



(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)



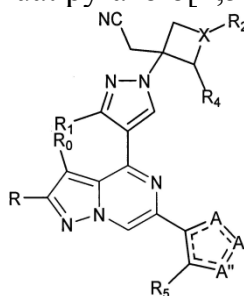
1-0032379

(51)⁸ C07D 487/04; A61P 25/28; A61P 37/02; (13) B
A61K 31/4985; A61P 29/00

- (21) 1-2018-03693 (22) 10/02/2017
(86) PCT/IB2017/050748 10/02/2017 (87) WO2017/144995 31/08/2017
(30) 62/299,130 24/02/2016 US
(45) 25/06/2022 411 (43) 26/11/2018 368A
(73) Pfizer Inc. (US)
235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America
(72) BROWN, Matthew Frank (US); DERMENCI, Alpay (US); FENSOME, Andrew
(GB); GERSTENBERGER, Brian Stephen (US); HAYWARD, Matthew Merrill
(US); OWEN, Dafydd Rhys (GB); WRIGHT, Stephen Wayne (US); XING, Li
Huang (US); YANG, Xiaojing (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT PYRAZOLO[1,5-A]PYRAZIN-4-YL LÀM CHẤT ỨC CHẾ JANUS
KINAZA (JAK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl có công thức:



(I)

hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc solvat dược dụng của hợp chất này hoặc của muối
dược dụng này, trong đó A, A' và A''; R₀ và R; R₁; R₂; R₄ và R₅ độc lập như được xác định
trong bản mô tả. Các hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm chất ức chế Janus kinaza
(JAK). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế và tổ hợp
của chúng với các chất điều trị khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các phối tử và dẫn xuất pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl tương tự TYK2 (thành viên của họ JAK) có hoạt tính dược lý. Các hợp chất như vậy hữu dụng để ức chế các Janus kinaza (JAK). Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp điều chế các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là họ các enzym có khả năng xúc tác việc phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu trên protein, thường được phân loại thành tyrosin và serin/threonin kinaza. Hoạt tính kinaza không thích hợp, phát sinh do đột biến, biểu hiện quá mức, hoặc điều hòa không đúng, loạn điều hòa hoặc mất điều hòa, cũng như sản sinh quá mức hoặc dưới mức các yếu tố sinh trưởng hoặc các xytokin có liên quan trong nhiều bệnh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư, các bệnh tim mạch, dị ứng, hen và các bệnh hô hấp khác, các bệnh tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh ở xương, các bệnh chuyển hóa, và các rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, Hoạt tính kinaza không thích hợp gây ra nhiều đáp ứng sinh học tế bào liên quan đến sự sinh trưởng tế bào, biệt hóa tế bào, chức năng tế bào, sống sót tế bào, sự chết tế bào theo chương trình, và sự di chuyển của tế bào liên quan đến các bệnh nêu trên và các bệnh liên quan.

Do đó, các protein kinaza đã nổi lên như là nhóm enzym quan trọng làm đích trong nhiều loại can thiệp điều trị. Cụ thể, họ JAK của các protein tyrosin kinaza tế bào (JAK1, JAK2, JAK3, và Tyk2) đóng vai trò trung tâm trong truyền tín hiệu xytokin (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. Genome Biology 2004, 5, 253)). Khi liên kết với các thụ thể của chúng, các xytokin hoạt hóa JAK mà sau đó phosphoryl hóa thụ thể xytokin, nhờ đó tạo ra các vị trí neo đậu cho các phân tử truyền tín hiệu, đặc biệt là các thành viên thuộc họ chất truyền tín hiệu và hoạt hóa phiên mã (signal transducer and activator of transcription - STAT) mà cuối cùng dẫn đến biểu hiện gen. Nhiều xytokin được biết là hoạt hóa họ JAK. Các xytokin này bao gồm, họ interferon (IFN) (IFN-alpha, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), họ gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23), họ gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), họ IL-

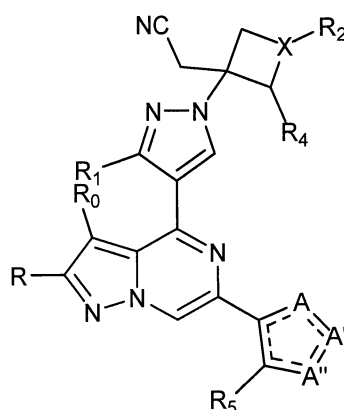
3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), họ chuỗi đơn (EPO, GH, PRL, TPO), các tyrosin kinaza thụ thể (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), và các thụ thể kết hợp G-protein (AT1).

Vẫn còn nhu cầu về các hợp chất mới mà ức chế hiệu quả và chọn lọc các enzym JAK đặc hiệu: cụ thể là TYK2. TYK2 là thành viên của họ JAK kinaza, và quan trọng trong truyền tín hiệu các interferon typ I (bao gồm IFN α , IFN β) IL-6, IL-10, IL-12 và IL-23 (Liang, Y. et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets, 18, 5, 571-580 (2014)). Như vậy, TYK2 trao đổi tín hiệu với các thành viên khác thuộc họ JAK kinaza trong các tổ hợp sau: TYK2/JAK1, TYK2/JAK2, TYK2/JAK1/JAK2. TYK2 đã thể hiện là quan trọng trong quá trình biệt hóa và chức năng của nhiều loại tế bào quan trọng trong bệnh viêm và bệnh tự miễn bao gồm các loại tế bào giết tự nhiên, tế bào B, và tế bào T hỗ trợ. Sự biểu hiện TYK2 lạc chỗ có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh tự miễn hoặc viêm. Việc điều biến hoạt tính miễn dịch thông qua ức chế hoạt tính TYK2 kinaza có thể chứng tỏ là hữu dụng trong điều trị nhiều rối loạn miễn dịch (O'Shea JJ, Plenge R, Immunity, 36, 542-50 (2012); Murray, P.J., J. Immunol., 178, 2623–2629 (2007); Kisseleva, T., et al., Gene, 285, 1–24 (2002)) trong khi đó không truyền tín hiệu erythropoietin (EPO) và thrombopoietin (TPO) phụ thuộc JAK2 (Neubauer H., et al., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., et al., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các phối tử và dẫn xuất pyrazolo- [1,5-a]pyrazin-4-yl tương tự TYK2 (thành viên của họ JAK) có hoạt tính dược lý. Các hợp chất như vậy hữu dụng để ức chế các Janus kinaza (JAK). Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp điều chế các hợp chất này.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I có cấu trúc:



(I)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: A, A' và A'' độc lập là O, C=O, C-R' hoặc N-R'', trong đó R' và R'' có thể độc lập là H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl), và R'' có thể có mặt hoặc không có mặt, và có mặt khi các quy tắc hóa trị cho phép, và trong đó không quá một trong số A, A' và A'' là O hoặc C=O; R₀ và R độc lập là H, Br, Cl, F, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₁ là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy(C₁-C₆ alkyl), phenyl(C₁-C₆ alkyl), formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl; X là C-R₃ hoặc N, trong đó R₃ có thể là H hoặc C₁-C₆ alkyl; R₄ và R₅ độc lập là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₆, R₇ và R₈ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc, R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl; và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và hợp chất có công thức I.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị các tình trạng bệnh lý và rối loạn bao gồm viêm, bệnh tự miễn, lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận lupus, lupus dạng đĩa, lupus da, lupus hệ thần kinh trung ương, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh hen, bệnh hen dị ứng, bệnh tiểu đường typ I, viêm đa cơ, viêm da cơ, các bệnh liên quan đến interferon (interferonopathies) typ I bao gồm hội chứng Aicardi-Goutières và các bệnh di truyền Mendel khác có sự biểu hiện quá mức interferon typ I, đa xơ cứng, đa xơ cứng nguyên phát tiến triển, đa xơ cứng tái phát thuyên giảm, xơ gan ứ mật nguyên phát còn gọi là viêm gan mật nguyên phát, viêm xơ chai đường mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh vảy nến, viêm da cơ, xơ cứng bì, viêm da cơ địa, bạch biến, rụng tóc từng vùng, bệnh đốt sống, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh Alzheimer, viêm thần kinh cơ, viêm mạch, bệnh pemphigus, bệnh Crohn, lupus,

viêm thận, bệnh vảy nến, đa xơ cứng, rối loạn trầm cảm chủ yếu, dị ứng, bệnh hen, bệnh Sjogren, hội chứng khô mắt, chứng thải loại mảnh ghép, bệnh ung thư, bệnh viêm ruột, sốc nhiễm khuẩn, loạn năng tim phổi, bạch biến, hói đầu, bệnh hô hấp cấp, bệnh viêm cột sống dính khớp, viêm gan tự miễn, viêm xơ chai đường mật nguyên phát, xơ gan ứ mật nguyên phát, bệnh Alzheimer, hoặc suy mòn bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bao gồm viêm da cơ địa, eczema, bệnh vảy nến, bệnh cứng bì, lupus, ngứa, mệt mỏi, các tình trạng ngứa khác, các phản ứng dị ứng bao gồm viêm da dị ứng ở động vật có vú, bệnh dị ứng ở ngựa bao gồm phản ứng quá mẫn khi bị cắn, eczema mùa hè, bệnh ngứa sweet ở ngựa, bệnh thở gấp ở ngựa, bệnh viêm đường thở, tắc nghẽn đường thở tái phát, tăng đáp ứng đường thở, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó; và, phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu hơn từ phần mô tả sau đây được đưa ra chỉ nhằm làm ví dụ. Sáng chế đề xuất nhóm dẫn xuất pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl. Cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl hữu dụng làm chất ức chế các JAK, và đặc biệt là TYK2. Trong khi sáng chế không bị giới hạn, có thể thấy rằng nhiều khía cạnh khác nhau của sáng chế có thể đạt được thông qua phân thảo luận và các ví dụ sau đây.

