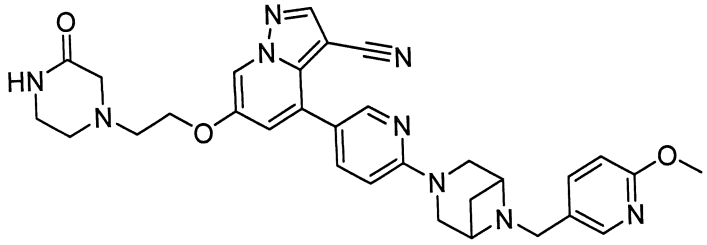


4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-

yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 25,8mg, 0,0569mmol) trong DMA (113,8µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (74,14mg, 0,2276mmol) và 4-(2-cloetyl)morpholin (15,65µl, 0,1138mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được chiết lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng ACN 60-40%/nước với TFA 2% và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua nhựa P1-HCO3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (8,8mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (dd,1H), 7,71 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,89 (m, 5H), 3,79 (d, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (t, 4H), 1,69 (d, 1H).

Ví dụ 440



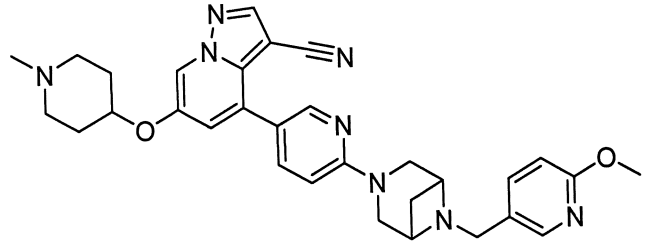
4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-(2-cloetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 75mg, 0,165mmol) trong DMF (1654µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ khan (112mg, 0,827) và 1-clo-2-iodoetan (45,4µl,

0,496mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước, sau đó các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (60mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z =516,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(3-oxopiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-(2-cloetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat (Bước 1; 6,5mg, 0,0095mmol) trong DMA (635µl) được xử lý bằng 2-oxopiperzain (9,53mg, 0,0952mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. 2-oxopiperzain bổ sung (3,18 mg) được đưa vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,17mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 580,4 (M+H).

Ví dụ 441



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-

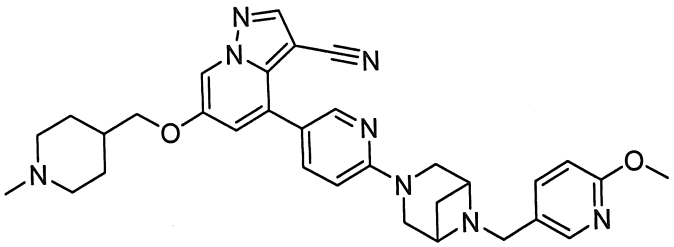
carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 50mg, 0,11mmol) trong DMA (1103µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (108mg, 0,33mmol) và tert-butyl 4-bromopiperidin-1-carboxylat (35mg, 0,13mmol), sau đó được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ 60°C. Tert-butyl 4-bromopiperidin-1-carboxylat bổ sung (29 mg) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (10ml) và nước (10ml), và sau đó được chiết bằng DCM (5 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 637,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(piperidin-4-yloxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (Bước 1; 21mg, 0,033mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất định lượng) với độ tinh khiết chấp nhận được cho bước tiếp theo. MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(piperidin-4-yloxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Bước 2; 20mg, 0,033mmol) trong DCM (523µl) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (9,83µl, 0,131mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (55,4mg, 0,262mmol). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH, sau đó được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan và sau đó MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu

được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,5mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Ví dụ 442



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

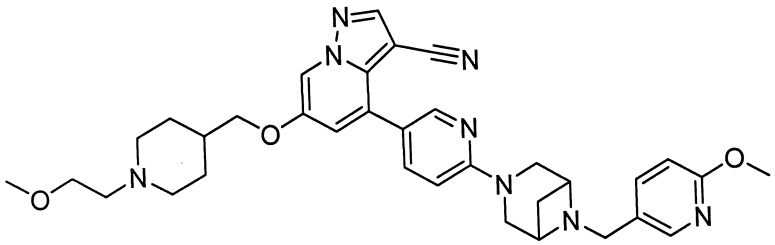
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 50mg, 0,11mmol) trong DMA (1103µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (108mg, 0,33mmol) và tert-butyl 4-(bromometyl)piperidin-1-carboxylat (46mg, 0,17mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (49mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 651,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(piperidin-4-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat (Bước 1; 49mg, 0,064mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng TFA bổ sung (1ml), và được khuấy cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg,

hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(piperidin-4-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Bước 2; 15mg, 0,0226mmol) trong DCM (500µl) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (16,8µl, 0,226mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (23,9mg, 0,113mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, $NaBH(AcO)_3$ bổ sung (23,9mg, 0,113mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1mg, hiệu suất 8%). MS (apci) m/z = 565,4 (M+H).

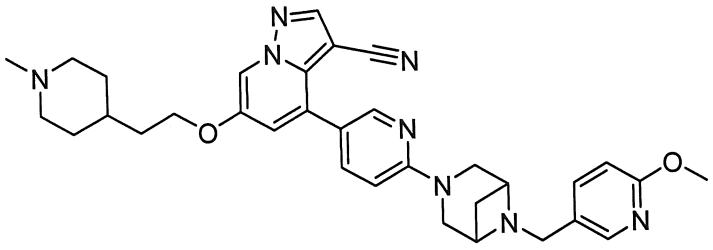
Ví dụ 443



6-((1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(piperidin-4-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Ví dụ 442, Bước 2; 15mg, 0,023mmol) trong DMA (112,8µl) được xử lý lần lượt bằng kali cacbonat (16mg, 0,11mmol) và 1-bromo-2-metoxyetan (4,6µl, 0,045mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH và được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6mg,

hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

Ví dụ 444



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(1-metylpiperidin-4-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

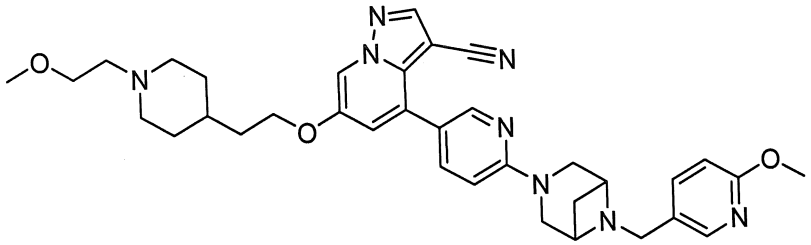
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 47,5mg, 0,105mmol) trong DMA (1047µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (102mg, 0,314mmol) và tert-butyl 4-(2-bromoetyl)piperidin-1-carboxylat (61,2mg, 0,209mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (2ml). Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng nước (10ml) và Et_2O (5ml), sau đó được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (51,5mg, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 665,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(piperidin-4-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperidin-1-carboxylat (Bước 1; 51,5mg, 0,0775mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1,5ml), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61,4mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(1-metylpiperidin-4-

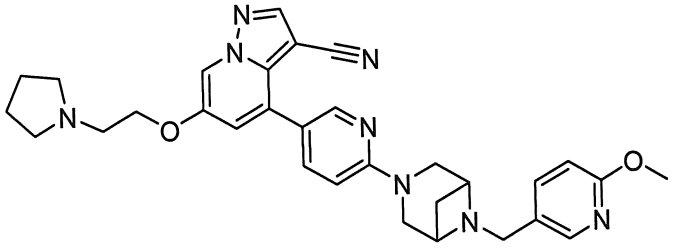
yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(piperidin-4-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Bước 2; 30,7mg, 0,0387mmol) trong DCM (1000µl) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (5,82µl, 0,0775mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (24,6mg, 0,116mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,61mg, hiệu suất 7%). MS (apci) m/z = 579,3 (M+H).

Ví dụ 445



6-(2-(1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(piperidin-4-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Ví dụ 444, Bước 2; 31mg, 0,039mmol) trong DMA (196µl) được xử lý lần lượt bằng kali cacbonat (27mg, 0,20mmol) và 1-bromo-2-metoxyetan (7,4µl, 0,078mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3 và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17,1mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 623,4 (M+H).

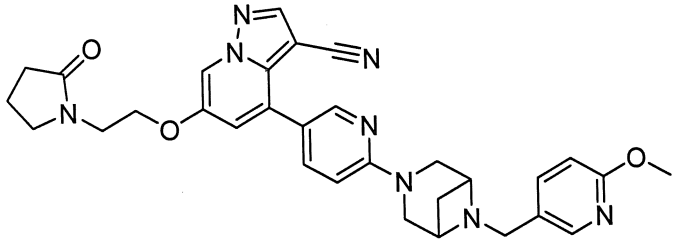
Ví dụ 446



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 28mg, 0,062mmol) trong DMF (309µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (26mg, 0,19mmol) và 1-(2-cloetyl)pyrolidin (9,9mg, 0,074mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong 1ml ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 65%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

Ví dụ 447

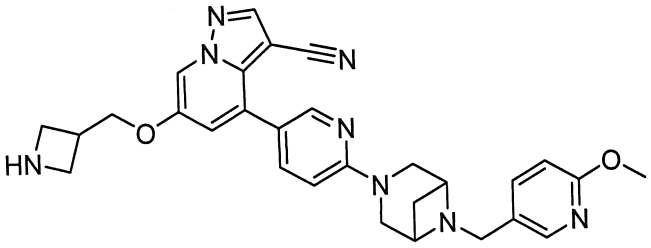


4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P77; 42mg, 0,063mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng 6-metoxy-3-pyridincarboxaldehyt (42,9mg, 0,313mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (133mg, 0,625mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký

pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa Pl-HCO3 và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,80mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Ví dụ 448



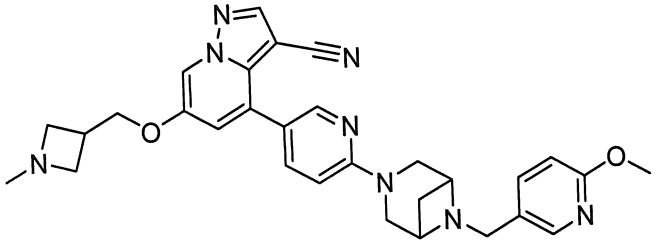
6-(azetidin-3-ylmetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 75,8mg, 0,167mmol) trong DMA (334µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (218mg, 0,669mmol) và este tert-butyl của axit 3-bromometyl-azetidin-1-carboxylic (62,7mg, 0,251mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien –) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (52,4mg, hiệu suất 50%). MS m/z = 623,4 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(azetidin-3-ylmetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (Bước 1; 52,4mg, 0,0841mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong 1 ml của

ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3 và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (43,2mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 523,2 (M+H).

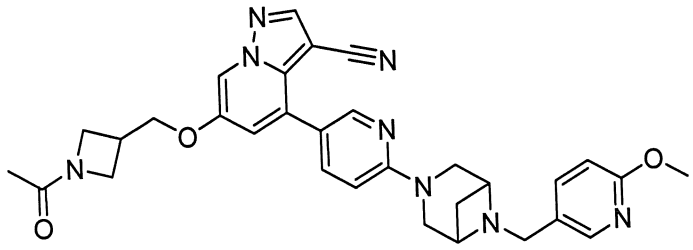
Ví dụ 449



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 6-(azetidin-3-ylmetoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 448, Bước 2; 20mg, 0,038mmol) trong DCM (0,38ml) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (14,4µl, 0,191mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (81,1mg, 0,383mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4,1mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

Ví dụ 450



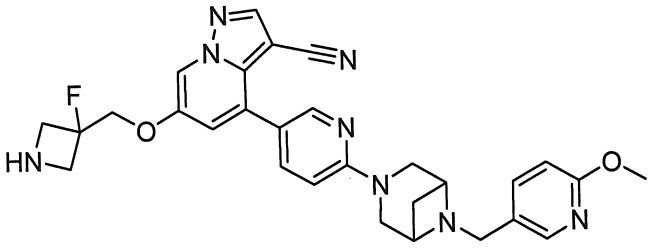
6-((1-axetylazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-

diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 50mg, 0,11mmol) trong DMF (551µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (46mg, 0,33mmol) và este tert-butyl của axit 3-bromometyl-azetidin-1-carboxylic (33mg, 0,13mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 1ml ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3 và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, hiệu suất 59%). MS (apci) m/z = 623,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-((1-axetylazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (41mg, 0,066mmol) được hòa tan trong TFA:DCM theo tỷ lệ 1:1 (2ml) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (0,3ml) và xử lý bằng TEA (18,57µl, 0,1332mmol), sau đó xử lý bằng anhydrit axetic (9,38µl, 0,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DCM (20ml) và được rửa bằng nước muối (3 x 10ml) và làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,4mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

Ví dụ 451

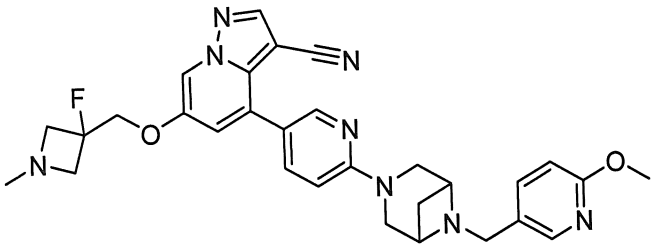


6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 51,5mg, 0,114mmol) trong DMF (0,5ml)) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (148mg, 0,454mmol) và tert-butyl 3-(bromometyl)azetidin-1-carboxylat (45,7mg, 0,170mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (81mg, hiệu suất định lượng). MS m/z = 641,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (Bước 1; 81mg, 0,13mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3 và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

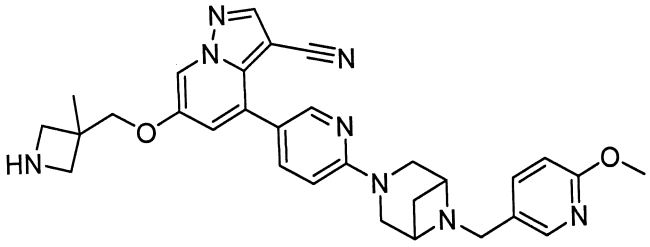
Ví dụ 452



6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-(((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-(((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 451, Bước 2; 13mg, 0,0240mmol) trong () DMA (0,2ml) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (9,03µl, 0,120mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (51mg, 0,240mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn thô được hòa tan trong 1ml ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,4mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

Ví dụ 453



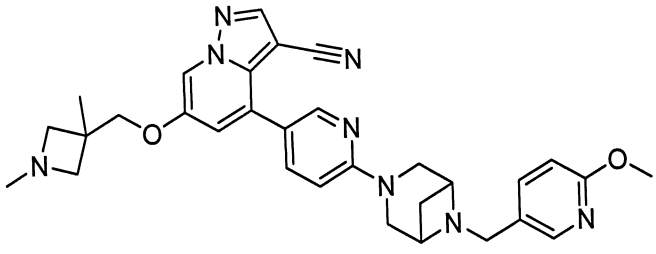
4-(6-(6-(((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-(((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-(((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1] heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 50mg, 0,110mmol)

trong DMA (0,3ml) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (144mg, 0,441mmol) và tert-butyl 3-(bromometyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat (30,8µl, 0,110mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong 1ml ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (38,9mg, hiệu suất 55%). MS m/z = 637,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat (Bước 1; 38,9mg, 0,0611mmol) trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (ml) (hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phần cặn thô được hòa tan trong 1ml ACN/nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% và tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong H_2O với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

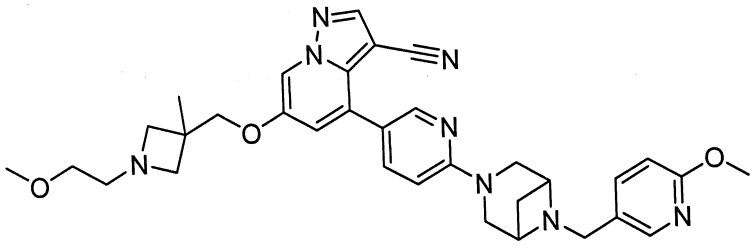
Ví dụ 454



6-((1,3-dimetylazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 453, Bước 2; 16mg, 0,0298mmol) trong DMA 0,1mL () được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (11,2µl, 0,149mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (63,2mg, 0,298mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95%:nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,6mg, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 551,3 (M+H).

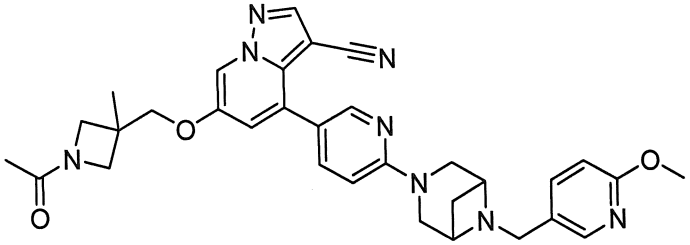
Ví dụ 455



6-((1-(2-metoxyetyl)-3-metylazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Hỗn hợp của 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 453, Bước 2; 17,3mg, 0,03224mmol) trong DMA 0,15mL () được xử lý lần lượt bằng kali cacbonat (22,28mg, 0,1612mmol) và 1-bromo-2-metoxyetan (6,06µl, 0,0645mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95%:nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH, được cho đi qua nhựa P1-HCO3 và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10,26mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 595,3 (M+H).

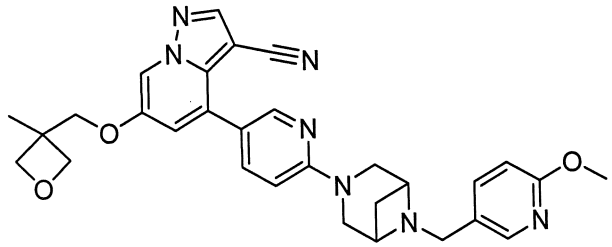
Ví dụ 456



6-((1-axetyl-3-metylazetidin-3-yl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 453, Bước 2; 31,7mg, 0,0591mmol) trong DCM () được xử lý lần lượt bằng TEA (16,47µl, 0,1181mmol) và anhydrit axetic (6,32µl, 0,0886mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (40ml), được rửa bằng nước muối (3 x 20ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan vào DCM (2ml), sau đó được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 579,3 (M+H).

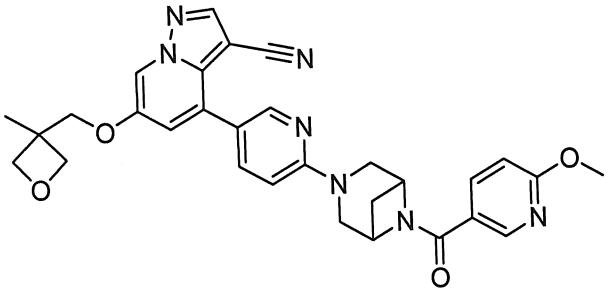
Ví dụ 457



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (6,2mg, hiệu suất 20%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 432, thay thế (2-bromoetyl)dimetylamin bằng 3-(bromometyl)-3-metyloxetan. MS (apci) m/z = 538,3 (M+H).

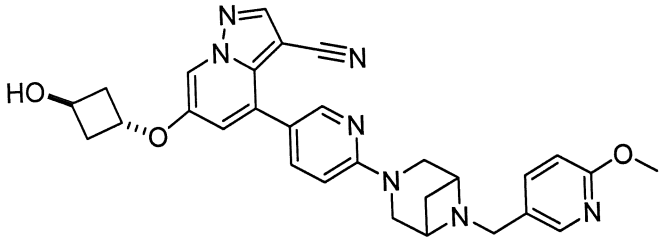
Ví dụ 458



4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P72; 36mg, 0,077mmol) trong DCM (0,2ml) được xử lý lần lượt bằng HATU (35,13mg, 0,09240mmol), 3-(bromometyl)-3-metyloxetan (10,60µl, 0,0924mmol) và DIEA (53,29µl, 0,3080mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường, $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (4 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha silic oxit (sử dụng DCM 0-20%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien), sau đó được nghiền với MTBE để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,13mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

Ví dụ 459

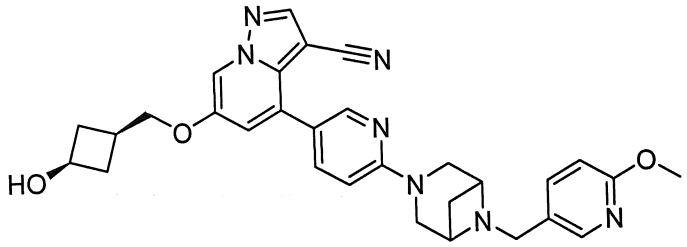


6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P78; 55mg, 0,14mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (22mg, 0,16mmol) và axit axetic băng (1,6µl, 0,027mmol), sau đó được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (43mg, 0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường,

trong bình kín. Hỗn hợp tạo thành được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng este TFA. Este TFA được pha loãng bằng MeOH (1ml) và xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (0,19g, 1,4mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (20ml), và huyền phù tạo thành được lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng axeton 25% trong DCM với NH_4OH 0,05% làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 15%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

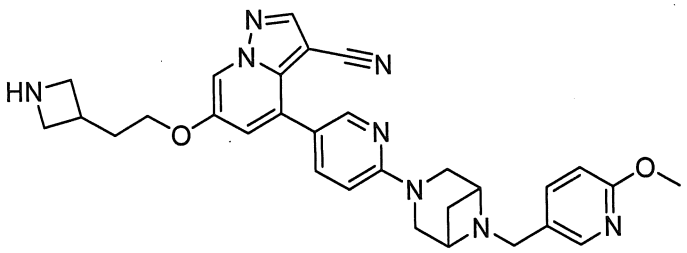
Ví dụ 460



6-(((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 25mg, 0,0551mmol) trong DMA (551µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (53,9mg, 0,165mmol) và (1s,3s)-3-(bromometyl)xyclobutan-1-ol, cis (10,9mg, 0,0662mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (1ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,2mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 538,3 (M+H).

Ví dụ 461



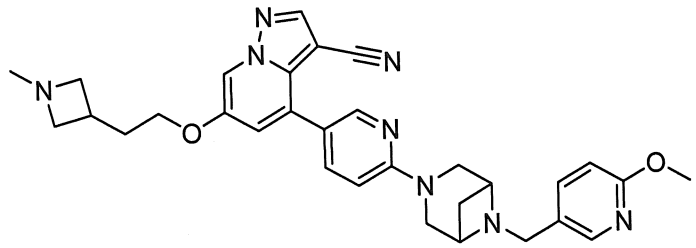
6-(2-(azetidin-3-yl)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 50mg, 0,110mmol) trong DMA (0,55ml) () được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (61mg, 0,44mmol) và tert-butyl 3-(2-iodoetyl)azetidin-1-carboxylat (41mg, 0,13mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Tert-butyl 3-(2-iodoetyl)azetidin-1-carboxylat bổ sung (41mg, 0,13mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, hiệu suất định lượng). MS m/z = 637,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4 6-(2-(azetidin-3-yl)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)azetidin-1-carboxylat (Bước 1; 40,1mg, 0,0630mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml), và được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 5-

95%/MeOH với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (mg, 9mg, hiệu suất 36,2%). MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

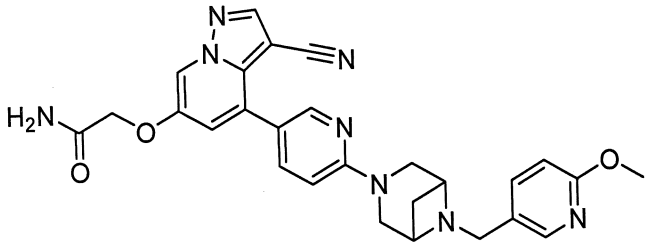
Ví dụ 462



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(1-metylazetidin-3-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 4 6-(2-(azetidin-3-yl)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Ví dụ 461, Bước 2; 34mg, 0,0523mmol) trong DMA (0,26ml) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (7,26µl, 0,261mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (111mg, 0,523mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95%:nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 551,4 (M+H).

Ví dụ 463

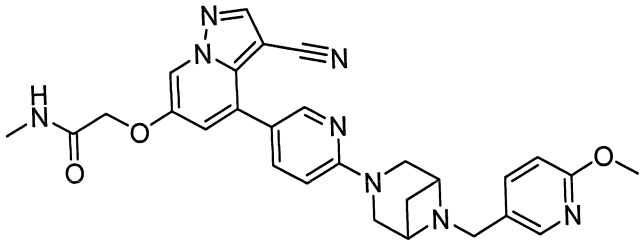


2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)axetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 460, ngoại trừ việc phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 60°C, ACN được thay thế DMA làm dung môi phản ứng, 4 đương lượng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng, 2-bromoaxetamit (1,5 đương lượng) được thay thế

(1s,3s)-3-(bromometyl)xyclobutan-1-ol, cis làm alkyl halogenua và bước tinh chế được bỏ qua. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 96%). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

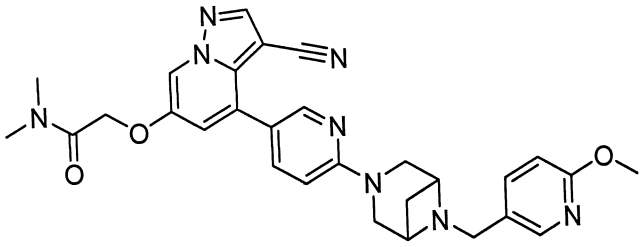
Ví dụ 464



2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-N-metylaxetamit

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 25mg, 0,055mmol) trong DMA (551µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (72mg, 0,22mmol), KI (9,2mg, 0,055mmol) và 2-clo-N-metylaxetamit (8,9mg, 0,083mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95%:nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,5mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

Ví dụ 465

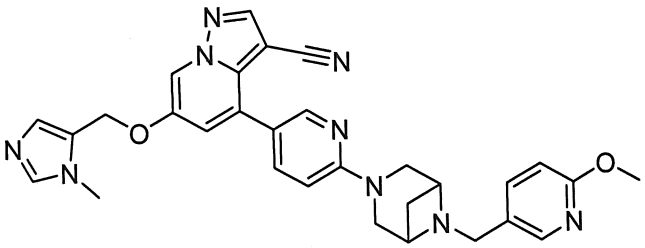


2-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (5,74mg, hiệu suất 16%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 432, thay

thế (2-bromoetyl)dimetylamin bằng cloaxetyldimetylamin. MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

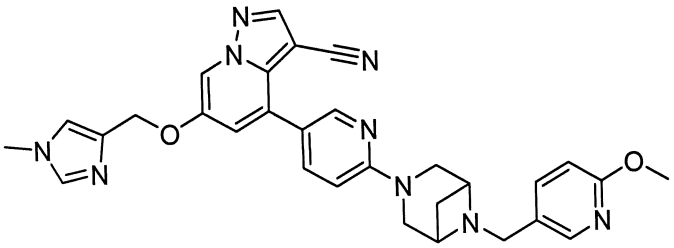
Ví dụ 466



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 30%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 470, ngoại trừ việc 4 đương lượng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng, và 5-(clometyl)-1-metyl-1H-imidazol (1,5 đương lượng) được thay thế N-(2-cloetyl)-imidazol hydroclorua làm alkyl halogenua. MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

Ví dụ 467

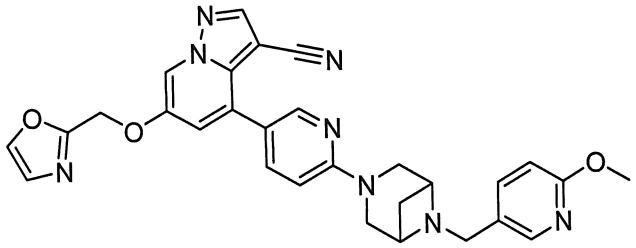


4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 25mg, 0,055mmol) trong DMA (551µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (54mg, 0,17mmol), và 4-(clometyl)-1-metyl-1H-imidazol (11mg, 0,083mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng cột MeOH 0-10% với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien), sau đó sắc ký trên silic oxit lần thứ hai (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục

này (4mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,77 (dd,1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82, (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,66 (d, 1H).

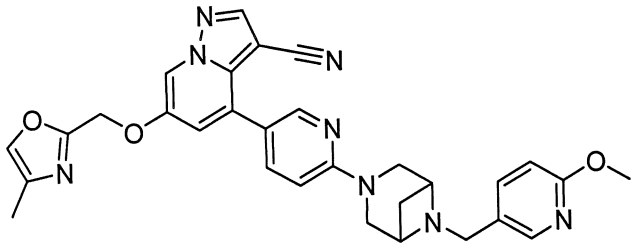
Ví dụ 468



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(oxazol-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 30%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 460, ngoại trừ việc phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ môi trường, DMF được thay thế DMA làm dung môi phản ứng, 4 đương lượng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng, 2-clometyl-oxazol (2,9 đương lượng) được thay thế (1s,3s)-3-(bromometyl)xyclobutan-1-ol, cis làm alkyl halogenua, và dung môi rửa giải gradien được sử dụng trong khi tinh chế là nước 0-50%/ACN với TFA 0,1%. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này. MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

Ví dụ 469

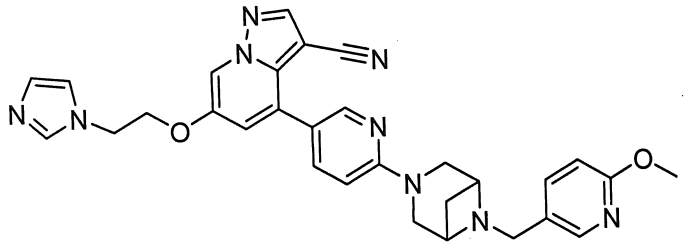


4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((4-metyloxazol-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 30%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 460, ngoại trừ việc phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ môi trường, DMF được thay thế DMA làm dung môi phản ứng, 4 đương lượng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng, 2-(clometyl)-4-

metyloxazol được thay thế (1s,3s)-3-(bromometyl)xyclobutan-1-ol, cis làm alkyl halogenua, và dung môi rửa giải gradien được sử dụng trong khi tinh chế là nước 0-50%/ACN với TFA 0,1%. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này. MS (apci) m/z = 549,3 (M+H)

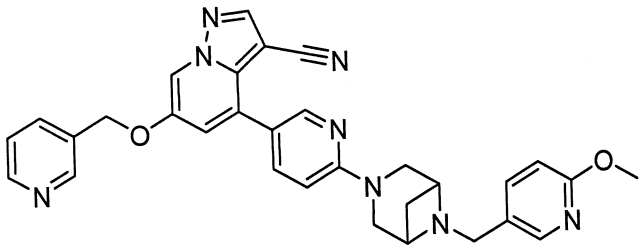
Ví dụ 470



6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 30mg, 0,066mmol) trong DMA (132µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (9,1mg, 0,066mmol) và N-(2-cloetyl)-imidazol hydroclorua (13mg, 0,079mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng MeCN 60:40/nước với TFA 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

Ví dụ 471

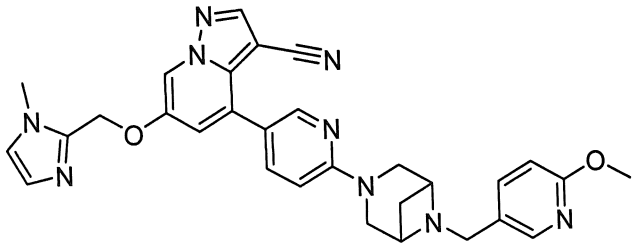


4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-

yl)-6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,8mg, hiệu suất 9%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 446, ngoại trừ việc DMA được sử dụng thay cho DMF, 4 đương lượng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng, và 3-(iodometyl)pyridin hydroiodua (1,5 đương lượng) được thay thế 1-(2-cloetyl)pyrolidin làm alkyl halogenua. MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

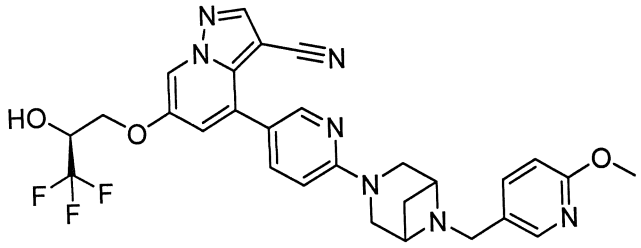
Ví dụ 472



4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,8mg, hiệu suất 9%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 446, ngoại trừ việc DMA được sử dụng thay cho DMF, 4 đương lượng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ được sử dụng, và 2-(clometyl)-1-metyl-1H-imidazol được thay thế 1-(2-cloetyl)pyrolidin làm alkyl halogenua. MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

Ví dụ 473

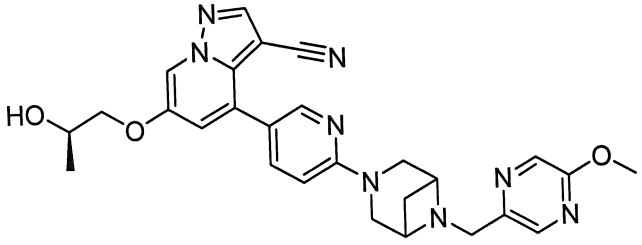


4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 25mg, 0,055mmol) trong DMA (551,3µl) được xử lý lần lượt bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (53,88mg, 0,1654mmol) và (S)-(-)-3,3,3-triflo-1,2-epoxypropan (7,160µl, 0,08269mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. (S)-(-)-3,3,3-

triflo-1,2-epoxypropan bổ sung (2,38µl) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), tiếp đó tinh chế tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), được cho đi qua nhựa P1-HCO3, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