Thuật ngữ “alkyl”, đơn độc hoặc kết hợp, nghĩa là nhóm hydrocarbon no không vòng có công thức C_nH_{2n+1} mà có thể thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về các gốc như vậy bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl và hexyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl gồm từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thành phần nguyên tử cacbon của alkyl và các gốc chứa hydrocarbon khác được chỉ ra bằng tiền tố quy định số nguyên tử cacbon giới hạn dưới và giới hạn trên của gốc, tức là, tiền tố C_i-C_j chỉ gốc gồm số nguyên “i” đến số nguyên “j” nguyên tử cacbon, bao gồm cả i và j. Do đó, chẳng hạn, C_1-C_6 alkyl chỉ alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, bao gồm cả một và sáu.

Thuật ngữ “hydroxy,” như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là nhóm OH. Thuật ngữ “dị vòng” chỉ dị vòng no hoặc no một phần (*tức là không thơm*) mà chứa ba

đến mười nguyên tử trong vòng trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai hoặc ba nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, còn lại là cacbon, và mà có thể được gắn thông qua nguyên tử nitơ của vòng hoặc nguyên tử cacbon của vòng. Tương tự, khi được thế, phần tử thế có thể nằm ở nguyên tử nitơ của vòng (nếu phần tử thế được gắn vào thông qua nguyên tử cacbon) hoặc nguyên tử cacbon của vòng (trong mọi trường hợp). Ví dụ cụ thể bao gồm oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, piperazinyl, azepanyl, oxepanyl, oxazepanyl và diazepinyl.

Thuật ngữ “aryl” chỉ hydrocarbon thơm một vòng hoặc hai vòng chứa sáu đến mười nguyên tử cacbon trong vòng mà có thể gắn thông qua một trong số các nguyên tử cacbon của vòng. Tương tự, nếu được thế, phần tử thế có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, tolyl, xylyl, trimethylphenyl, và naphthyl. Ví dụ về phần tử thế aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl, hydroxyl, halo, nitril, alkoxy, triflometyl, carboxamido, SO₂Me, benzyl, và benzyl được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng hóa trị một gồm năm đến mười nguyên tử trong vòng trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai hoặc ba nguyên tử trong vòng là (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, còn lại là cacbon, và mà có thể gắn thông qua nguyên tử cacbon của vòng hoặc nguyên tử nitơ của vòng với hóa trị thích hợp. Tương tự, nếu được thế, phần tử thế có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng hoặc nguyên tử nitơ của vòng với hóa trị thích hợp. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl. Thuật ngữ “xycloalkyl” nghĩa là nhóm hydrocarbon no, một vòng có công thức C_nH_{2n-1}. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm xycloalkyl gồm từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ “halo” và “halogen” chỉ florua (F), clorua (Cl), bromua (Br) hoặc iodua (I).

Thuật ngữ “động vật có vú” chỉ người, gia súc hoặc động vật đồng hành.

Thuật ngữ “động vật đồng hành” hoặc “các động vật đồng hành” chỉ các động vật được nuôi làm thú nuôi hoặc động vật nuôi trong nhà. Ví dụ về động vật đồng hành bao gồm chó, mèo, và loài gặm nhấm bao gồm chuột đồng, chuột lang, chuột nhảy và tương tự, thỏ, chồn sương và chim.

Thuật ngữ “gia súc” chỉ động vật được chăn hoặc nuôi trong cơ sở nông nghiệp để tạo ra sản phẩm như thực phẩm hoặc sợi, hoặc để lấy sức lao động. Theo một số phương án, gia súc thích hợp để động vật có vú, ví dụ người, tiêu thụ. Ví dụ về gia súc bao gồm trâu bò, dê, ngựa, lợn, cừu, bao gồm cừu non, và thỏ, cũng như chim, như gà, vịt và gà tây.

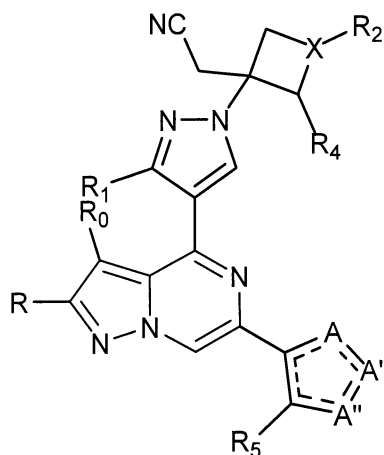
Thuật ngữ “điều trị” hoặc “phép điều trị” nghĩa là làm thuyên giảm triệu chứng có liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc làm ngừng sự tiến triển tiếp hoặc sự xấu đi của các triệu chứng này. Tùy thuộc vào bệnh và tình trạng của bệnh nhân, thuật ngữ “phép điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả có thể bao gồm một hoặc nhiều phép điều trị cứu chữa, làm giảm và dự phòng. Việc điều trị cũng có thể bao gồm việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế kết hợp với các liệu pháp khác.

Thuật ngữ “hữu hiệu điều trị” chỉ khả năng ngăn ngừa, hoặc cải thiện độ nghiêm trọng của rối loạn của tác nhân. Cụm từ “hữu hiệu điều trị” cần được hiểu là tương đương với cụm từ “hữu hiệu để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm thuyên giảm”, và cả hai cụm từ này đều được dự định để xác định lượng tác nhân mà sẽ đạt được mục đích cải thiện mức độ trầm trọng của bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hoặc đau và viêm và tần suất tác động trong quá trình điều trị của từng tác nhân.

“Dược dụng” nghĩa là thích hợp để sử dụng ở động vật có vú, động vật đồng hành hoặc gia súc.

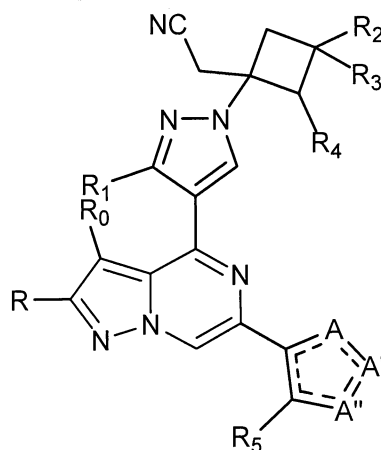
Nếu các phân tử thể được mô tả là “độc lập được chọn” từ nhóm, thì mỗi phân tử thể này được chọn độc lập với phân tử thay thế khác. Do đó, mỗi phân tử thể có thể giống hoặc khác với (các) phân tử thể khác.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới là các chất điều biến TYK2 hữu dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý có liên quan đến rối loạn điều hòa TYK2. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các chất điều biến enzym JAK như vậy. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh và tình trạng bệnh lý như vậy. Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như nêu trên có công thức cấu trúc (I):



(I)

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có cấu trúc (Ia):

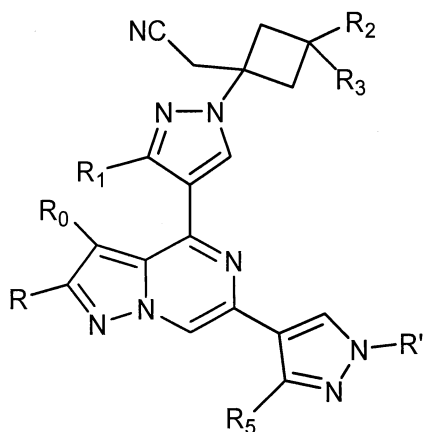


(Ia)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: A, A' và A'' độc lập là O, C=O, C-R' hoặc N-R'', trong đó R' và R'' có thể độc lập là H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl-, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, và R'' có thể có mặt hoặc không có mặt, và có mặt khi các quy tắc hóa trị cho phép, và trong đó không quá một trong số A, A' và A'' là O hoặc C=O; R₀ và R độc lập là H, Br, Cl, F, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₁ là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-; R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₃ có

thể là H hoặc C₁-C₆ alkyl; R₄ và R₅ độc lập là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₆, R₇ và R₈ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc, R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl; và, *n* bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