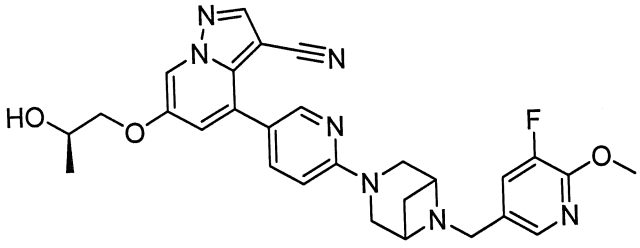
Ví dụ 474



6-((R)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((5-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P80; 25mg, 0,0404mmol) trong DCE (202µl) được xử lý lần lượt bằng 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (11mg, 0,081mmol), sau đó bằng $NaBH(AcO)_3$ (26mg, 0,12mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

Ví dụ 475

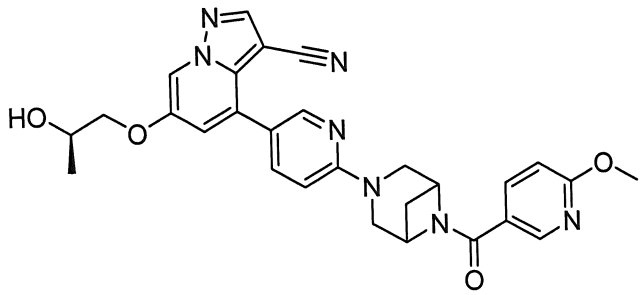


4-(6-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-

yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,36mg, hiệu suất 6%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 474, sau đó tiến hành phương pháp LCMS để xác định phản ứng đã kết thúc và thay thế 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt bằng 5-flo-6-metoxynicotinaldehyt. MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

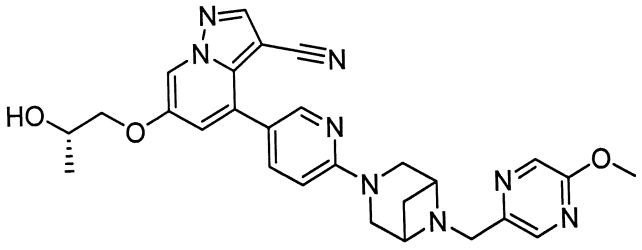
Ví dụ 476



6-((R)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P81; 75mg, 0,19mmol) trong DCM (3842µl) được xử lý lần lượt bằng axit 2-metoxy-5-pyridincarboxylic (35,30mg, 0,2305mmol), HATU (87,65mg, 0,2305mmol), và DIEA (133,8µl, 0,7684mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien của EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (47,92mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

Ví dụ 477

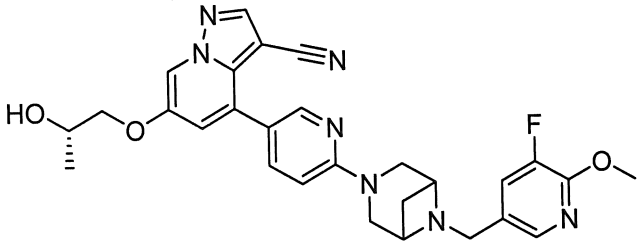


6-((S)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((5-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (7,91mg, hiệu suất 38%) được điều chế và tinh chế bằng

cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 474, sau đó tiến hành phương pháp LCMS để xác định phản ứng đã kết thúc, thay thế 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) bằng 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P83). MS (apci) m/z = 513,2 (M+H).

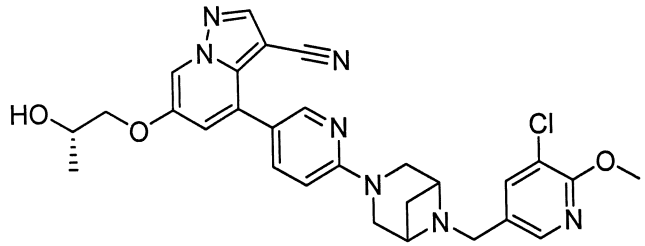
Ví dụ 478



4-(6-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (5,37mg, hiệu suất 25%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 474, sau đó tiến hành phương pháp LCMS để xác định phản ứng đã kết thúc, thay thế 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt bằng 5-flo-6-metoxynicotinaldehyt và thay thế 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) bằng 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P 83). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

Ví dụ 479

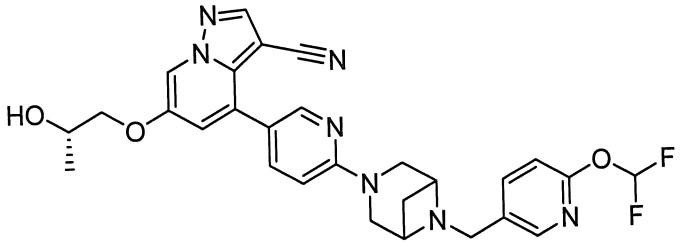


4-(6-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (4,66mg, hiệu suất 26%) được điều chế và tinh chế bằng

cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 474, sau đó tiến hành phương pháp LCMS để xác định phản ứng đã kết thúc, thay thế 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt bằng 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt và thay thế 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) bằng 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P83). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

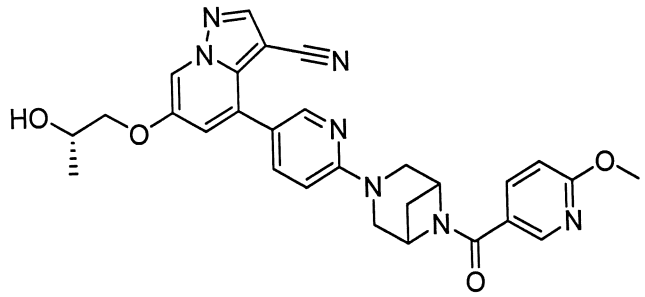
Ví dụ 480



4-(6-(6-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (9,19mg, hiệu suất 52%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 474, sau đó tiến hành phương pháp LCMS để xác định phản ứng đã kết thúc, thay thế 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt bằng 6-(diflometoxy)nicotinaldehyt và thay thế 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((R)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) bằng 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P83). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

Ví dụ 481

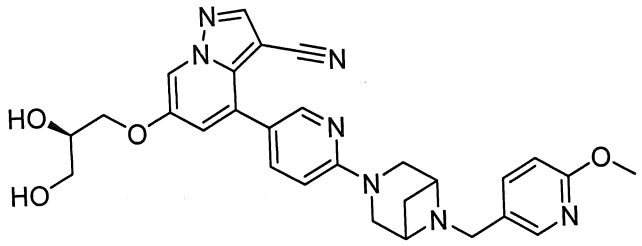


6-((S)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-

diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((S)-2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P83; 20mg, 0,032mmol) trong DCM (646,4µl) được xử lý lần lượt bằng axit 2-metoxy-5-pyridincarboxylic (5,942mg, 0,03880mmol), HATU (14,75mg, 0,03880mmol), và DIEA (22,53µl, 0,1293mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien của DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,85mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

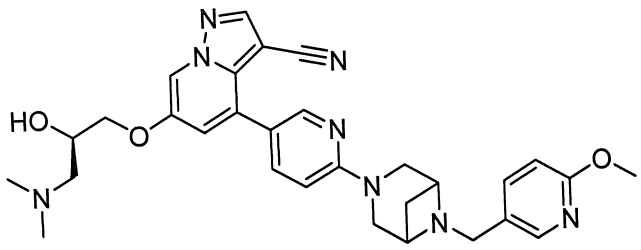
Ví dụ 482



6-((R)-2,3-dihydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (5,74mg, hiệu suất 16%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 460, thay thế (1s,3s)-3-(bromometyl)xyclobutan-1-ol, cis bằng (R)-4-clometyl-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (1,2 đương lượng). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

Ví dụ 483



6-((R)-3-(dimetylamino)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((2R)-3-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-hydroxypropyl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa 6-hydroxy-

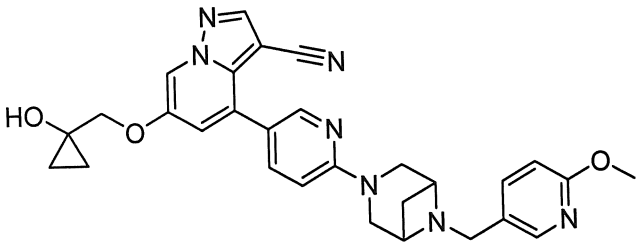
4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P71; 50mg, 0,110mmol) trong DMA (221µl) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (60,9mg, 0,441mmol) và (R)-1-(t-butoxycacbonyl)-2,3-oxiranylamin (22,9µl, 0,132mmol), sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 60°C. (R)-1-(t-butoxycacbonyl)-2,3-oxiranylamin bổ sung (9,54µl) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và sau đó rửa bằng nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19,5mg, hiệu suất 28%). MS m/z = 627,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-((R)-3-amino-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl ((2R)-3-((3-xyano-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-hydroxypropyl)carbamat (Bước 1; 16,2mg, 0,0258mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng theo giả định. MS m/z = 527,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-((R)-3-(dimetylamino)-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 6-((R)-3-amino-2-hydroxypropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat (19,5mg, 0,0258mmol) trong DCM (258µl) được xử lý lần lượt bằng formaldehyt (19,2µl, 0,258mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (27,4mg, 0,129mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và sau đó rửa bằng nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-

ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,2mg, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

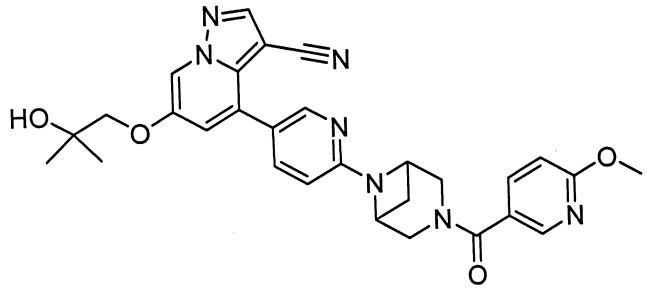
Ví dụ 484



6-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-((1-hydroxyxyclopropyl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P84; 50,7mg, 0,107mmol) và 6-metoxynicotinaldehyt (137,1mg, 1,943mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý lần lượt bằng $NaBH(AcO)_3$ (514,8mg, 2,429mmol) và 3 giọt axit axetic băng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi đưa lần lượt 6-metoxynicotinaldehyt (29,3mg, 0,213mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (45,2mg, 0,213mmol) bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 1-30% -MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,2mg, hiệu suất 24%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Ví dụ 485



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 6-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat. Trong môi trường trơ, ($N_{2(khí)}$), huyền phù được khuấy cơ học chứa este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (49,3g, 249mmol) trong DMSO (200ml) được xử lý bằng 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 58g, 178mmol), và DIEA (93,1ml, 533mmol) được khuấy trong 42 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (2 lít). Hỗn hợp trong nước được khuấy trong 15 phút trước khi heptan (1 lít) được thêm vào. Hỗn hợp hai pha được khuấy mạnh trong 2 giờ. Huyền phù hai pha tạo thành được lọc trong chân không và các chất rắn được rửa lần lượt bằng nước (3 x 200ml) và heptan (3 x 200ml) để thu được hỗn hợp phản ứng chứa 5-20% hợp chất nêu ở đề mục này, tert-butyl 6-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat, cùng với chất đồng phân vị trí, tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Hợp chất trung gian P43, bước 1) (92g, hiệu suất định lượng). Hỗn hợp chất đồng phân vị trí được sử dụng cho Bước 2 mà không cần tách (lưu ý: este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic có thể đồng phân hóa một phần thành chất đồng phân vị trí, este tert-butyl của axit 3,6-diaza-bixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylic, trong các điều kiện phản ứng này) MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa hỗn hợp chất đồng phân vị trí của tert-butyl 6-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat và tert-butyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (Bước 1; 92g, 182mmol) trong DCM (456ml) được xử lý nhỏ giọt, trong khoảng thời gian 15 phút, với TFA (281ml). Hỗn

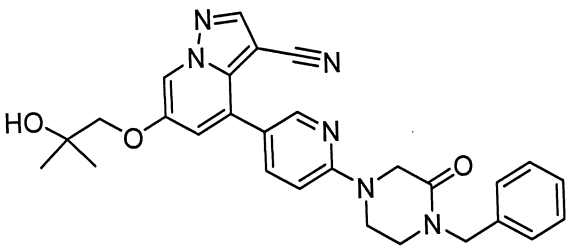
hợp tạo thành được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), dầu tạo thành được pha loãng bằng MeOH (600ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) được xử lý nhỏ giọt trong khoảng thời gian 15 phút với HCl 5M trong propanol (365ml, 1823mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được lọc trong chân không, rửa các chất rắn bằng MeOH (150ml). Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), các chất rắn thô được tạo huyền phù trong MTBE:MeOH theo tỷ lệ 4:1 (500ml), được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý tiếp bằng HCl 5M trong propanol (73ml, 364,6mmol). Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, huyền phù tạo thành được lọc, rửa các chất rắn bằng MTBE:MeOH theo tỷ lệ 4:1 (200ml). Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được hỗn hợp phản ứng chứa 5-20% hợp chất nêu ở đề mục này, 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua cùng với chất đồng phân vị trí của nó, 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43, bước 2) (80,2g, hiệu suất định lượng). Hỗn hợp chất đồng phân vị trí được sử dụng cho Bước 3 mà không cần tách. MS (apci) m/z = 405,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa hỗn hợp chất đồng phân vị trí của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua cùng với chất đồng phân vị trí của nó, 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Bước 2; 2,16g, 4,52mmol) trong DMSO (22,6ml) được xử lý lần lượt bằng axit 6-metoxynicotinic (0,831g, 5,43mmol), DIEA (2,52ml, 14,5mmol) và HATU (2,06g, 5,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, và các chất rắn được thu gom. Các chất rắn này được tái kết tinh ra khỏi EtOAc nóng, làm nguội đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Chất kết tinh được thu gom bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn từ phần nước lọc được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit. Phần

cặn từ quá trình tinh chế sắc ký và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc được kết hợp và được hòa tan trong ACN (12ml) . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 82°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (18ml), và được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không để thu được hỗn hợp sản phẩm (1,63g, hiệu suất 67%) chứa 5-20% hợp chất nêu ở đề mục này, 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril, cùng với chất đồng phân vị trí, 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp chất đồng phân vị trí được tách ra trong Bước 4.