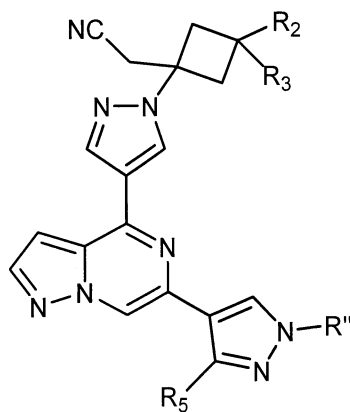
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có cấu trúc (Ib):



(Ib)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: R'' là H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl-, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-; R₀ và R độc lập là H, Br, Cl, F, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₁ là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy(C₁-C₆ alkyl), phenyl(C₁-C₆ alkyl), formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₃ có thể là H hoặc C₁-C₆ alkyl; R₅ là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₆, R₇ và R₈ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl; và, *n* bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

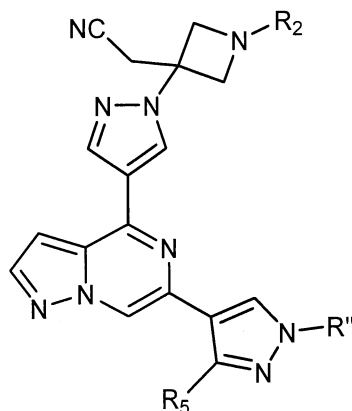
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có cấu trúc (Ic):



(Ic)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: R'' là H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl-, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₃ là H hoặc C₁-C₆ alkyl; R₅ là H, amino, C₁-C₆ alkyl-, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-; R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl-, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl)-, hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc, R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl; và, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất đã nêu trong đó R'' là C₁-C₆ alkyl và R₅ là H.

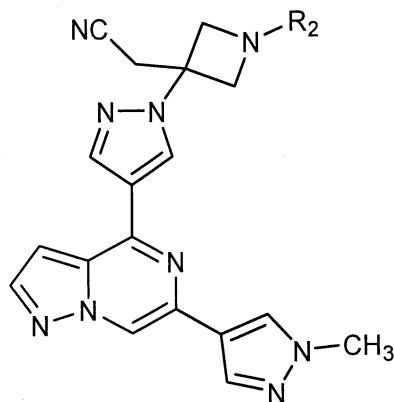
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có cấu trúc (Id):



(Id)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: R'' là H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl); R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy(C₁-C₆ alkyl), phenyl(C₁-C₆ alkyl), formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₅ là H, amino, C₁-C₆ alkyl-, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-; R₆, R₇ và R₈ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc, R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl; và, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất đã nêu trong đó R'' là C₁-C₆ alkyl và R₅ là H.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có cấu trúc (Ie):

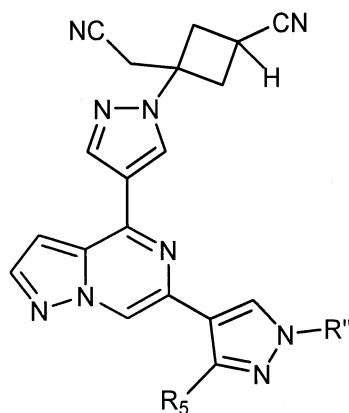


(Ie)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl-, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -CONR⁷R⁸, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR⁷R⁸, và -SO₂-R', trong đó R' là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl; R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl-, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl)- hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc

hydroxy; hoặc, R_7 và R_8 cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C_1 - C_6 alkyl; và, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất đã nêu trong đó R_2 là $(CH_2)_n-W$, trong đó W là xyano và n bằng 1, 2 hoặc 3.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có cấu trúc (If):



(If)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó: R'' là H, $-COR_6$, $-CONR_7R_8$, C_1 - C_6 alkyl-, hoặc hydroxy(C_1 - C_6 alkyl)-; R_5 là H, amino, C_1 - C_6 alkyl-, hoặc hydroxy(C_1 - C_6 alkyl)-; R_6 , R_7 và R_8 mỗi nhóm độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl-, C_1 - C_4 alkoxy(C_1 - C_6 alkyl)-, hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc, R_7 và R_8 cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C_1 - C_6 alkyl; và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất đã nêu trong đó R'' là C_1 - C_6 alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất đã nêu trong đó R'' là metyl.

Theo các phương án ưu tiên nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril;

2,2'-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1,3-diyl)diacetoxonitril;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxyxyclobutyl)acetoxonitril;

5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxyxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit;

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril;

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril; và,

2-(1-etyl-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất (1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclo-butan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất 2,2'-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1,3-diyl)diaxetonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất 2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclo-butyl)axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất hợp chất (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất hợp chất 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất hợp chất 2-(1-etyl-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất có công thức I và Ia-f hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang được dụng.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế Tyk2 được chỉ định để điều trị, ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I hoặc Ia-f, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ viêm mũi dị ứng, nghẹt mũi, chảy mũi, viêm mũi quanh năm, viêm mũi, hen các loại, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, co thắt phế quản cấp hoặc mạn tính, viêm phế quản mạn tính, tắc nghẽn tiểu khí đạo, phế thũng, viêm phổi bạch cầu ái toan mạn tính, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, bệnh khí đạo tăng hoạt do liệu pháp thuốc khác, bệnh mạch phổi, tăng huyết áp động mạch phổi, thương tổn phổi cấp, giãn phế quản, viêm xoang, viêm kết mạc dị ứng, xơ phổi vô căn hoặc viêm da cơ địa, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị hợp chất có công thức I và Ia-f, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị xơ gan ứ mật nguyên phát bao gồm cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I hoặc Ia-f, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ viêm, viêm, bệnh tự miễn, lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận lupus, lupus dạng

đĩa, lupus da, lupus hệ thần kinh trung ương, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh hen, bệnh hen dị ứng, bệnh tiểu đường typ I, viêm đa cơ, viêm da cơ, các bệnh liên quan đến interferon typ I bao gồm hội chứng Aicardi–Goutières và các bệnh di truyền Mendel khác có sự biểu hiện quá mức interferon typ I, đa xơ cứng, đa xơ cứng nguyên phát tiến triển, đa xơ cứng tái phát thuyên giảm, xơ gan ứ mật nguyên phát còn gọi là viêm gan mật nguyên phát, viêm xơ chai đường mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh vảy nến, viêm da cơ, xơ cứng bì, viêm da cơ địa, bạch biến, rụng tóc từng vùng, bệnh đốt sống, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh Alzheimer, viêm thần kinh bao gồm cho đối tượng sử dụng lượng hữu điều trị của hợp chất có công thức I hoặc Ia-f, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị các triệu chứng viêm hoặc bệnh tự miễn, bao gồm ngứa và mệt mỏi.

Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này là từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 100 mg/kg thể trọng/ngày.

Theo các phương án nhất định khác, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này là từ 0,1 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày.

Các hợp chất theo sáng chế mà có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết các nguyên tử của chúng hoặc trật tự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "đồng phân". Các chất đồng phân khác về trật tự sắp xếp các nguyên tử của chúng gọi là "chất đồng phân lập thể". Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân không đối quang *đối xứng cis-* và *trans-*.

Tất cả các chất đồng phân (ví dụ, *cis-*, *trans-*, hoặc các chất đồng phân không đối quang) của hợp chất được mô tả trong bản mô tả đơn độc cũng như hỗn hợp bất kỳ đều thuộc phạm vi của các hợp chất được mô tả. Tất cả các dạng này, bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvat (bao gồm hydrat), chất đồng phân hổ biến, và hỗn hợp của chúng đều thuộc phạm vi của các hợp chất được mô tả. Các hỗn hợp đồng phân lập thể, ví dụ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, có thể tách được thành các chất đồng phân tương ứng của chúng bằng các phương pháp tách thích hợp đã biết. Ví dụ, các hỗn hợp chất đồng phân không đối

quang may có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ bằng cách kết tinh phân đoạn, sắc kí, phân bố dung môi, và các quy trình tương tự. Việc tách có thể thực hiện ở cấp độ một trong số các hợp chất ban đầu hoặc ở hợp chất có công thức I. Các chất đồng phân đối ảnh có thể tách được thông qua việc tạo thành muối đồng phân không đối quang, ví dụ bằng cách tạo muối với axit bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, hoặc bằng cách sắc kí, ví dụ HPLC, sử dụng cơ chất sắc kí với phối tử bất đối. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị được dùng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế trong tự nhiên.

Ví dụ về các chất đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, các chất đồng vị của hydro, như ^2H , và ^3H , cacbon, như ^{11}C , ^{13}C , và ^{14}C , clo, như ^{36}Cl , flo, như ^{18}F , iot, như ^{123}I và ^{125}I , nitơ, như ^{13}N và ^{15}N , oxy, như ^{15}O , ^{17}O , và ^{18}O , phospho, như ^{32}P , và lưu huỳnh, như ^{35}S .