Bước 4: tách 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa hỗn hợp chất đồng phân vị trí của 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril và 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (50mg, 0,0927mmol) trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 với TFA 2% (1,2ml) được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng 25-75% ACN:nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để độc lập thu được muối TFA của 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Muối TFA này được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (10ml) và chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26,4mg, tỷ lệ thu hồi 53%) không chứa chất đồng phân vị trí. MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

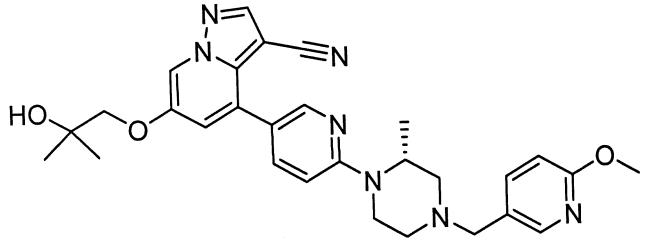
Ví dụ 486



4-(6-(4-benzyl-3-oxopiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình phản ứng dùng trong lò vi sóng, dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 25,0mg, 0,0766mmol) và 1-benzyl-piperazin-2-on (58,2mg, 0,306mmol) trong DMA (2ml) được xử lý bằng TEA (52,0µl, 0,383mmol). Bình phản ứng được bịt kín, và hỗn hợp phản ứng được chiếu bức xạ bằng lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong DCM/iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,3mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Ví dụ 487

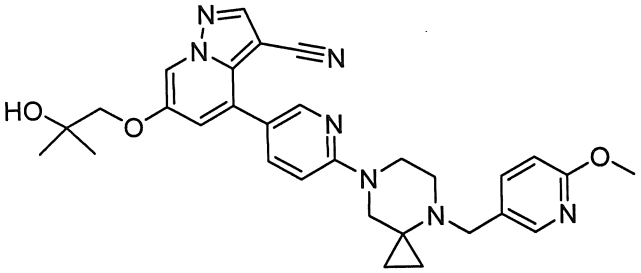


(R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(2-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P85; 13mg, 0,0205mmol) trong DCE (512µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (5,62mg, 0,0410mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (13,0mg, 0,0615mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(1,80mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

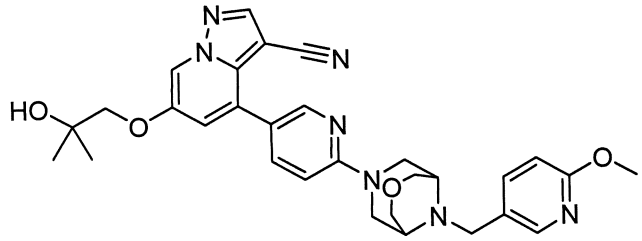
Ví dụ 488



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P86; 20mg, 0,031mmol) trong DCE (155µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (8,5mg, 0,062mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (20mg, 0,093mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,0mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Ví dụ 489

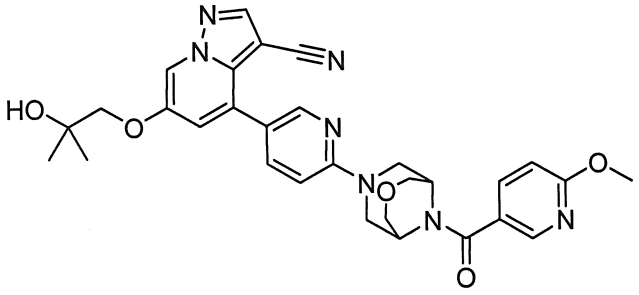


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(9-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P 87; 28mg, 0,042mmol) trong DCM (1ml) được xử lý lần lượt bằng TEA (27µl, 0,19mmol), 6-metoxynicotinaldehyt (8,5mg, 0,062mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (27mg, 0,13mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng

DCM. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 10%/DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,5mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

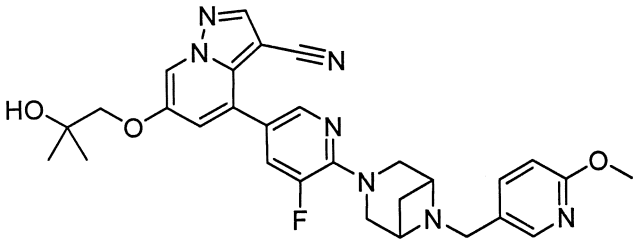
Ví dụ 490



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(9-(6-metoxynicotinoyl)-3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(3-oxa-7,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P87; 28mg, 0,042mmol), axit 6-metoxynicotinic (15mg, 0,097mmol) và HATU (27mg, 0,071mmol) trong DMSO (600µl) được xử lý bằng và TEA (27µl, 0,19mmol). Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (5ml) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc, rửa bằng nước. Các chất rắn được thu gom và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 10%/DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 570,2 (M+H).

Ví dụ 491

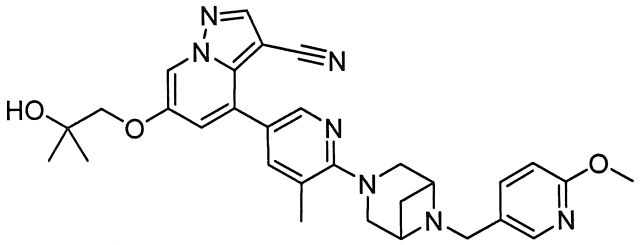


4-(5-flo-6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

(14mg, 0,0215mmol) (Hợp chất trung gian P88; 28mg, 0,064mmol) trong DCE (108µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (5,90mg, 0,0430mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (13,7mg, 0,0646mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,17mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 544,2 (M+H).

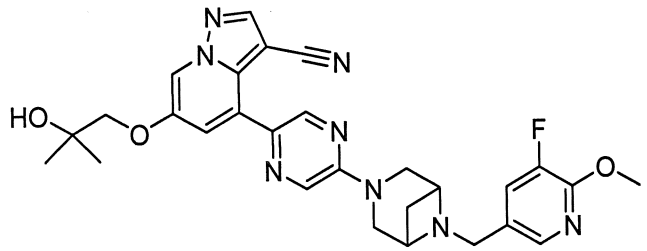
Ví dụ 492



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-metylpyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P89; 10mg, 0,0155mmol) trong DCE (77,3µl) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (4,24mg, 0,0309mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (9,83mg, 0,0464mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,41mg, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

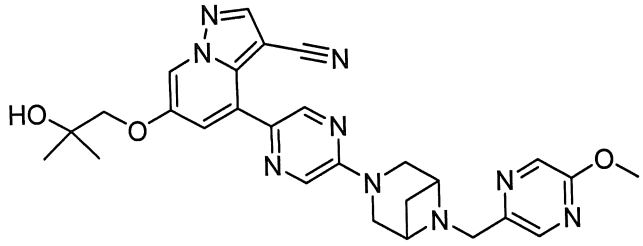
Ví dụ 493



4-(5-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P90; 25mg, 0,0395mmol) trong DCE (197µl) được xử lý lần lượt bằng 5-flo-6-metoxynicotinaldehyt (12,2mg, 0,0789mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (25,1mg, 0,118mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là 0-60% (NH_4OH 2%/MeOH 20%/DCM 78%) trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,17mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

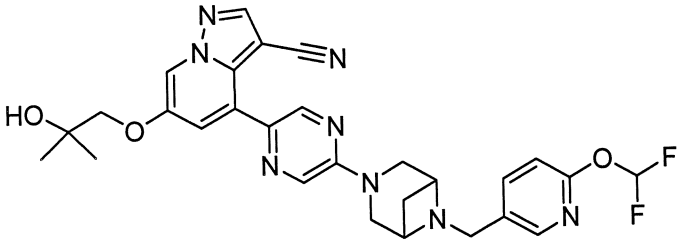
Ví dụ 494



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(5-(6-((5-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,1mg, hiệu suất 10%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 493, thay thế 5-flo-6-metoxynicotinaldehyt bằng 5-metoxypyrazin-2-carboxaldehyt. MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

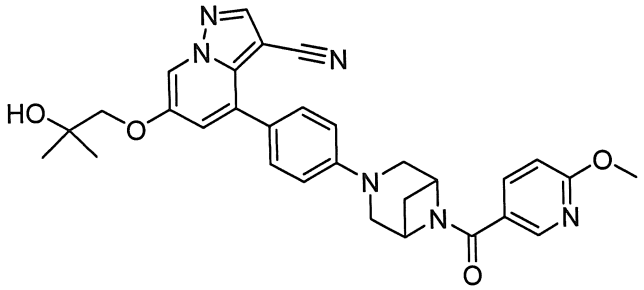
Ví dụ 495



4-(5-(6-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (3,81mg, hiệu suất 17%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 493, thay thế 5-flo-6-metoxynicotinaldehyt bằng 6-(diflometoxy)nicotinaldehyt MS (apci) m/z = 563,2 (M+H).

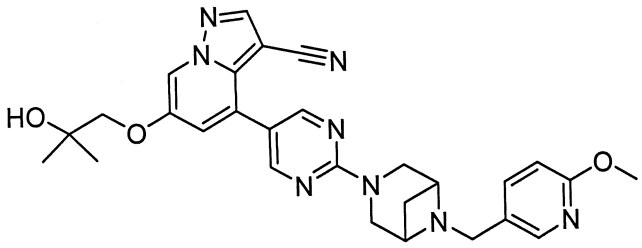
Ví dụ 496



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4-(6-(6-metoxynicotinoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(4-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P49; 20mg, 0,05mmol) trong DCM (600µl) được xử lý lần lượt bằng axit 6-metoxynicotinic (8,350mg, 0,05452mmol), HATU (22,62mg, 0,05948mmol) và DIEA (34,54µl, 0,1983mmol). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (20,48mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

Ví dụ 497

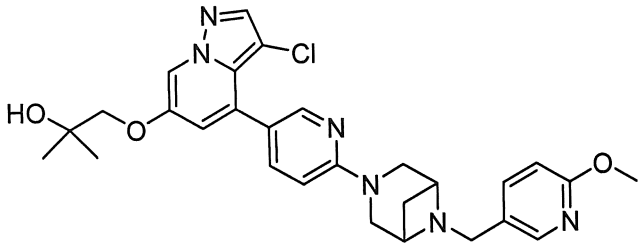


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(2-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(2-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P91; 54mg, 0,11mmol) trong DCM (1ml) được xử lý lần lượt bằng 6-metoxynicotinaldehyt (23mg, 0,17mmol), $NaBH(AcO)_3$ (120mg, 0,56mmol) và DMA (500µl). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 5% trong DCM làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, hiệu suất 48%).

MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

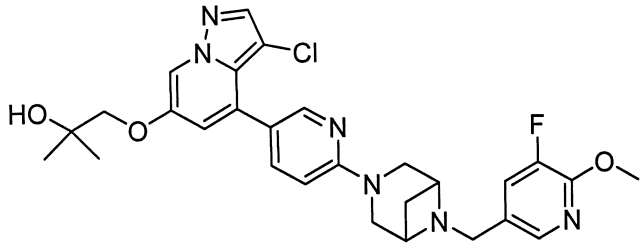
Ví dụ 498



1-((3-clo-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol

Dung dịch chứa 1-((4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P92; 50mg, 0,098mmol) trong DMA (750µl) được xử lý bằng TEA (150µl, 0,098mmol), 6-metoxynicotinaldehyt (40mg, 0,29mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (62,1mg, 0,293mmol). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% (NH_4OH 2%)/DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (49,5mg, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

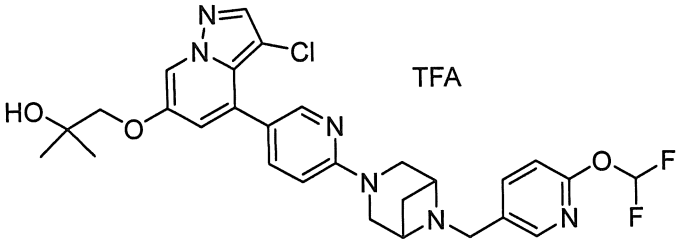
Ví dụ 499



1-((3-clo-4-(6-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, hiệu suất 83%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 498, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng 5-flo-6-metoxynicotinaldehyt. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

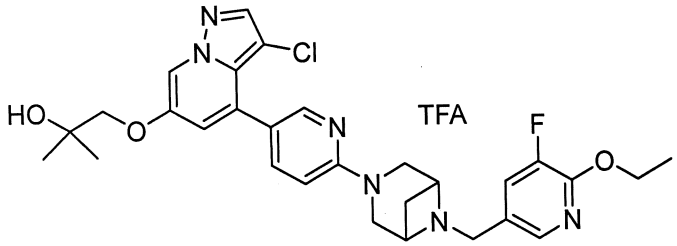
Ví dụ 500



1-((3-clo-4-(6-(6-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với ví dụ 498, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng 6-(diflometoxy)nicotinaldehyt, bằng cách sử dụng lượng dư TEA (6 đương lượng), và kéo dài thời gian phản ứng từ 3 giờ thành qua đêm. Khi sắc ký pha ngược C18 (bằng cách sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra (17,2mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 571,2 (M+H).

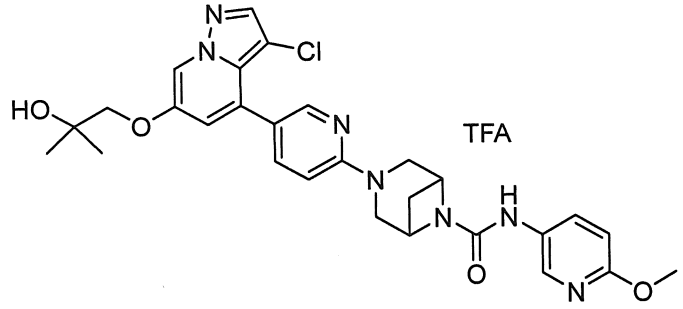
Ví dụ 501



1-((3-clo-4-(6-(6-((6-etoxy-5-flopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 498, thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng 6-etoxy-5-flonicotinaldehyt, bằng cách sử dụng lượng dư TEA (6 đương lượng), và kéo dài thời gian phản ứng từ 3 giờ thành qua đêm. Khi sắc ký pha ngược C18 (bằng cách sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra (13,5mg, hiệu suất 33%) MS (apci) m/z = 567,2 (M+H).

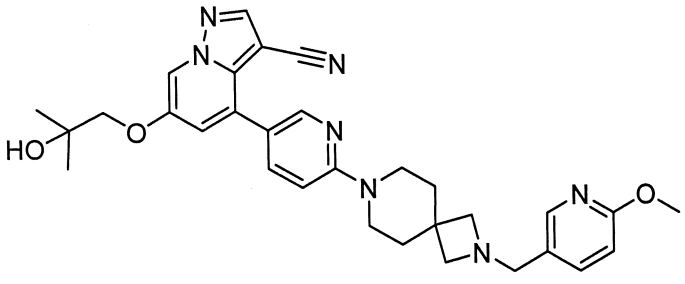
Ví dụ 502



3-(5-(3-clo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa triphosgen (16,6mg, 0,0561mmol) trong DCM (250µl) được xử lý bằng DIEA (64,6µl, 0,374mmol) và 6-metoxypyridin-3-amin (8,70mg, 0,0701mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. 1-((4-(6-(3,6-Diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất trung gian P92; 30mg, 0,0467mmol) được cho vào dung dịch triphosgen lạnh (ở nhiệt độ 0°C). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi tôi bằng nước. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (3 lần) trong PS frit. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,5mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

Ví dụ 503



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

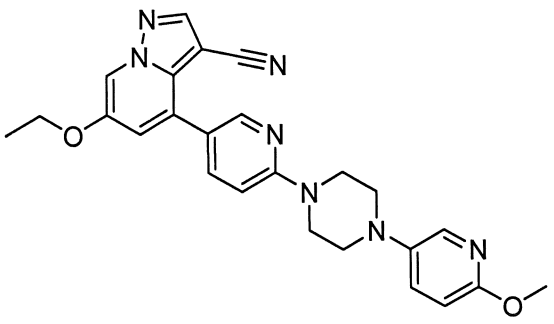
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat. Huyền phù chứa tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat hydroclorua (100mg, 0,381mmol) trong 1,2-

dicloetan (761µl) được cho thêm 6-metoxynicotinaldehyt (104mg, 0,761mmol), sau đó cho thêm natri triaxetoxyhydroborat (242mg, 1,14mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất 76%). LCMS m/z 348,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl 2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-carboxylat (100mg, 0,288mmol) trong DCM (3ml) được cho thêm TFA (3ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo với hiệu suất định lượng theo giả định. LCMS m/z 248,1 (M+H).

Bước 3. Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 2-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan bis(2,2,2-trifloaxetat) (131,1mg, 0,27mmol), 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 40mg, 0,12mmol) và K_2CO_3 (169mg, 1,2mmol) trong DMSO (613µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước (mỗi loại 10ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (10ml), sau đó được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (16mg, hiệu suất 24%). LCMS m/z: 554,2 (M+H).

Ví dụ 504

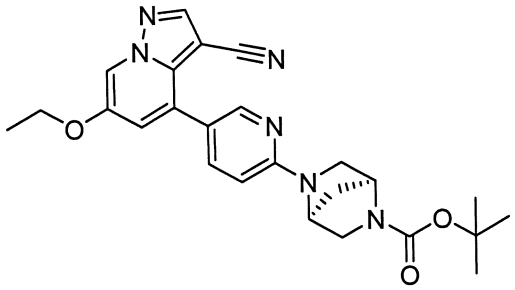


6-etoxy-4-(6-(4-(6-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P94; 50mg, 0,12mmol), 5-bromo-2-metoxypyridin (23,04µl, 0,1780mmol), KOtBu (66,58mg, 0,5934mmol), $Pd_2(dba)_3$•*CHCl₃* (6,142mg, 0,005934mmol) và X-phos (11,31mg, 0,02373mmol) trong toluen (1187µl) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 30 giây. Sau khi bịt kín bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được phân bố giữa nước (10ml) và DCM (10ml). Sau khi tách pha, các chất chiết trong nước được rửa bằng DCM bổ sung (3 x 5ml). Các chất chiết bằng DCM kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan), được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-55% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,8mg, hiệu suất 5%). Lượng đáng kể của hợp chất nêu ở đề mục này bổ sung vẫn ở trong chất chiết trong nước. Các chất chiết trong nước được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-45% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này bổ sung (6mg, hiệu suất 11%). Hợp chất nêu ở đề mục này được tách từ cả hai lần tinh chế sắc ký được kết hợp (9mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Ví dụ 505

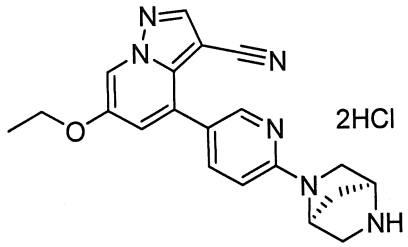


tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat

Huyền phù đặc của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 100mg, 0,354mmol), tert-butyl (1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (84,3mg, 0,425mmol), và DIEA (185µl, 1,06mmol) trong DMSO (886µl) được khuấy trong 23 giờ ở nhiệt độ 90°C. Tert-butyl

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat bổ sung (khoảng 20mg, 0,10mmol) được đưa vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày nữa ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, huyền phù đặc tạo thành được khuấy trong 2 giờ. Huyền phù đặc được lọc trong chân không, rửa các chất rắn lần lượt bằng vài giọt DMSO và MTBE (3 x 1ml). Phần nước lọc được rót từ từ vào nước (7ml), và huyền phù được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù trong nước được lọc trong chân không, và các chất rắn được rửa bằng nước (3 x 5ml) và heptan (3 x 5ml). Các chất rắn tách được từ cả hai lần lọc được kết hợp để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (149,2mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

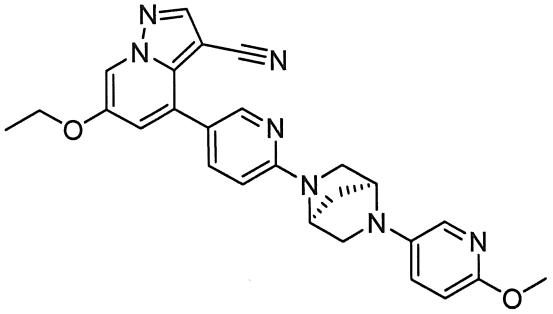
Ví dụ 506



4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Ở nhiệt độ môi trường, huyền phù chứa tert-butyl (1S,4S)-5-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (Ví dụ 505; 88,8mg, 0,193mmol) trong MeOH (386µl) được xử lý bằng HCl đậm đặc (12M) (321µl, 3,86mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi pha loãng bằng MeOH bổ sung (1ml). Hỗn hợp này được cô trong chân không, và phần cặn được tạo huyền phù trong MTBE (2ml) và MeOH (0,5ml). Huyền phù đặc tạo thành được xoay tròn và siêu âm nhanh và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa bằng MTBE và EtOAc và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (64,2mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 361,2 (M+H).

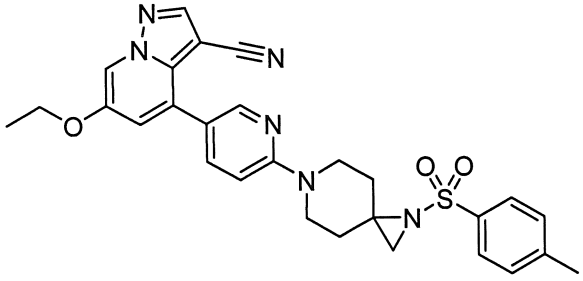
Ví dụ 507



6-etoxy-4-(6-((1S,4S)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 506; 25mg, 0,058mmol), 5-bromo-2-metoxypyridin (11,20µl, 0,08654mmol), KOtBu (22,66mg, 0,2019mmol), $Pd_2(dba)_3$•*$CHCl_3$* (2,986mg, 0,002885mmol) và X-phos (5,501mg, 0,01154mmol) trong toluen (576,9µl) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 30 giây. Sau khi bịt kín bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-65% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (12,5mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

Ví dụ 508

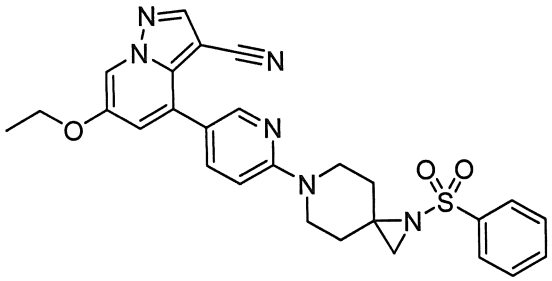


6-etoxy-4-(6-(1-tosyl-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P93; 78,5mg, 0,200mmol), TsCl (114mg, 0,600mmol), DMAP (4,89mg, 0,0400mmol) và TEA (139µl, 1,00mmol) trong DCM (3ml) được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. TsCl bổ sung (38mg, 0,20mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên

silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

Ví dụ 509

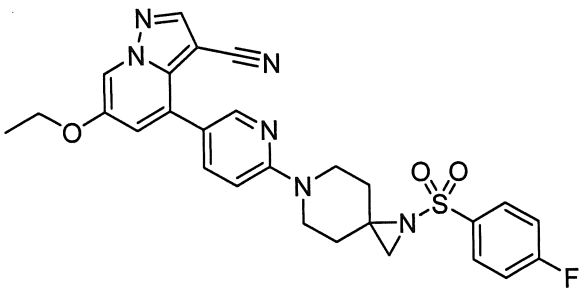
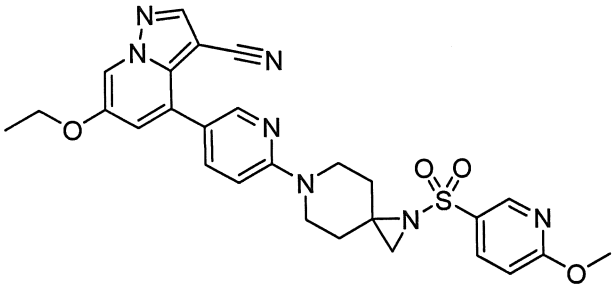
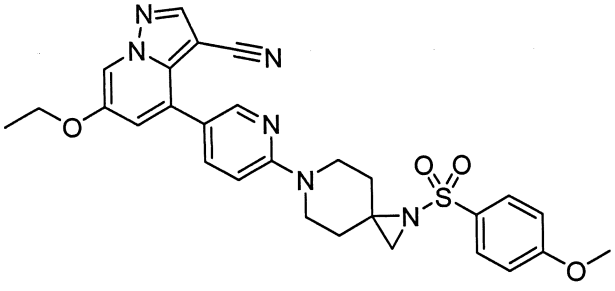


6-etoxy-4-(6-(1-(phenylsulfonyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

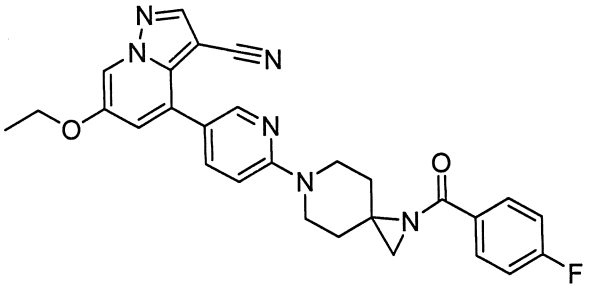
Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P93; 40mg, 0,10mmol) và TEA (57µl, 0,41mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng benzenesulfonyl clorua (32,52µl, 0,2548mmol) và DMAP (1,245mg, 0,01019mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-70% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **FF** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong quá trình tổng hợp 6-etoxy-4-(6-(1-(phenylsulfonyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 509), thay thế benzenesulfonyl clorua bằng sulfonyl clorua thích hợp. DMAP được bỏ qua trong quá trình điều chế của Ví dụ 510. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng FF

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS apci (m/z)
510		6-etoxy-4-(6-(1-((4-flophenyl)sulfonyl)-1,6-diazaspiro [2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	533,1 (M+H)
511		6-etoxy-4-(6-(1-((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octa n-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	546,1 (M+H)
512		6-etoxy-4-(6-(1-((4-metoxyphenyl)sulfonyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octa n-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	545,2 (M+H)

Ví dụ 513

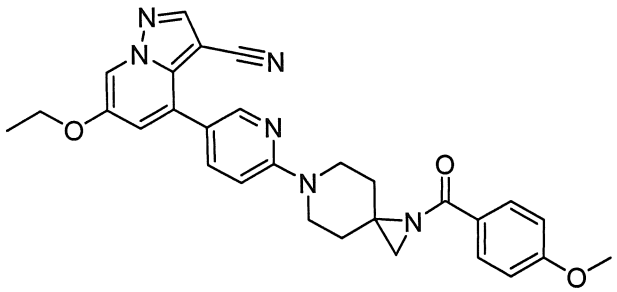


6-etoxy-4-(6-(1-(4-flobenzoyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P93; 40mg, 0,10mmol) và TEA (56,82µl, 0,4077mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng 4-

flobenzoyl clorua (14,67µl, 0,1223mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được xử lý bằng MsCl (9,466µl, 0,1223mmol), được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được xử lý bằng DBU (2 giọt). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường và sau đó khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 40°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 497,1 (M+H).

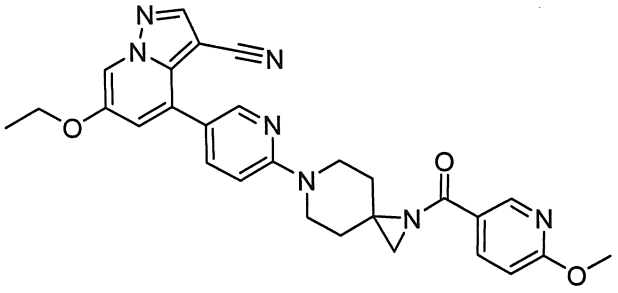
Ví dụ 514



6-etoxy-4-(6-(1-(4-metoxybenzoyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P93; 40mg, 0,10mmol) và TEA (56,8µl, 0,408mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng 4-metoxybenzoyl clorua (16,6µl, 0,122mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được xử lý bằng MsCl (9,47µl, 0,122mmol), khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được xử lý bằng DBU (2 giọt). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường và sau đó khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 40°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

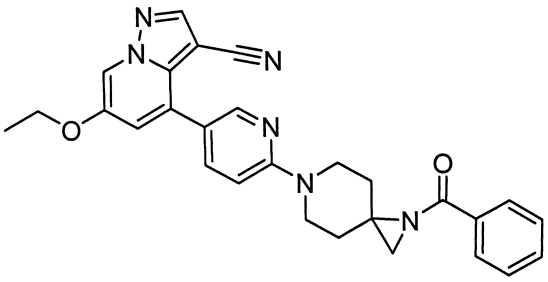
Ví dụ 515



6-etoxy-4-(6-(1-(6-metoxynicotinoyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P93; 40mg, 0,10mmol) và TEA (56,8µl, 0,408mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng dung dịch chứa 6-metoxynicotinoyl clorua hydroclorua (Hợp chất trung gian R22; 21,0mg, 0,122mmol) trong DCM (0,5ml) và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được xử lý bằng MsCl (9,46µl, 0,122mmol), khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được xử lý bằng DBU (61,6µl, 0,408mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 40°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan với TEA 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 23%). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

Ví dụ 516



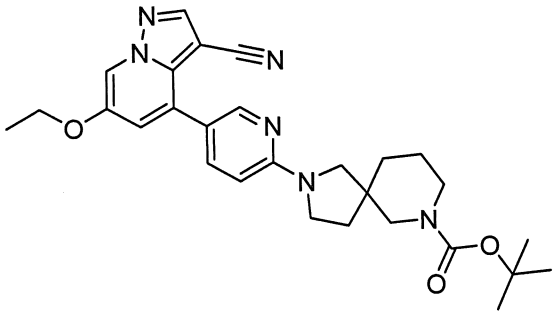
4-(6-(1-benzoyl-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất (4-benzamido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metyl metansulfonat. Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P93; 40mg, 0,10mmol) và TEA (56,8µl,

0,408mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng benzoyl clorua (14,2µl, 0,122mmol), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được xử lý bằng MsCl (9,47µl, 0,122mmol) và được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 479,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(1-benzoyl-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa (4-benzamido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metyl metansulfonat (Bước 1; 28mg, 0,049mmol) trong THF (1ml) được xử lý bằng DBU (15µl, 0,097mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 479,1 (M+H).

Ví dụ 517

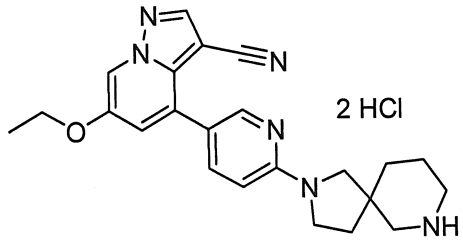


tert-butyl 2-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat

Huyền phù đặc của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 108mg, 0,383mmol), tert-butyl 2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (110mg, 0,459mmol) và DIEA (200µl, 1,15mmol) trong DMSO (957µl) được khuấy trong 23 giờ ở nhiệt độ 90°C. Tert-butyl 2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat bổ sung (khoảng 20mg, 0,083mmol) được đưa vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 ngày nữa ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước (8ml). Huyền phù tạo thành được

khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi lọc trong chân không. Các chất rắn tách được được rửa bằng nước (3 x 5ml), sau đó được hòa tan trong MTBE (25ml). Dung dịch MTBE được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-55% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 503,25 (M+H).

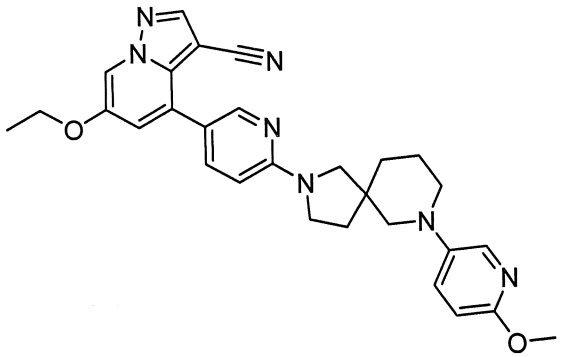
Ví dụ 518



4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (Ví dụ 517; 54mg, 0,11mmol) trong DCM (1,1ml) được xử lý bằng HCl 5-6N trong iPrOH (430µl, 2,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi pha loãng bằng MTBE (2ml). Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, và các chất rắn được thu gom để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, hiệu suất 87%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Ví dụ 519

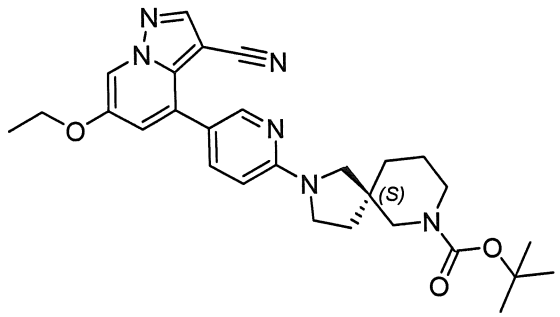


6-etoxy-4-(6-(7-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 518; 25mg, 0,053mmol), 5-bromo-2-

metoxypyridin (10,21µl, 0,07888mmol), KOtBu (29,50mg, 0,2629mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (2,722mg, 0,002629mmol) và X-phos (5,014mg, 0,01052mmol) trong toluen (525,9µl) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 30 giây. Sau khi bịt kín bình phản ứng trong môi trường $N_{2(khí)}$, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 26 giờ ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-50% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

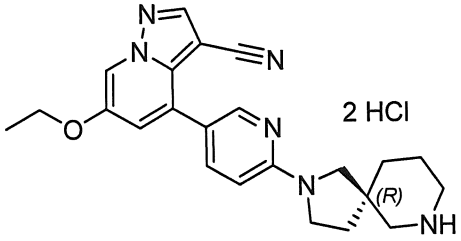
Ví dụ 520



tert-butyl (S)-2-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat

Huyền phù đặc của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 108mg, 0,383mmol), tert-butyl (S)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (được mua từ WuXi AppTec, 110mg, 0,459mmol) và DIEA (200µl, 1,15mmol) trong DMSO (957µl) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 90°C. Tert-butyl (S)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat bổ sung (18mg, 0,075mmol) được đưa vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 24 giờ nữa ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước (8ml). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn tách được được rửa bằng nước (3 x 5ml) và làm khô trong môi trường có độ chân không cao qua đêm để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (166mg, hiệu suất 84%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Ví dụ 521

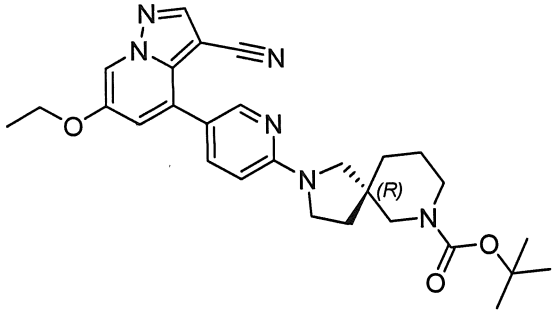


(R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Phương pháp A. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-2-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (Ví dụ 520; 150mg, 0,298mmol) trong HCl 5-6N trong iPrOH (1,19ml, 5,97mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi pha loãng bằng EtOH (1ml). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 15 phút và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn tách được được rửa lần lượt bằng EtOH (3 x 200µl) và Et_2O (3 x 1ml) và sa lắng về một phía. Phần nước lọc được pha loãng bằng MeOH, và cô trong chân không. Phần cặn dạng rắn được kết hợp với các chất rắn từ quá trình lọc và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao qua đêm để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (141mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Phương pháp B. 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua raxemic (Ví dụ 518; 10mg, 0,021mmol) được phân bố giữa $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và $CHCl_3$. Khi tách pha, các chất chiết hữu cơ được hòa tan trong hỗn hợp dung môi của MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1), sau đó được sắc ký HPLC không đối xứng trên SFC (ChiralTech IA; Dung môi A 5-70% trong Dung môi B; Dung môi A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Dung môi B = CO_2). Các phân đoạn chứa đỉnh 1 của quá trình tách không đối xứng này được tách, kết hợp, và cô trong chân không để thu được (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (3,5mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H). Tính không đối xứng gương được phân định bằng cách so sánh phổ HPLC không đối xứng của chất được thu gom từ Đỉnh 1 với (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua được điều chế theo Phương pháp A đối với quá trình điều chế hợp chất (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (3,5mg, hiệu suất 83%).