Các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu dụng trong các nghiên cứu về phân phối thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị phóng xạ triti, *tức là* ^3H , và cacbon-14, *tức là* ^{14}C , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này xét theo quan điểm về sự kết hợp dễ dàng và phương tiện phát hiện dễ dàng.

Việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, *tức là* ^2H , có thể tạo ra một số ích lợi về mặt chữa bệnh do độ bền chuyển hóa cao, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo cao hoặc yêu cầu về liều lượng thấp, và do đó có thể nên tiến hành trong một số trường hợp. Việc thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu về chụp cắt lớp phát positron (PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền. Các hợp chất có công thức I đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần điều chế và phân ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Trong việc sử dụng trong điều trị các rối loạn ở động vật có vú, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất này có thể được sử dụng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, đường trực tràng, qua niêm mạc, đường ruột. Việc sử dụng

ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm không trực tiếp để tạo ra tác dụng hệ thống hoặc tiêm trực tiếp vào vùng bị đau. Việc sử dụng khu trú bao gồm điều trị da hoặc cơ quan để tiếp cận bằng cách dùng cục bộ, ví dụ, mắt hoặc tai. Đường dùng này cũng bao gồm phân phối qua da để tạo ra tác dụng hệ thống. Việc sử dụng đường trực tràng bao gồm các dạng thuốc đạn. Các đường dùng được ưu tiên là đường miệng và ngoài đường tiêu hóa.

Muối được dùng của các hợp chất có công thức I và Ia-f bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ của chúng. Các muối cộng axit thích hợp được điều chế từ các axit mà để điều chế các muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarar, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofat.

Các muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ tạo muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olamin, kali, natri, tromethamin và kẽm.

Muối hemi của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối hemisulfat và hemicanxi. Về các muối thích hợp, xem tài liệu Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Muối được dùng của các hợp chất có công thức I và Ia-f lần lượt có thể được điều chế bằng một hoặc nhiều trong số ba phương pháp sau: (i) bằng cách cho hợp chất có công thức I và Ia-f phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn; (ii) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ axit hoặc bazơ không bền từ tiền chất thích hợp của hợp chất có công thức I và Ia-f hoặc bằng cách mở vòng tiền chất vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc (iii) bằng cách chuyển một muối của hợp chất có công thức I và Ia-f thành muối khác bằng phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp. Cả ba phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch. Muối thu được có thể kết tủa và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối thu được có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách trộn, hòa tan, nghiền mịn, tạo viên trứng, tán bột, nhũ hóa, bao nang, bầy, các quy trình đông khô hoặc sấy phun thông thường.

Các dược phẩm để sử dụng theo sáng chế có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm các tá dược và chất phụ trợ, mà tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm, mà có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược. Việc phối chế chính xác tùy thuộc vào đường dùng được lựa chọn. Các tá dược và chất mang dược dụng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và do đó thuộc phạm vi của sáng chế. Các tá dược và chất mang như vậy được mô tả, ví dụ, trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Các dạng bào chế theo sáng chế có thể hoạt động trong thời gian ngắn, giải phóng nhanh, hoạt động trong thời gian dài, và giải phóng kéo dài. Do đó, các dược phẩm cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng chậm.

Các dược phẩm thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm các dược phẩm trong đó các hoạt chất có mặt với lượng đủ để đạt được mục đích đã định, *tức là*, kiểm soát hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu điều trị nghĩa là lượng hợp chất hữu hiệu để ngăn ngừa, làm chậm hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng/dấu hiệu của bệnh hoặc kéo dài thời gian sống của bệnh nhân được điều trị.

Lượng hoạt chất, là hợp chất theo sáng chế, trong dược phẩm và dạng liều đơn vị của nó, có thể thay đổi hoặc điều chỉnh được trong phạm vi rộng tùy thuộc vào cách sử dụng, hiệu lực của hợp chất cụ thể và nồng độ mong muốn. Việc xác định lượng hữu hiệu điều trị thuộc về khả năng của người có kỹ năng trong lĩnh vực này. Nói chung, lượng hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 99% trọng lượng chế phẩm.

Nói chung, lượng hữu hiệu điều trị của liều hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn nữa là khoảng 0,3 đến 3 mg/kg thể trọng/ngày, còn tốt hơn là khoảng 0,3 đến 1,5 mg/kg thể trọng/ngày. Cần hiểu rằng liều có thể thay đổi tùy thuộc vào nhu cầu của từng đối tượng và mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc bệnh cần điều trị.

Liều dùng mong muốn có thể có một cách thuận tiện ở dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ được dùng ở các khoảng cách thích hợp, ví dụ, là hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn

các phân liều trên một ngày. Liều phụ, bản thân nó có thể chia được tiếp, ví dụ, thành một số dạng sử dụng phân tách lỏng lẽo riêng rẽ; như dạng hít nhiều lần từ bơm hoặc bằng cách dùng nhiều giọt nhỏ mắt.

Tương tự, cần hiểu rằng liều ban đầu được sử dụng có thể tăng quá mức giới hạn trên để nhanh chóng đạt được nồng độ mong muốn trong huyết tương. Mặt khác, liều ban đầu có thể nhỏ hơn mức tối ưu và liều hằng ngày có thể tăng dần trong khóa điều trị tùy thuộc vào tình trạng cụ thể. Nếu muốn, liều hằng ngày cũng có thể được chia thành nhiều liều để sử dụng, *ví dụ*, hai đến bốn lần một ngày.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng, phương pháp và sáng chế cũng đề xuất chế phẩm bất kỳ được xác định trên đây trong đó hợp chất có công thức I hoặc Ia-f, hoặc muối được dùng của chúng, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này, được sử dụng kết hợp với hợp chất có hoạt tính dược lý khác, cụ thể là hợp chất thuộc nhóm đã xác định chức năng hoặc các hợp chất cụ thể được liệt kê dưới đây. Các tác nhân này có thể được sử dụng dưới dạng một phần của cùng dạng liều hoặc các dạng liều riêng rẽ, theo cùng một đường dùng hoặc theo các đường dùng khác nhau, và theo cùng phác đồ sử dụng hoặc theo các phác đồ sử dụng khác nhau theo thực hành được chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Các tác nhân thích hợp để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với hợp chất có công thức I hoặc Ia-f, hoặc muối được dùng của chúng, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này, là sulfasalazine, mesalazine, prednisone, azathioprine, infliximab, adalimumab, belimumab, becertolizumab, natalizumab, vedolizumab, hydrocortisone, budesonide, cyclosporin, tacrolimus, fexofenadine, 6-mercaptopurine, methotrexate, axit ursodeoxycholic, axit obeticholic, chất kháng histamin, rifampin, prednisone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, hydroxychloroquine, mofetil, natri mycophenolate, tacrolimus, leflunomide, chloroquine và quinacrine, thalidomide, rituxan, các NSAID, solumedrol, depomedrol và dexamethasone.

Các chất thích hợp khác để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với hợp chất có công thức I hoặc Ia-f, hoặc muối được dùng của chúng, hoặc solvat được dùng của hợp chất hoặc muối này, bao gồm: chất đối kháng protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza (FLAP); chất đối kháng leukotrien (LTRA) như chất đối kháng LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ hoặc CysLT₂, ví dụ montelukast hoặc zafirlukast; chất đối kháng thụ thể histamin, như chất đối kháng thụ thể histamin typ 1 hoặc chất đối kháng thụ thể histamin typ 2, ví dụ,