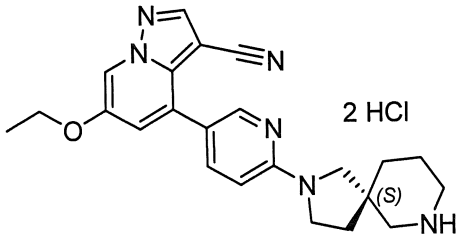
Ví dụ 522



tert-butyl (R)-2-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat

Huyền phù đặc của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P6; 108mg, 0,383mmol), tert-butyl (R)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (được mua từ WuXi AppTec, 110mg, 0,459mmol) và DIEA (200µl, 1,15mmol) trong DMSO (957µl) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 90°C. Tert-butyl (R)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat bổ sung (18mg, 0,075mmol) được đưa vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 24 giờ nữa ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước (8ml). Huyền phù tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi lọc trong chân không. Các chất rắn tách được được rửa bằng nước (3 x 5ml), và sau đó được làm khô trong môi trường có độ chân không cao qua đêm để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (180mg, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Ví dụ 523



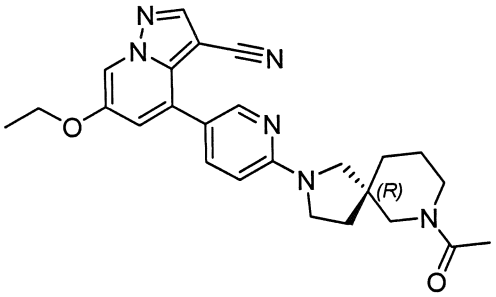
(S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Phương pháp A. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-2-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-carboxylat (Ví dụ 522; 160mg, 0,318mmol) trong HCl 5-6N trong iPrOH (1,27ml, 6,37mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi pha loãng bằng EtOH (1ml). Huyền phù

tạo thành được khuấy trong 15 phút và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn tách được được rửa lần lượt bằng EtOH (3 x 200µl) và Et_2O (3 x 1ml) và sa lắng về một phía. Phần nước lọc được pha loãng bằng MeOH, và cô trong chân không. Cặn dạng rắn được kết hợp với các chất rắn từ quá trình lọc, và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao qua đêm để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (141mg, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

Phương pháp B. 4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua raxemic (Ví dụ 518; 10mg, 0,021mmol) được phân bố giữa $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa và $CHCl_3$. Khi tách pha, các chất chiết hữu cơ được hòa tan trong hỗn hợp dung môi của MeOH:IPA:DIEA (80:20:0,1) sau đó được sắc ký HPLC không đối xứng trên SFC (ChiralTech IA; Dung môi A 5 - 70% trong Dung môi B; Dung môi A = MeOH:IPA:DIEA / 80:20:0,1; Dung môi B = CO_2). Các phân đoạn chứa Đỉnh 2 của sự tách không đối xứng này độc lập được tách, kết hợp, và cô trong chân không để thu được (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (4mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H). Tính không đối xứng gương được phân định bằng cách so sánh HPLC không đối xứng của chất được điều chế theo Phương pháp A đối với quá trình điều chế hợp chất (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Ví dụ 524

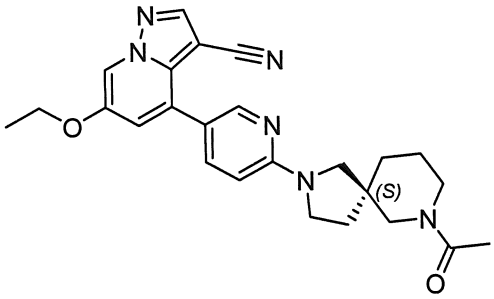


(R)-4-(6-(7-axetyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 523; 5,7mg, 0,012mmol) và axetyl clorua (1,3µl, 0,018mmol) trong DCM (60µl) được xử lý bằng DIEA (6,3µl, 0,036mmol), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn

hợp này được pha loãng bằng DCM (1ml), sau đó được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (1ml) và nước (1ml), được lọc qua PS frit và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,5mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

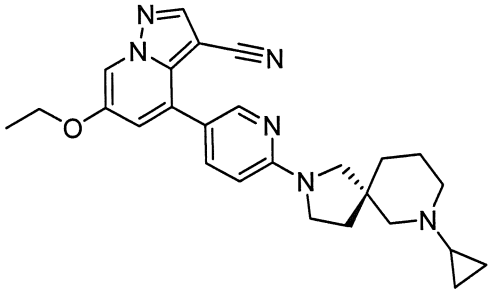
Ví dụ 525



(S)-4-(6-(7-axetyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 521; 5,3mg, 0,011mmol) và axetyl clorua (1,2µl, 0,017mmol) trong DCM (56µl) được xử lý bằng DIEA (5,8µl, 0,033mmol), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (1ml), sau đó được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (1ml) và nước (1ml), được lọc qua PS frit và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,6mg, hiệu suất 32%). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Ví dụ 526

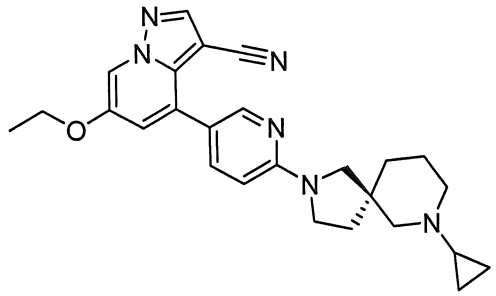


(S)-4-(6-(7-xyclopropyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 523; 25mg, 0,0526mmol), (1-etoxycyclopropoxy)trimetylsilan (52,9µl, 0,263mmol), rây phân tử

4Å dạng khô, và axit axetic (63,2µl, 1,05mmol) trong MeOH (526µl) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi đưa $NaBH_3CN$ (19,8mg, 0,316mmol) vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 27 giờ ở nhiệt độ 50°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (ACN 5-50% trong nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,7mg, hiệu suất 42%). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

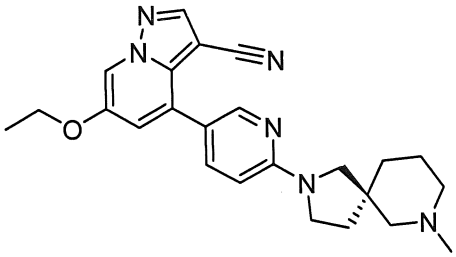
Ví dụ 527



(R)-4-(6-(7-xyclopropyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 521; 10mg, 0,025mmol) trong DCM (1ml) được xử lý lần lượt bằng (1-etoxycyclopropoxy)trimetylsilan (20µl, 0,099mmol), và $NaBH_3CN$ (3,1mg, 0,050mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được xử lý lần lượt bằng axit axetic (14µl, 0,25mmol) và $Me_4N(AcO)_3BH$ (13mg, 0,050mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày trước khi đưa lần lượt (1-etoxycyclopropoxy)trimetylsilan (20µl, 0,099mmol) và $NaBH_3CN$ (3,1mg, 0,050mmol) bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày nữa, trước khi các rây phân tử dạng khô (20mg) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 24 giờ cuối cùng ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng DCM (2 x 2ml). Phần nước lọc bằng DCM được rửa bằng $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 1N (1ml) trong PS frit, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 0-60%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3mg, hiệu suất 12%). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

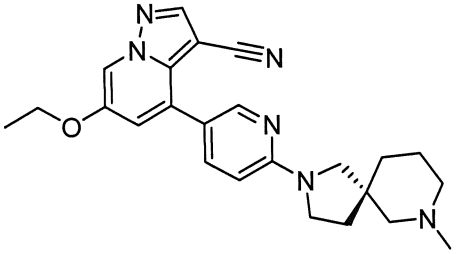
Ví dụ 528



(R)-6-etoxy-4-(6-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 521; 20mg, 0,042mmol) và formaldehyt (37% trọng lượng trong nước; 31,52µl, 0,4207mmol) trong DCM (210,3µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (178,3mg, 0,8414mmol), sau đó được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (1ml) và $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 2M (1ml). Khi tách pha, các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-40% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,6mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

Ví dụ 529

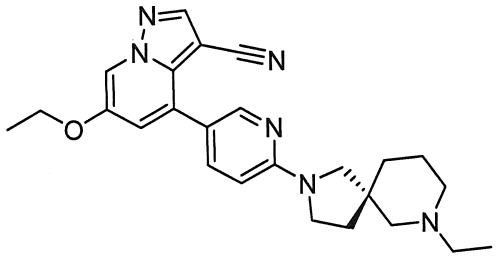


(S)-6-etoxy-4-(6-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của ((S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 523; 15mg, 0,032mmol) và formaldehyt (37% trọng lượng trong nước; 23,7µl, 0,316mmol) trong DCM (158µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (134mg, 0,631mmol), sau đó được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (1ml) và $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 2M (1ml). Khi tách pha, pha nước được chiết ngược bằng EtOAc bổ sung (1ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, và cô trong chân

không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 417,25 (M+H).

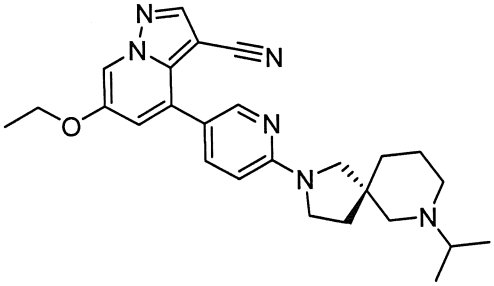
Ví dụ 530



(S)-6-etoxy-4-(6-(7-etyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của ((S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 523; 15mg, 0,032mmol) và axetaldehyt (7,5mg, 0,063mmol) trong DCM (158µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (40mg, 0,19mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (1ml) và $NaOH_{(dung\ dịch)}$ 2M (1ml). Khi tách pha, pha nước được chiết ngược bằng EtOAc bổ sung (1ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-60% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,5mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

Ví dụ 531

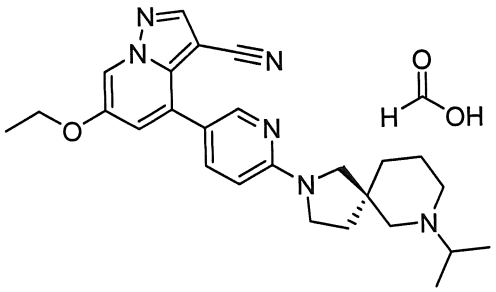


(S)-6-etoxy-4-(6-(7-isopropyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (S)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 523; 15mg, 0,032mmol) và 2-iodopropan (5,90mg, 0,0347mmol) trong DCM (158µl) được xử lý

bằng DIEA (5,50µl, 0,0316mmol), sau đó bình phản ứng được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 50°C. 2-iodopropan bổ sung (một giọt) và DIEA (một giọt) được đưa vào, bình được bịt kín lại, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,3mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 445,3 (M+H).

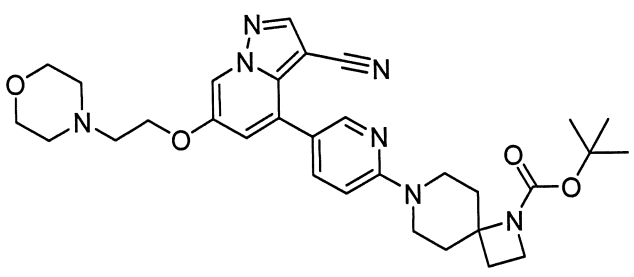
Ví dụ 532



(R)-6-etoxy-4-(6-(7-isopropyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril format

Hỗn hợp của (R)-4-(6-(2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 521; 15mg, 0,032mmol) và 2-iodopropan (5,9mg, 0,035mmol) trong DCM (158µl) được xử lý bằng DIEA (16µl, 0,035mmol), sau đó bình phản ứng được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. 2-iodopropan (một giọt) và DIEA (một giọt) bổ sung được đưa vào, bình được bịt kín lại, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-40% trong nước với axit formic 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,7mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 445,3 (M+H).

Ví dụ 533

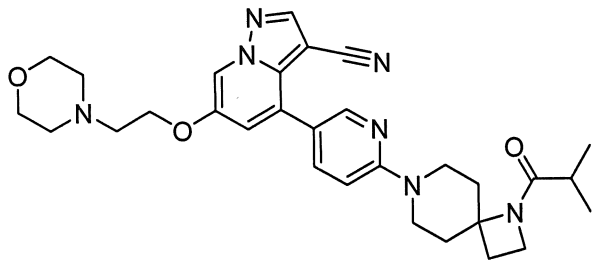


tert-butyl 7-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-

yl)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-1-carboxylat

Huyền phù chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P95; 400mg, 1,09mmol) trong DMSO (2,5ml) được xử lý bằng DIEA (570,5µl, 3,266mmol) và tert-butyl 1,7-diazaspiro[3,5]nonan-1-carboxylat (345,0mg, 1,524mmol), và sau đó được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng nước (10ml), được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được lọc. Các chất rắn tách được được rửa bằng nước, và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao qua đêm để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (650,6mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 574,3 (M+H).

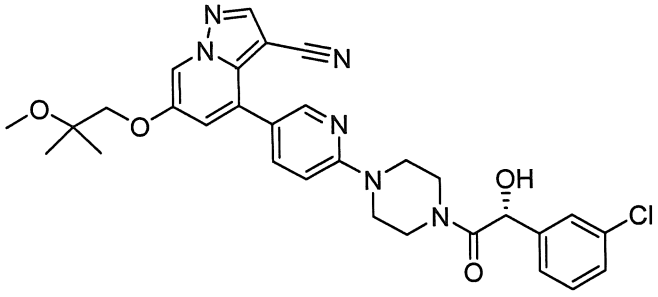
Ví dụ 534



4-(6-(1-isobutyryl-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P96; 25mg, 0,046mmol) trong DMA (500µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (23,9µl, 0,137mmol), axit isobutyric (6,36µl, 0,0686mmol) và HATU (26,1mg, 0,0686mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng nước để hòa tan chất kết tủa, và dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,4mg, hiệu suất 42%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

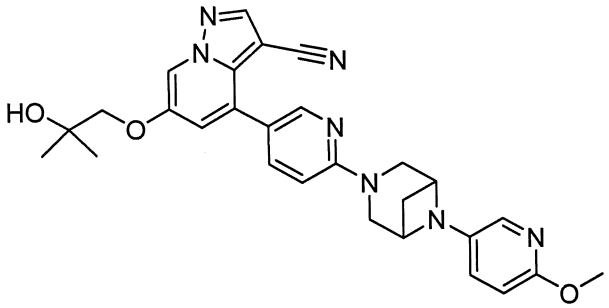
Ví dụ 535



(R)-4-(6-(4-(2-(3-clophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Ví dụ 246; 25mg, 0, 052mmol) và axit (R)-2-(3-clophenyl)-2-hydroxyaxetic (10mg, 0,052mmol) trong DCM (520µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (55µl, 0,313mmol) và HATU (22mg, 0,057mmol), sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng DCM (3 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng axeton 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 42%). MS (apci) m/z = 575,2 (M+H).