loratidine, fexofenadine, desloratidine, levocetirizine, methapyrilene hoặc cetirizine; chất chủ vận thụ thể nhận adrenalin α_1 hoặc chất chủ vận thụ thể nhận adrenalin α_2 , ví dụ phenylephrine, methoxamine, oxymetazoline hoặc metylnorephrine; chất đối kháng thụ thể muscarin M3, ví dụ tiotropium hoặc ipratropium; chất đối kháng/chất chủ vận β_2 thụ thể muscarin M3 kép; chất ức chế PDE, như chất ức chế PDE3, chất ức chế PDE4 hoặc chất ức chế PDE5, ví dụ theophylline, sildenafil, vardenafil, tadalafil, ibudilast, cilomilast hoặc roflumilast; natri cromoglycate hoặc natri nedocromil; chất ức chế xyclooxygenaza (COX), như chất ức chế không chọn lọc (ví dụ, aspirin hoặc ibuprofen) hoặc chất ức chế có chọn lọc (ví dụ celecoxib hoặc valdecoxib); glucocorticosteroid, ví dụ, fluticasone, mometasone, dexamethasone, prednisolone, budesonide, ciclesonide hoặc beclamethasone; kháng thể đơn dòng kháng viêm, ví dụ infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab hoặc mepolizumab; chất chủ vận β_2 , ví dụ, salmeterol, albuterol, salbutamol, fenoterol hoặc formoterol, cụ thể chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài; chất đối kháng integrin, ví dụ natalizumab; chất ức chế phân tử gắn kết, như chất đối kháng VLA-4 ; chất đối kháng thụ thể kinin B₁ hoặc B₂; chất ức chế miễn dịch, như chất ức chế con đường IgE (ví dụ omalizumab) hoặc cyclosporine; chất ức chế metalloprotease nền (MMP), như chất ức chế MMP-9 hoặc MMP-12; chất đối kháng thụ thể tachykinin NK₁, NK₂ hoặc NK₃; chất ức chế proteaza, như chất ức chế elastaza, chymaza hoặc catheopsin G; chất chủ vận thụ thể adenosin A_{2a}; chất đối kháng thụ thể adenosin A_{2b}; chất ức chế urokinaza; chất chủ vận thụ thể dopamin (ví dụ ropinirole), cụ thể là chất chủ vận thụ thể dopamin D2 (ví dụ, bromocriptine); chất điều biến con đường NF κ B, chất ức chế IKK; chất điều biến đường truyền tín hiệu xytokin khác như chất ức chế JAK kinaza, syk kinaza, p38 kinaza, SPHK-1 kinaza, Rho kinaza, EGF-R hoặc MK-2; chất tiêu niêm dịch, chất loãng đờm hoặc chất trị ho; chất kháng sinh; chất kháng virus; vacxin; chemokin; chất phong bế kênh natri biểu mô (ENaC) hoặc chất ức chế kênh natri biểu mô (ENaC); chất chủ vận thụ thể nucleotit, chất chủ vận P2Y₂; chất ức chế thromboxan; niacin; chất ức chế 5-lipoxygenaza (5-LO), ví dụ Zileuton; yếu tố gắn kết, như VLA-4, ICAM hoặc ELAM; thụ thể CRTH2 (DP₂) chất đối kháng; chất đối kháng thụ thể prostaglandin D₂ (DP₁); chất ức chế prostaglandin D₂ synthaza tạo huyết (HPGDS) ; interferon- β , thụ thể TNF hòa tan của người, ví dụ Etanercept; chất ức chế HDAC; chất ức chế phosphoinositotit 3-kinaza gamma (PI3K γ); chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza delta (PI3K δ); chất đối kháng thụ thể CXCR-1 hoặc CXCR-2

; chất ức chế IRAK-4; và, chất ức chế TLR-4 hoặc TLR-9, bao gồm muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và solvat được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và muối này.

Theo đó, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn liên quan đến JAK ở đối tượng, như người hoặc động vật có vú không phải người, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả. Các đối tượng thích hợp mà có thể điều trị được bao gồm động vật nuôi trong nhà hoặc động vật hoang, động vật đồng hành, như chó, mèo, ngựa và tương tự; gia súc bao gồm, bò và các động vật nhai lại khác, lợn, gia cầm, thỏ và tương tự; động vật linh trưởng, ví dụ khỉ, như khỉ rhesus và khỉ cynomolgus (còn gọi là khỉ ăn cua hoặc khỉ đuôi dài), khỉ đuôi sóc, khỉ tamarin, khỉ chimpanzee, khỉ macaque và tương tự; và động vật gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt, chuột nhảy, chuột lang và tương tự. Theo một phương án, hợp chất này được sử dụng ở dạng được dùng, tùy ý trong chất mang được dùng.

Các tình trạng bệnh trong đó việc hướng đích có chọn lọc con đường JAK hoặc điều biến các JAK kinaza, cụ thể là TYK2 được dự định là hữu dụng trong điều trị bao gồm, trong số những tình trạng bệnh lý khác, viêm khớp, hen, các bệnh tự miễn, ung thư hoặc khối u, bệnh tiểu đường, các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý mắt nhất định, viêm, viêm ruột, dị ứng hoặc các tình trạng, bệnh thoái hoá thần kinh, bệnh vảy nến, và thải loại mảnh ghép. Các tình trạng bệnh lý mà có thể có lợi từ việc ức chế chọn lọc TYK2 sẽ được thảo luận chi tiết hơn sau đây.

Theo đó, hợp chất có công thức I hoặc Ia-f hoặc muối được dùng của chúng và solvat, và dược phẩm chứa chúng, có thể được sử dụng để điều trị nhiều tình trạng hoặc bệnh như các tình trạng hoặc bệnh sau:

Viêm khớp, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm khớp tuổi thiếu niên, và viêm khớp vảy nến;

Bệnh hoặc rối loạn tự miễn hoặc viêm, ví dụ viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu tán huyết tự miễn, viêm dạ dày teo tự miễn ở bệnh thiếu máu ác tính, viêm não tủy tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, giảm tiểu cầu tự miễn, viêm mắt giao cảm, nhược cơ, bệnh Graves, xơ gan ứ mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, viêm xơ chai đường mật nguyên phát, viêm gan xâm lấn mạn tính, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu viêm loét đại tràng và bệnh tiểu cầu thận

màng, lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, hội chứng Sjogren, hội chứng Reiter, viêm đa cơ, viêm da cơ, các bệnh liên quan đến interferon typ I bao gồm hội chứng Aicardi–Goutières và các bệnh di truyền Mendel khác có sự biểu hiện quá mức interferon typ I, xơ cứng hệ thống, viêm đa động mạch nút, đa xơ cứng, đa xơ cứng tái phát thuyên giảm, đa xơ cứng nguyên phát tiến triển, đa xơ cứng thứ phát tiến triển, và pemphigoid bong nước, và các bệnh tự miễn khác, mà có thể trên cơ sở tế bào O (dịch thể) hoặc tế bào T, bao gồm hội chứng Cogan, bệnh viêm cột sống dính khớp, u hạt Wegener, rụng tóc tự miễn, bệnh tiểu đường typ I hoặc bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi thiếu niên, hoặc viêm tuyến giáp;

Các bệnh ung thư hoặc khối u, bao gồm ung thư ống tiêu hóa/dạ dày ruột, ung thư đại tràng, ung thư gan, ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và carcinom tế bào vảy, ung thư vú và tuyến vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, u lymphom, bệnh bạch cầu, bao gồm bệnh bạch cầu sinh tủy cấp và bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, u hắc tố bao gồm u hắc tố ở miệng và u hắc tố di căn, sarcom Kaposi, u tủy bao gồm đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh vồng mạc do tiểu đường tăng sinh, hoặc rối loạn có liên quan đến tạo mạch bao gồm các khối u rắn;

Bệnh tiểu đường, bao gồm bệnh tiểu đường typ I hoặc biến chứng bệnh tiểu đường;

Các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở mắt, bao gồm các bệnh tự miễn ở mắt, viêm kết giác mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào bao gồm viêm màng bồ đào có liên quan đến bệnh Behcet và viêm màng bồ đào do kính gây ra, viêm giác mạc, viêm giác mạc do herpes, viêm giác mạc hình chớp, loạn dưỡng nội mô giác mạc, sẹo đục giác mạc, bệnh premphigut ở mắt, loét Mooren, viêm màng cứng, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, viêm khô kết giác mạc (khô mắt), mụn rộp giác mạc, viêm móng mắt thể mi, bệnh sarcoidosis, bệnh mắt do nội tiết, viêm mắt đồng cảm, viêm kết mạc dị ứng, hoặc sự tạo mạch mới ở mắt;

Viêm ruột bao gồm bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, các bệnh ở bụng, viêm trực tràng, viêm dạ dày ruột ưa eosin, hoặc tăng sinh dưỡng bào;

Các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh tế bào thần kinh vận động, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Huntington, thiếu máu não, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh do chấn thương, va đập, độc thần kinh do glutamat hoặc

giảm oxy huyết; thương tổn thiếu máu/tái tưới máu ở bệnh đột quy, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu thận, đau tim, phì đại tim, xơ vữa động mạch và xơ cứng động mạch, giảm oxy huyết ở cơ quan, hoặc kết tụ tiểu cầu;

Các bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn ở da bao gồm viêm da cơ địa, eczema, bệnh vẩy nến, bệnh cứng bì, ngứa hoặc các tình trạng ngứa khác, bạch biến, rụng tóc;

Các phản ứng dị ứng bao gồm viêm da dị ứng ở động vật có vú (bao gồm các bệnh dị ứng ở ngựa như quá mẫn với vết cắn), eczema mùa hè, bệnh ngứa sweet ở ngựa, bệnh thở gấp của ngựa, bệnh viêm đường thở, tắc nghẽn đường thở tái phát, đáp ứng quá mức ở đường thở, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính;

Hen và bệnh tắc nghẽn đường thở khác bao gồm hen mạn tính hoặc lưu cữu, hen muộn, viêm phế quản, hen phế quản, hen dị ứng, hen nội sinh, hen ngoại sinh, hoặc hen do bụi;

Thải loại mảnh ghép, bao gồm thải loại mảnh ghép tiểu đảo tụy, thải loại mảnh ghép tủy xương, bệnh ghép chống chủ, thải loại mảnh ghép cơ quan và tế bào như tủy xương, sụn, giác mạc, tim, đĩa gian đốt sống, tiểu đảo, thận, chi, gan, phổi, cơ, nguyên bào cơ, dây thần kinh, tụy, da, ruột non, hoặc khí quản, hoặc ghép dị chủng.