Ví dụ 536

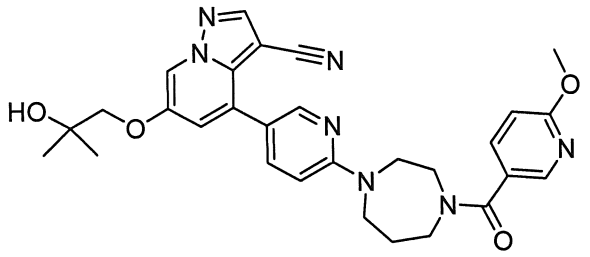


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P43; 100mg, 0,210mmol), 5-bromo-2-metoxypyridin (40,66µl, 0,3142mmol), KOtBu (117,5mg, 1,047mmol), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (10,84mg, 0,01047mmol) và X-phos (19,97mg, 0,04189mmol) trong toluen (1047µl) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 30 giây. Sau khi bịt kín bình này trong môi trường $N_{2(khí)}$, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng

được phân bố giữa DCM (10ml) và nước (10ml). Sau khi tách pha, các chất chiết trong nước được rửa bằng DCM bổ sung (3 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Cặn thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-55% trong nước, và tinh chế thêm bằng cách sử dụng ACN 5-45% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 4%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

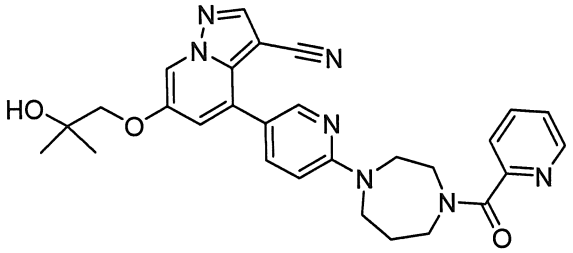
Ví dụ 537



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(6-metoxynicotinoyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P98; 50mg, 0, 0788mmol), DIEA (68,6µl, 0,394mmol), HATU (89,9mg, 0,236mmol) và axit 6-metoxynicotinic (36,2mg, 0,236mmol) trong DMF (500µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng DIEA bổ sung (50µl, 0,287mmol), axit 6-metoxynicotinic (30mg, 0,196mmol), và HATU (50mg, 0,131mmol), và được khuấy trong 5 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng nước $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, các chất chiết trong nước được rửa bằng DCM bổ sung (3 lần). Sau đó, các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% [NH_4OH 1%]/ EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (42,7mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

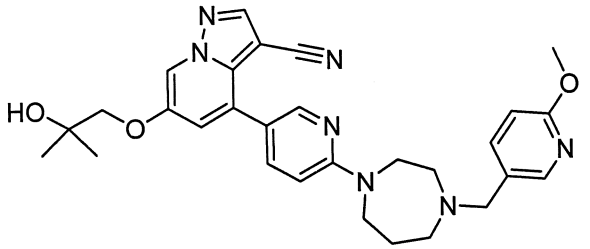
Ví dụ 538



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-picolinoyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (37,5mg, hiệu suất 93%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất (6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(6-metoxynicotinoyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 537), thay thế axit 6-metoxynicotinic bằng axit picolinic. MS (apci) m/z = 512,25 (M+H).

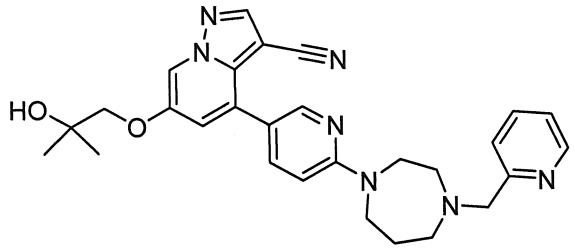
Ví dụ 539



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P98; 50mg, 0, 0788mmol), TEA (54,9µl, 0,394mmol), $NaBH(AcO)_3$ (50,1mg, 0,236mmol) và 6-metoxynicotinaldehyt (32,4mg, 0,236mmol) trong DMF (500µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng nước $NH_4Cl_{(dung\ dịch)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, các chất chiết trong nước được rửa bằng DCM bổ sung (3 lần). Sau đó, cCác chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (33,8mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 528,3 (M+H).

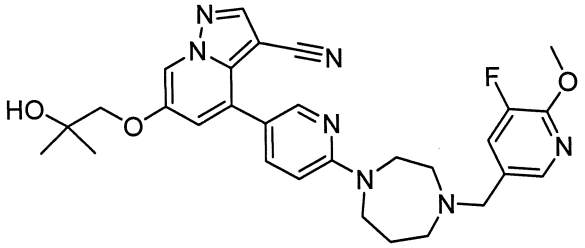
Ví dụ 540



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (39mg, hiệu suất 99%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 539), thay thế 6-metoxynicotinaldehyt bằng picolinaldehyt. MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

Ví dụ 541

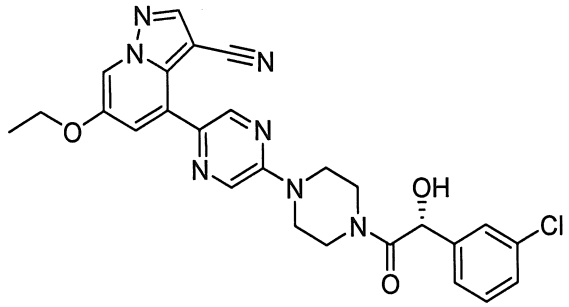


4-(6-(4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P98; 50mg, 0, 0788mmol) trong DMA (500µl) được xử lý bằng 5-flo-6-metoxynicotininaldehyt (36,7mg, 0,237mmol), TEA (77µl, 0,55mmol) và $(NaBH(AcO)_3$ (50mg, 0,237mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng TEA (77µl, 0,55mmol), $NaBH(AcO)_3$ (50mg, 0,237mmol) và 5-flo-6-metoxynicotininaldehyt (36,7mg, 0,237mmol) bổ sung, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy đã sử dụng hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-25%/MeOH làm dung môi rửa

giải gradien) và tinh chế tiếp bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này không tinh khiết dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được làm trung hòa bằng NaOH 1M và nước muối, và sau đó được chiết bằng EtOAc. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

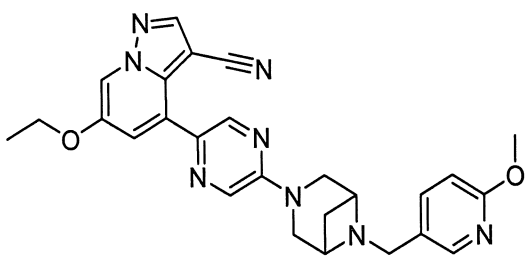
Ví dụ 542



(R)-4-(5-(4-(2-(3-clophenyl)-2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(5-(piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P101; 35mg, 0,061mmol), axit (R)-(-)-3-clomandelic (14mg, 0,073mmol), HATU (25mg, 0,067mmol) trong DCM (606µl) được xử lý bằng DIEA (32µl, 0,18mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), và các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với MeOH. Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

Ví dụ 543

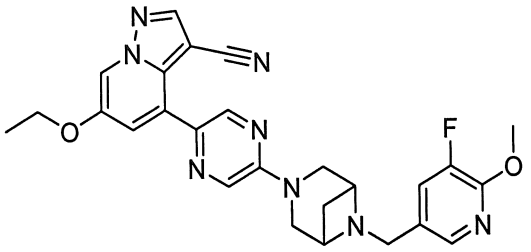


6-etoxy-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-

yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P103; 20mg, 0,034mmol) trong DCM (679µl) được xử lý bằng 6-metoxynicotinaldehyt (14mg, 0,10mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (36mg, 0,17mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1%) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 92%). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

Ví dụ 544



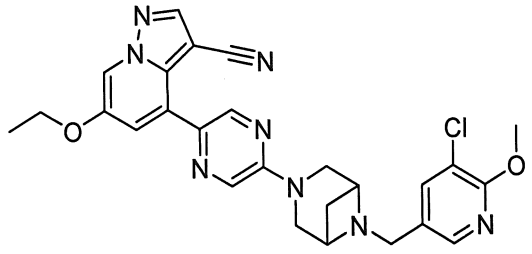
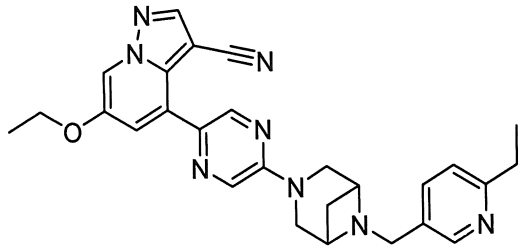
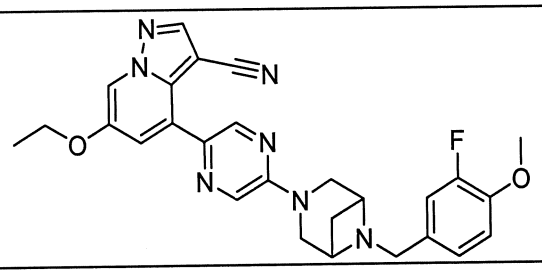
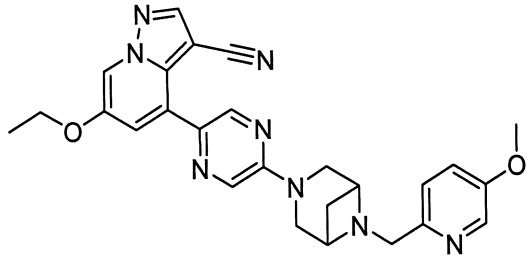
6-etoxy-4-(5-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P103; 20mg, 0,034mmol) trong DCM (679µl) được xử lý bằng 5-flo-6-metoxynicotininaldehyt (16mg, 0,10mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (36mg, 0,17mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

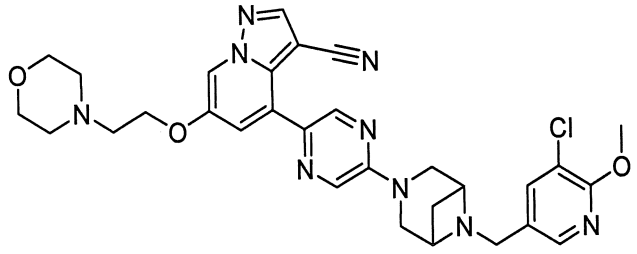
Các hợp chất trong Bảng **GG** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất 6-etoxy-4-(5-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 544), thay thế 5-flo-6-metoxynicotininaldehyt bằng aldehyt thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, theo đó các khoảng thời gian phản ứng được điều

chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng GG

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS apci (m/z)
545		4-(5-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	517,1 (M+H)
546		6-etoxy-4-(5-(6-((6-etylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	481,2 (M+H)
547		6-etoxy-4-(5-(6-(3-flo-4-metoxybenzyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)
548		6-etoxy-4-(5-(6-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)

Ví dụ 549

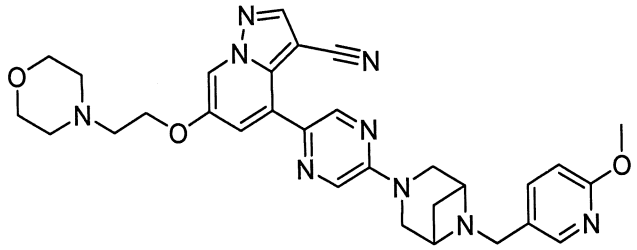


4-(5-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-

yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(5-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (Hợp chất trung gian P106; 22,2mg, 0,0329mmol) trong DCM (658,2µl) được xử lý lần lượt bằng 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt (28,23mg, 0,1646mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (69,75mg, 0,3291mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm hình đĩa PVDF (0,45µm). Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô trong chân không tạo đồng sôi với Et_2O để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,08mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 602,2 (M+H).

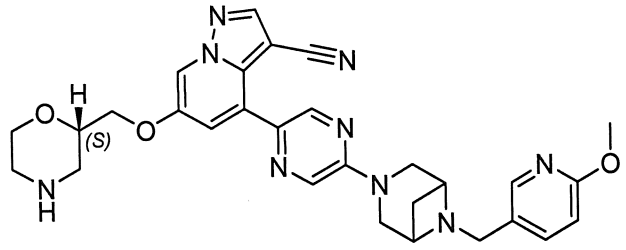
Ví dụ 550



4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,07mg, hiệu suất 7%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 549), thay thế (5-clo-6-metoxynicotinaldehyt bằng 6-metoxynicotinaldehyt, và tiến hành tinh chế sắc ký bổ sung (bằng cách sử dụng cột silic oxit và MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien). MS (apci) m/z = 568,3 (M+H).

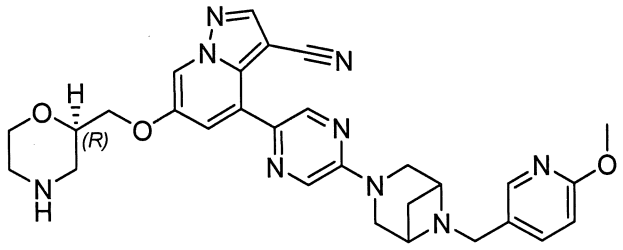
Ví dụ 551



4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(((S)-morpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P112; 55,9mg, 0,0855mmol) trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,1mmol), và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được muối TFA. Phần cặn là muối TFA được tinh chế và chuyển hóa thành bazơ tự do bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-20%/MeOH/NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

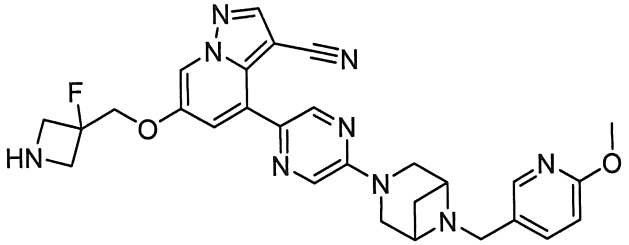
Ví dụ 552



4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(((R)-morpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,6mg, hiệu suất 3%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả để tổng hợp hợp chất 4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)-6-(((S)-morpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 551), thay thế tert-butyl (2S)-2-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P112) bằng tert-butyl (2R)-2-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (Hợp chất trung gian P111). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

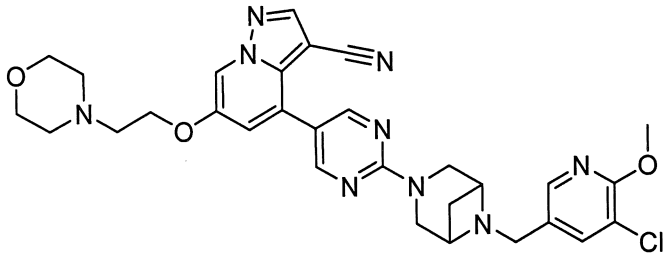
Ví dụ 553



6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(5-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (Hợp chất trung gian P115; 48mg, 0,075mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,1mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM (10ml) và được trung hòa bằng cách chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch)}$ bão hòa (10ml). Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM bổ sung (3 lần), và các chất chiết bằng DCM kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM (1ml) và pentan (5ml). Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc trong chân không, và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 49%). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Ví dụ 554

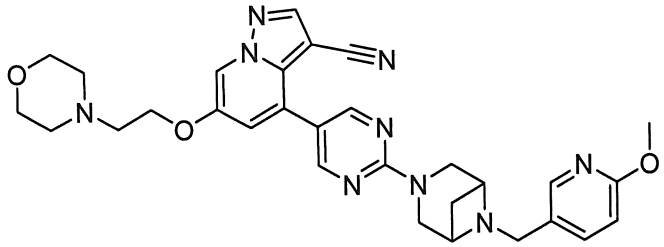


4-(2-(6-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 5-clo-6-metoxynicotinaldehyt (59,56mg, 0,3471mmol), 4-(2-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P117; 31mg, 0,069mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (147,1mg, 0,6943mmol) trong DCM (694,3µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa

giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15,19mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

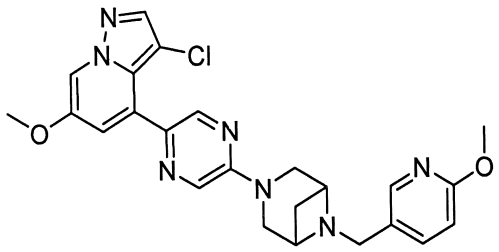
Ví dụ 555



4-(2-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 6-metoxynicotinaldehyt (47,6mg, 0,347mmol), 4-(2-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P117; 31mg, 0,069mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (147mg, 0,694mmol) trong DCM (694µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7,37mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 568,3 (M+H).