Tổng hợp hóa học

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các điều kiện thử nghiệm đưa ra trong các sơ đồ sau đây là để minh họa cho các điều kiện thích hợp để thực hiện các biến đổi được thể hiện, và có thể cần hoặc muốn thay đổi các điều kiện chính xác được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I). Cũng sẽ thấy được rằng có thể cần hoặc muốn tiến hành các biến đổi theo trật tự khác với trật tự được mô tả trong các sơ đồ, hoặc thay đổi một hoặc nhiều bước biến đổi, để tạo ra hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Tất cả các dẫn xuất có công thức (I) có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được thể hiện dưới đây hoặc bằng các thay đổi thông thường từ đó. Sáng chế cũng bao gồm một hoặc nhiều quy trình bất kỳ như vậy để điều chế các dẫn xuất có công thức (I), ngoài các hợp chất trung gian mới được sử dụng trong đó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các phản ứng sau có thể được đun nóng bằng nhiệt hoặc bằng bức xạ vi sóng.

Cũng sẽ thấy được rằng có thể cần hoặc muốn tiến hành các biến đổi theo trật tự khác với trật tự được mô tả trong các sơ đồ, hoặc thay đổi một hoặc nhiều bước biến đổi, để tạo ra hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Các phương pháp sau đây, bao gồm các phương pháp được đề cập trong các ví dụ và ví dụ điều chế, minh họa các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức (I). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các hợp chất theo sáng chế, và các hợp chất trung gian điều chế chúng, có thể được tạo ra bằng các phương pháp khác với các phương pháp được mô tả cụ thể ở đây, ví bằng cách thay đổi thích hợp các phương pháp được mô tả ở đây, ví dụ bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các hướng dẫn thích hợp để tổng hợp, hoán chuyển nhóm chức, sử dụng nhóm bảo vệ, v.v., là ví dụ: “Comprehensive Organic Transformations” của RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); “Advanced Organic Chemistry” của J. March, Wiley Interscience (1985); “Designing Organic Synthesis” của S Warren, Wiley Interscience (1978); “Organic Synthesis – The Disconnection Approach” của S Warren, Wiley Interscience (1982); “Guidebook to Organic Synthesis” của RK Mackie và DM Smith, Longman (1982); “Protective Groups in Organic Synthesis” của TW Greene và PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); và “Protecting Groups” của PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); và phiên bản cập nhật bất kỳ của các tài liệu chuẩn này.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng có thể cần hoặc muốn bảo vệ to một hoặc nhiều nhóm nhạy cảm, để ngăn các phản ứng phụ xảy ra ở giai đoạn bất kỳ trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế. Cụ thể, có thể cần hoặc muốn bảo vệ các nhóm amino hoặc axit carboxylic. Các nhóm bảo vệ được sử dụng trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thông thường. Xem, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' của Theodora W Greene và Peter G M Wuts, tái bản lần thứ ba, (John Wiley và Sons, 1999), cụ thể là chương 7 (“Protection for the Amino Group”) và 5 (“Protection for the Carboxyl Group”), được kết hợp ở đây bằng cách biện dẫn, tài liệu này cũng mô tả các phương pháp để loại các nhóm bảo vệ như vậy.

Trong các phương pháp tổng hợp chung sau đây, trừ khi được chỉ định khác, các phần tử thể là như được xác định trên đây là ưu tiên đối với các hợp chất có công thức (I) trên đây.

Khi tỷ lệ dung môi được đưa ra, tỷ lệ này là tỷ lệ thể tích.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực điều chế hợp chất có cấu trúc tương tự. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả theo các sơ đồ sau, hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong các ví dụ, hoặc bằng các quy trình tương tự.

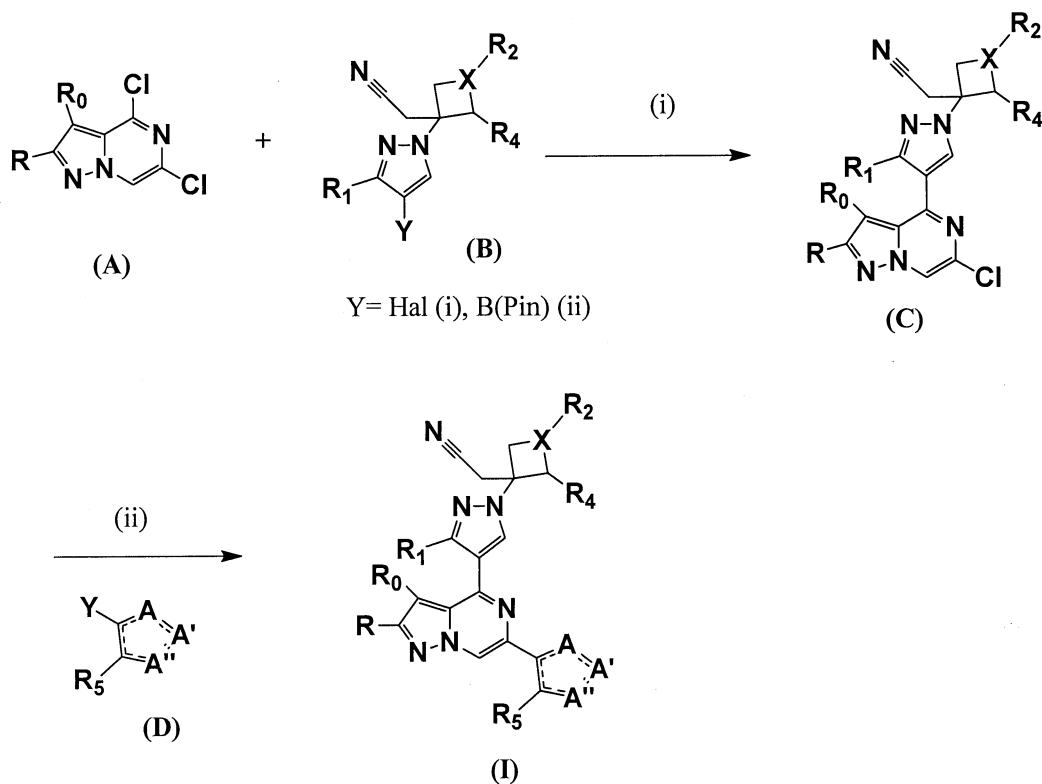
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các điều kiện thử nghiệm đưa ra trong các sơ đồ sau đây là để minh họa cho các điều kiện thích hợp để thực hiện các biến đổi được thể hiện, và có thể cần hoặc muốn thay đổi các điều kiện chính xác được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng có thể cần hoặc muốn bảo vệ to một hoặc nhiều nhóm nhạy cảm, để ngăn các phản ứng phụ xảy ra ở giai đoạn bất kỳ trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế. Cụ thể, có thể cần hoặc muốn bảo vệ các nhóm amino hoặc axit carboxylic. Các nhóm bảo vệ được sử dụng trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thông thường. Xem, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' của Theodora W Greene và Peter G M Wuts, tái bản lần thứ ba, (John Wiley và Sons, 1999), cụ thể là chương 7 ("Protection for the Amino Group") và 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), được kết hợp ở đây bằng cách biện dẫn, tài liệu này cũng mô tả các phương pháp để loại các nhóm bảo vệ như vậy.

Tất cả các dẫn xuất có công thức (I) có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được thể hiện dưới đây hoặc bằng các thay đổi thông thường từ đó. Sáng chế cũng bao gồm một hoặc nhiều quy trình bất kỳ như vậy để điều chế các dẫn xuất có công thức (I), ngoài các hợp chất trung gian mới được sử dụng trong đó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các phản ứng sau có thể được đun nóng bằng nhiệt hoặc bằng bức xạ vi sóng.

Cũng sẽ thấy được rằng có thể cần hoặc muốn tiến hành các biến đổi theo trật tự khác với trật tự được mô tả trong các sơ đồ, hoặc thay đổi một hoặc nhiều bước biến đổi, để tạo ra hợp chất mong muốn theo sáng chế. Các sơ đồ này minh họa các phương pháp hữu dụng trong tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Chúng không làm thu hẹp phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

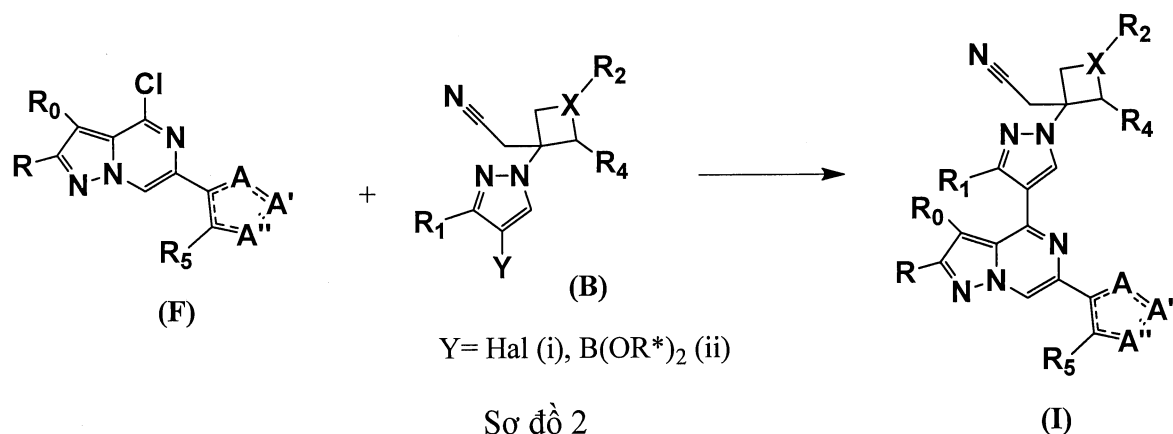
Theo quy trình đầu tiên, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (A), (B), (C) và (D), như được minh họa bằng sơ đồ 1.



Sơ đồ 1

Theo sơ đồ 1, hợp chất có công thức Bi (trong đó Y=Hal) được chuyển đổi thành hợp chất có công thức Bii (Y=B(OR*)₂) bằng cách xử lý bằng boronat thích hợp như B₂(Pin)₂, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như K₂CO₃, và chất xúc tác thích hợp, như Pd(dppf)Cl₂ trong dung môi thích hợp, như dioxan. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng biết được rằng các chiến lược kết hợp cơ kim khác có thể được sử dụng bao gồm các tác nhân kết hợp, kim loại và tổ hợp dung môi khác. Hợp chất có công thức Bii được điều chế và tách như được mô tả trên đây hoặc được điều chế tại chỗ mà không tách theo chiến lược kết hợp chéo liên tục mà đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ. Do đó, hợp chất có công thức Bii được kết hợp chéo với hợp chất có công thức A với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như Pd(dppf)Cl₂, với bazơ thích hợp, như K₂CO₃ trong dung môi thích hợp như dioxan ở nhiệt độ thích hợp từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Hợp chất có công thức C thu được được kết hợp chéo với hợp chất có công thức D chứa nhóm dôi chuyển thích hợp, như Bu₃Sn hoặc (Pin)₂B, với chất xúc tác kim loại thích hợp, như Pd(PPh₃)₄, trong dung môi thích hợp, như MeCN ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ tăng cao.

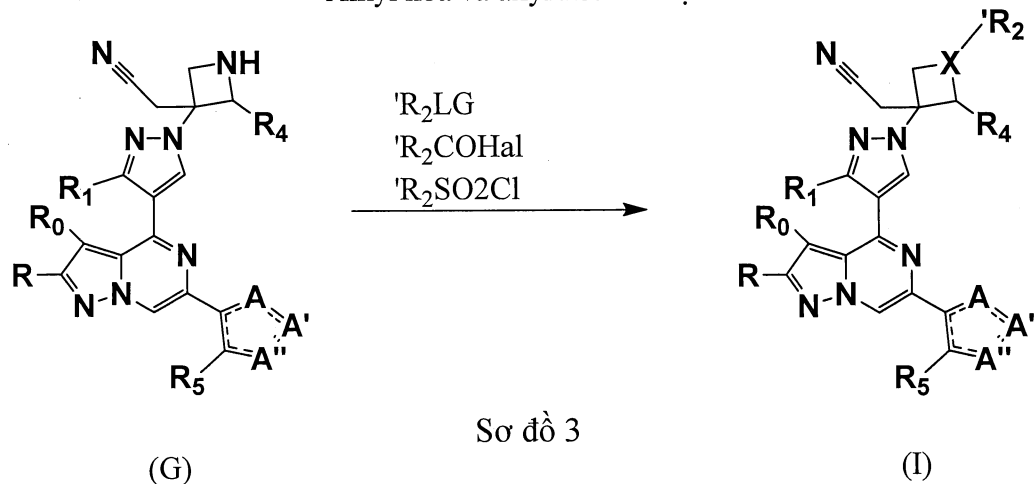
Theo quy trình thứ hai, hợp chất có công thức I cũng được điều chế bằng phản ứng kết hợp chéo cơ kim của các hợp chất có công thức F với các hợp chất có công thức B, sơ đồ 2.



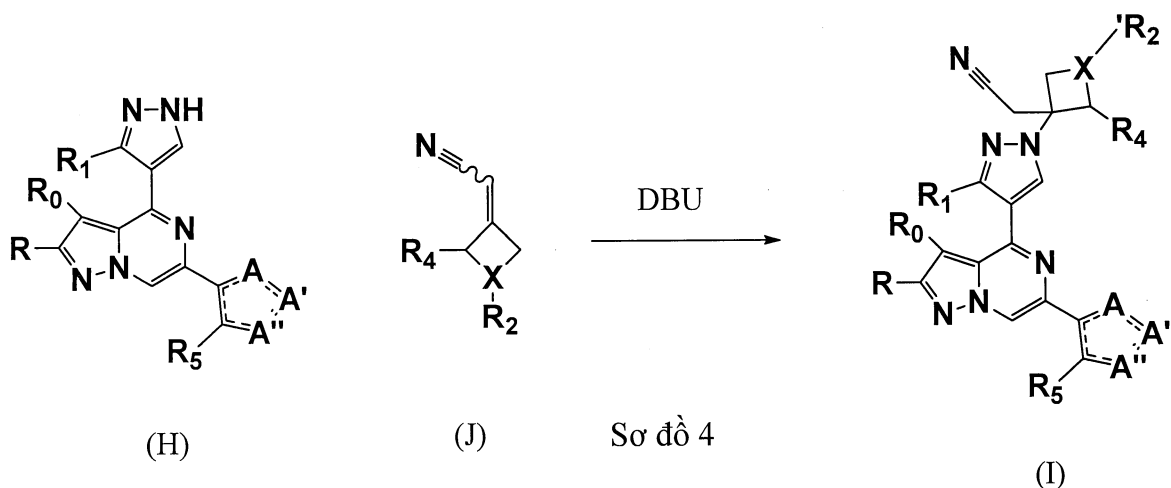
Hợp chất có công thức Bi (trong đó Y=Hal) được chuyển đổi thành hợp chất có công thức Bii (Y=B(OR*)₂) bằng cách xử lý bằng boronat thích hợp như B(Pin)₂, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như K₂CO₃, và chất xúc tác thích hợp, như Pd(dppf)Cl₂ trong dung môi thích hợp, như dioxan. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng biết được rằng các chiến lược kết hợp cơ kim khác có thể được sử dụng bao gồm các tác nhân kết hợp, kim loại và tổ hợp dung môi khác. Hợp chất có công thức Bii được điều chế và tách như được mô tả trên đây hoặc được điều chế tại chỗ mà không tách theo chiến lược kết hợp chéo liên tục mà đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ. Do đó, hợp chất có công thức Bii được kết hợp chéo với hợp chất có công thức F với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như Pd(dppf)Cl₂, với bazơ thích hợp, như K₂CO₃ trong dung môi thích hợp như dioxan ở nhiệt độ thích hợp từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu.

Theo quy trình thứ ba, hợp chất có công thức I được điều chế bằng cách alkyl hóa, axyl hóa, sulfonyl hóa v.v., hợp chất có công thức G, sơ đồ 3.