Ví dụ 556

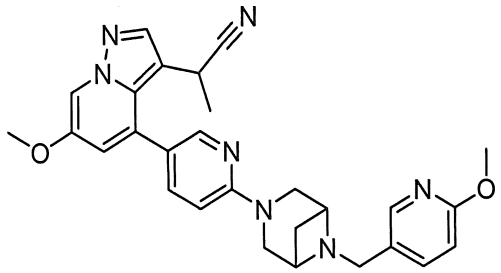


3-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan

Hỗn hợp của 3-clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P98; 75mg, 0,24mmol), 3-(5-clopyrazin-2-yl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan (Hợp chất trung gian R25; 108mg, 0,16mmol), X-phos (15mg, 0,032mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (7,4mg, 0,0081mmol) trong dioxan (810µl) được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch)}$ 2M (243µl, 0,49mmol). Hỗn hợp này được thổi $Ar_{(khí)}$, và sau đó bình phản ứng được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến

nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và chiết lần lượt bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô trong chân không, và phần cặn được nghiền với DCM (0,5ml) và pentan (1ml). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 478,1 (M+H).

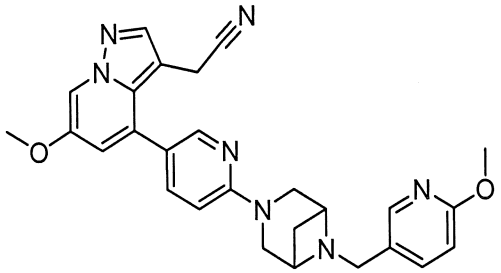
Ví dụ 557



2-(6-metoxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propannitril

Hỗn hợp của 2-(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)propannitril (Hợp chất trung gian P120; 33mg, 0,12mmol), 6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan (Hợp chất trung gian R28; 42mg, 0,099mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11mg, 0,0099mmol) và 2 M $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ (250µl, 0,50mmol) trong dioxan (1ml) được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 0 đến 30% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng $NaHCO_3$ (dung dịch) bão hòa, chiết bằng DCM và được cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (33mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

Ví dụ 558

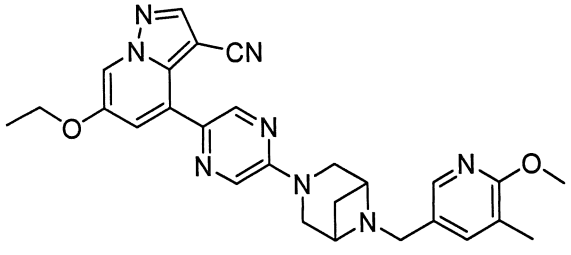
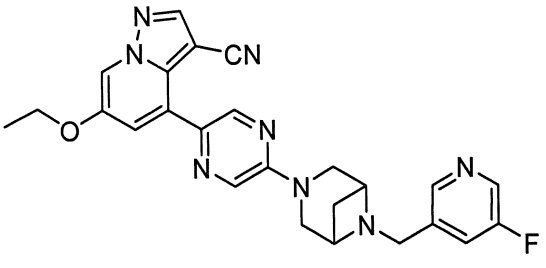


2-(6-metoxy-4-(6-(6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)axetonitril

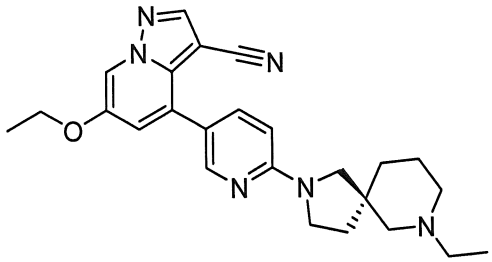
Hỗn hợp của 2-(4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)axetonitril (Hợp chất trung gian P122; 32mg, 0,12mmol), 6-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan (Hợp chất trung gian R28; 42mg, 0,099mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11mg, 0,0099mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch)}$ 2M (250µl, 0,50mmol) trong dioxan (1ml) được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược C18 (sử dụng ACN 0 đến 30% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien), được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng $NaHCO_3$ (dung dịch) bão hòa, chiết bằng DCM và được cô để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, hiệu suất 75%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **HH** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất 6-etoxy-4-(5-(6-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 544), thay thế 5-flo-6-metoxynicotininaldehyt bằng aldehyt thích hợp.

Bảng HH

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS apci (m/z)**
559		6-etoxy-4-(5-(6-((6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	497,2 (M+H)
560		6-etoxy-4-(5-(6-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	471,2 (M+H)

Ví dụ 561



(R)-6-etoxy-4-(6-(7-etyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất (R)-6-etoxy-4-(6-(7-metyl-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Ví dụ 528), thay thế formaldehyt bằng axetaldehyt. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha ngược (ACN 5 - 45% trong nước với TFA 0,1%), sau đó bazơ hóa tự do bằng $NaHCO_3$ (bão hòa) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (3,9mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 431,3 (M+H).

Các chữ viết tắt:

18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan
ACN	Axetonitril
AcOH	Axit axetic
(±)-BINAP	2,2′-Bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen
Bis(pinacolato)diboron	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)
BF_3•Et_2O	Bo triflorua dietyl eterat
Boc	nhóm tert-butyl carboxylat
Boc-anhydrit	di-tert-butyl dicacbonat
n-BuLi	n-butyllithi hoặc 1-butyllithi
s-BuOH	Sec-Butanol hoặc 2-Butanol
t-BuOH	tert-Butanol hoặc 2-Metylpropan-2-ol
CuI	Đồng (I) iodua
$Cu(OAc)_2$	Đồng (II) diaxetat

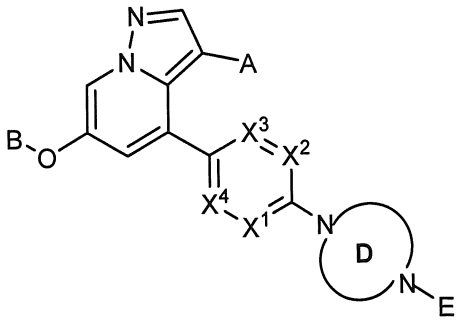
d	một ngày, nhiều ngày
DBU	1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dicloetan
DCM	Diclometan
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIEA	N,N-Diisopropyletylamin
Nước DI	Nước đã loại ion
dioxane	1,4-dioxan
DMA	N,N-Dimetylaxetamit
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DME	1,2-Dimetoxyetan
DMF	N,N-Dimetylformamit
DMP	Dess-Martin Periodinan; 1,1,1-Tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on
DMSO	Dimetylsulfoxit
dioxan	1,4-dioxan
EDC-HCl	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua
Et_2O	Ete dietyl
EtOAc	Etyl Axetat
EtOH	Etanol
eq	đương lượng
giấy GF/F paper	giấy lọc vi sợi thủy tinh GF/F
h	một giờ, nhiều giờ
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat hoặc 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HBTU	3-[Bis(dimetylamino)metyliumyl]-3*H*-benzotriazol-1-oxit hexaflophosphat hoặc 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HOAc	Axit axetic

iPrOH	Isopropanol
i-PrMgCl	Isopropyl magie clorua
KOAc	Kali axetat
LCMS	sắc ký lỏng-phổ khối
LiHMDS	Lithi Hexametyldisilazit
MeOH	Metanol
$Me_4N(AcO)_3BH$	Tetrametylamoni Triaxetoxyborohydrua
min	một phút, nhiều phút
MsCl	metansulfonyl clorua
MSH	o-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin
MTBE	Metyl tert-Butyl ete
NCS	N-Closucxinimit
NBS	N-bromosucxinimit
NIS	N-Iodosucxinimit
$NaBH(AcO)_3$	Natri Triaxetoxyborohydrua
NH_4OAc	Amoni axetat
10% Pd/C	Paladi 10% trọng lượng (tính theo chất khô), than hoạt tính, ướt, Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0)
$PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$	phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan
$Pd_2(dba)_3•CHCl_3$	phức hợp tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) clorofom
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Paladi(II)bis(triphenylphosphin) diclorua,
PPh_3	Triphenylphosphin
nhựa P1-HCO_3	Tầng bình lưu MP-HCO3
PPTS	Pyridinium *p*-toluensulfonat
PS frit	Thiết bị tách pha Biotage® "Isolute® Phase Separators"
Giấy PS	Giấy lọc của thiết bị tách pha được xử lý bằng silicon Whatman®
đĩa PVDF (0,45µm)	màng polyvinyliden diflorua có cỡ lỗ 0,45-micron

rt	nhiệt độ trong phòng
TBAF	Tetra-n-butylamoni florua
TEA	Trietylamin
Tf-O-Tf	Anhydrit triflometansulfonic
TFA	Axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMSCN	Trimetylsilyl xyanua
Triphosgen	(bis(triclometyl) cacbonat
TsCl	4-Toluensulfonyl clorua
X-Phos	dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức **I**:



I

và muối dược dụng và solvat của nó, trong đó:

X^1, X^2, X^3 và X^4 độc lập là CH, CF, CCH_3 hoặc N, trong đó không, một hoặc hai trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

A là H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, xyclopropyl, -CH_2CN hoặc -$CH(CN)CH_3$;

B là:

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(c) hydroxyC2-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(d) dihydroxyC3-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden,

(e) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH và trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

(g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập;

(h) (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-,

(j) hetCyc^a-;

(k) C3-C6 xycloalkyl-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH,

(l) (C1-C4 alkyl)C(=O)O-C1-C6 alkyl-, trong đó mỗi phần C1-C4 alkyl và C1-C6 alkyl tùy ý và độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc

(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl-, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

hetCyc^a- là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- và flo, hoặc trong đó hetCyc^a được thế bằng oxo;

vòng D là (i) nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, (ii) nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 9 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, (iii) nhân dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc (iv) nhân dị vòng ngưng tụ no dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó mỗi vòng trong số các vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo;

E là:

(a) hydro,

(b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(c) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(d) (C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc bằng nhóm thế R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(e) (hydroxyC2-C6 alkyl)C(=O)- tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(f) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

(g) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)-, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, OH,

và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc nhóm xycloalkyl này được thế bằng vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O,

(h) Ar^1C1-C6 alkyl-,

(i) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, R^mR^nN- hoặc R^mR^nN-CH_2- trong đó mỗi nhóm R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) hetAr^2C1-C6 alkyl-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(k) hetAr^2(C1-C6 alkyl)C(=O)-, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxyC1-C6 alkyl- hoặc C1-C6 alkoxy,

(l) hetAr^2C(=O)-,

(m) hetCyc^1C(=O)-,

(n) hetCyc^1C1-C6 alkyl-,

(o) R^3R^4NC(=O)-,

(p) Ar^1N(R^3)C(=O)-,

(q) hetAr^2N(R^3)C(=O)-,

(r) (C1-C6 alkyl)SO_2-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) hetAr^2SO_2-,

(u) N-(C1-C6 alkyl)pyridinonyl,

(v) Ar^1C(=O)-,

(w) Ar^1O-C(=O)-,

(x) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)C(=O)-,

(y) (C3-C6 xycloalkyl)(C1-C6 alkyl)SO_2-, trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(z) Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2-,

(aa) hetCyc^1-O-C(=O)-,

(bb) hetCyc^1CH_2C(=O)-,

(cc) hetAr^2, hoặc

(dd) C3-C6 xycloalkyl;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (R^pR^qN)C1-C6 alkoxy- trong đó R^p và R^q độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, và (hetAr^a)C1-C6 alkyl- trong đó hetAr^a là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, hoặc Ar^1 là vòng phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O;

hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S hoặc vòng heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó hetAr^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy- và C3-C6 xycloalkyl;

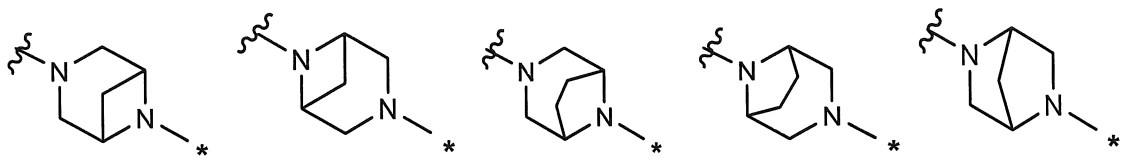
hetCyc^1 là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và halogen;

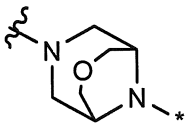
R^3 là H hoặc C1-C6 alkyl; và

R^4 là C1-C6 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có hai nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý có nguyên tử khác loại thứ ba trong vòng là oxy, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng (a) từ một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, OH, C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc C1-C3 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (b) vòng C3-C6 xycloalkyliden, hoặc (c) nhóm oxo.

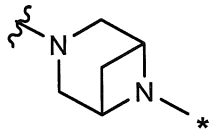
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng D là:



hoặc 

trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó vòng D là:



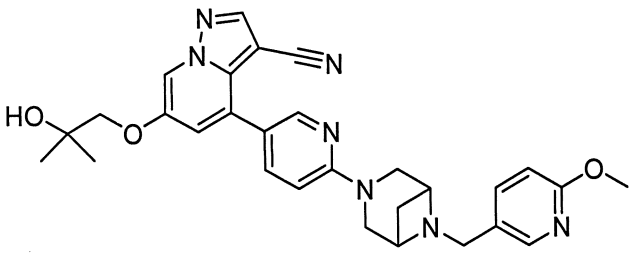
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó B là hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH.

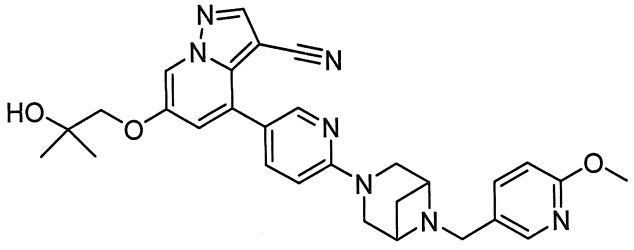
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó A là CN.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

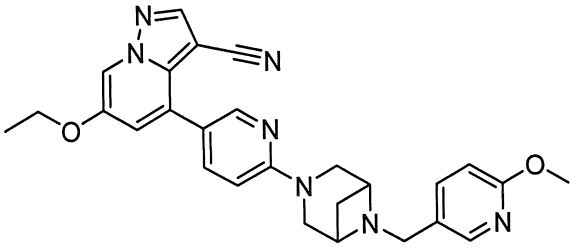


, hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này có công thức:

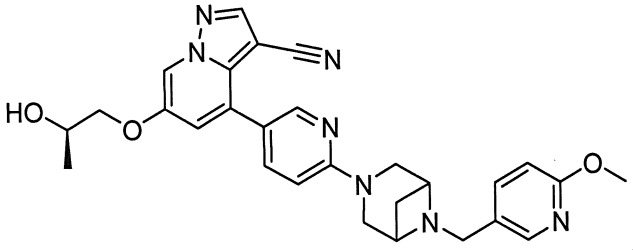


11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



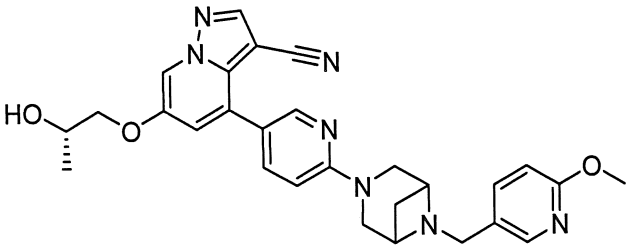
, hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



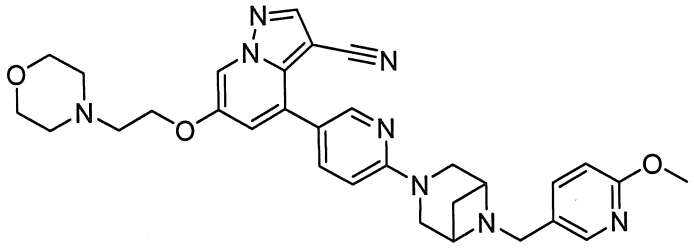
, hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



, hoặc muối dược dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



, hoặc muối dược dụng của nó.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Array BioPharma, Inc.

<120> HỢP CHẤT PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDIN ĐƯỢC THẾ DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ RET KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 40449-0062WO1

<150> 62/406,252
<151> 2017-10-10

<150> 62/447,850
<151> 2017-01-18

<150> 62/491,164
<151> 2017-04-27

<150> 62/554,817
<151> 2017-09-06

<150> 62/566,093
<151> 2017-09-29

<160> 1

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 1114
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 1

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
20 25 30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu

195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
370 375 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385 390 395 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
405 410 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
420 425 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
435 440 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
450 455 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465 470 475 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
485 490 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
500 505 510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
515 520 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg

530 535 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545 550 555 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
565 570 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
580 585 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
595 600 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
610 615 620

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705 710 715 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
725 730 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
740 745 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile

865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met
995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro
1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr
1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro
1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn
1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr
1070 1075 1080

Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn
1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp
1100 1105 1110

Ser