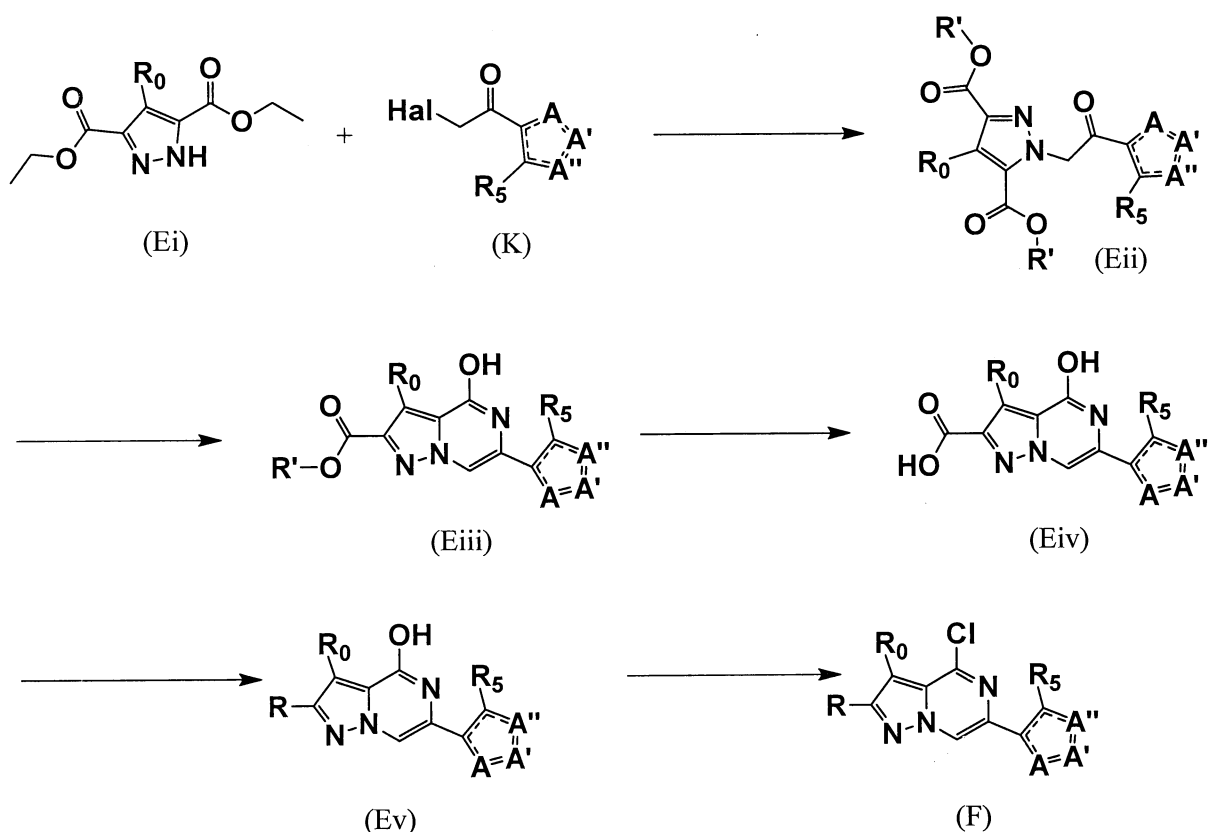
Alkyl hóa và axyl hóa NH tự do



Theo quy trình thứ tư, hợp chất có công thức I được điều chế bằng cách cộng hợp Michael hợp chất có công thức H với hợp chất có công thức J với sự có mặt của bazơ không ái nhân thích hợp, như DBU trong dung môi thích hợp, như MeCN ở nhiệt độ thích hợp, sơ đồ 4.



Sơ đồ 5 minh họa phương pháp điều chế các hợp chất có công thức F. Dieste có công thức Ei được xử lý bằng tác nhân alkyl hóa có công thức K và bazơ như K_2CO_3 trong dung môi thích hợp như MeCN. Dieste có công thức Eii thu được sau đó được đóng vòng với sự có mặt của NH_4OAc trong dung môi thích hợp như EtOH ở nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất dị vòng hai vòng có công thức Eiii. Hợp chất có công thức Eiii được thủy phân thành hợp chất có công thức Eiv bằng bazơ thích hợp, như LiOH, trong dung môi thích hợp như MeOH. Axit carboxylic acid có công thức Eiv thu được được khử carboxyl hóa bằng nhiệt độ trong dung môi thích hợp, như sulfolan ở nhiệt độ cao như $280^\circ C$. Hợp chất có công thức Ev thu được được clo hóa bằng cách xử lý bằng chất phản ứng thích hợp như $POCl_3$, trong dung môi thích hợp, như MeCN, ở nhiệt độ thích hợp như nhiệt độ hồi lưu để điều chế các hợp chất có công thức F.



Sơ đồ 5

Các sơ đồ và phần mô tả sau đưa ra những chi tiết chung về việc điều chế các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực điều chế hợp chất có cấu trúc tương tự. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả theo các sơ đồ sau, hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong các ví dụ, hoặc bằng các quy trình tương tự.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các điều kiện thử nghiệm đưa ra trong các sơ đồ sau đây là để minh họa cho các điều kiện thích hợp để thực hiện các biến đổi được thể hiện, và có thể cần hoặc muốn thay đổi các điều kiện chính xác được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng có thể cần hoặc muốn bảo vệ to một hoặc nhiều nhóm nhạy cảm, để ngăn các phản ứng phụ xảy ra ở giai đoạn bất kỳ trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế. Cụ thể, có thể cần hoặc muốn bảo vệ các nhóm amino hoặc axit carboxylic. Các nhóm bảo vệ được sử dụng trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thông thường. Xem, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* của Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts, tái bản lần

thứ ba, (John Wiley và Sons, 1999), cụ thể là chương 7 (“Protection for the Amino Group”) và 5 (“Protection for the Carboxyl Group”), được kết hợp ở đây bằng cách biện dẫn, tài liệu này cũng mô tả các phương pháp để loại các nhóm bảo vệ như vậy.

Tất cả các dẫn xuất có công thức I và Ia-f có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được thể hiện dưới đây hoặc bằng các thay đổi thông thường từ đó. Sáng chế cũng bao gồm một hoặc nhiều quy trình bất kỳ như vậy để điều chế các dẫn xuất có công thức (I), ngoài các hợp chất trung gian mới được sử dụng trong đó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy được rằng các phản ứng sau có thể được đun nóng bằng nhiệt hoặc bằng bức xạ vi sóng.

Khi thực hiện việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng cần phải lấy mẫu và thử nghiệm hỗn hợp phản ứng trước khi làm sạch để theo dõi tiến trình phản ứng và quyết định xem phản ứng có nên được tiếp tục hay phản ứng đã sẵn sàng để làm sạch để thu được sản phẩm mong muốn. Các phương pháp phổ biến để thử nghiệm hỗn hợp phản ứng bao gồm phương pháp sắc kí lớp mỏng (thin-layer chromatography - TLC), phương pháp sắc kí lỏng/phổ khối (liquid chromatography/mass spectroscopy - LCMS), và phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR).

Người có kỹ năng trong lĩnh vực cũng sẽ thấy được rằng các hợp chất theo sáng chế có thể điều chế được dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân hình học (ví dụ, thể cis và trans trên vòng xycloalkan). Các chất đồng phân này có thể được tách bằng các kỹ thuật sắc kí chuẩn, như sắc ký pha thường trên silica gel, sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn. Người có kỹ năng trong lĩnh vực cũng sẽ thấy được rằng một số hợp chất theo sáng chế là bất đối và do đó có thể điều chế được dưới dạng hỗn hợp racemic hoặc hỗn hợp không triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh. Một số phương pháp tách các chất đồng phân đối ảnh là có sẵn và đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Phương pháp được ưu tiên để tách các chất đồng phân đối ảnh thông thường là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng pha tĩnh bất đối.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi được lưu ý theo cách khác, các phản ứng được thực hiện trong khí quyển nitơ. Phương pháp sắc kí trên silica gel được tiến hành bằng cách sử dụng silica gel cỡ 250-400 mesh dùng nitơ có áp (~10-15 psi) để đẩy dung môi qua cột (“sắc kí nhanh”). Khi được chỉ định, các dung dịch và hỗn hợp phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi kiểu quay trong chân không.

Cách định danh trong sáng chế là như được mô tả bởi IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) và sử dụng ChemBioDraw Ultra 13.0, Perkin Elmer để gọi tên.

Các ví dụ và ví dụ điều chế không hạn chế sau đây minh họa việc điều chế các hợp chất và muối theo sáng chế. Trong các ví dụ và ví dụ điều chế chế dưới đây, và trong các sơ đồ nêu trên, các chữ viết tắt, các định nghĩa và quy trình phân tích sau có thể được đề cập. Các chữ viết tắt khác phổ biến trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Phương pháp định danh IUPAC chuẩn đã được sử dụng.

AcOH là axit axetic;

aq. là chứa nước;

Boc là tert-butoxycarbonyl;

br là rộng (broad);

nước muối là dung dịch natri clorua bão hòa trong nước;

t-Bu là tert-butyl;

n-BuLi là n-butyllithi;

°C là độ bách phân;

Cbz là carbobenzyloxy;

CDCl₃ là deuterio-cloroform;

CDI là 1,1'-cacbonyldiimidazol;

đặc là được cô đặc (khi nói đến các chất phản ứng);

Cs₂CO₃ là xesi carbonat;

δ là độ dịch chuyển hóa học;

d là bộ đôi;

DBU là 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en;

DCM là diclometan;

DHP là 3,4-dihydro-2H-pyran;

DIPEA là N,N-diisopropyletylamin;
 DMAP là 4-dimetylaminopyridin;
 DMF là N,N-dimetylformamit;
 DMSO là dimetyl sulfoxit;
 Et₂O là dietyl ete;
 EtOAc là etyl axetat;
 EtOH là etanol;
 (EtO)₂P(O)CH₂CN là dietyl (xyanometyl)phosphonat;
 g là gam;
 GCMS là phổ khối sắc ký khí
 HCl là axit clohydric;
 HCO₂H là axit formic;
 HPLC là sắc ký lỏng hiệu năng cao;
 hrs là giờ;
 H₂SO₄ là axit sulfuric;
 K₂CO₃ là kali cacbonat;
 KH₂PO₄ là kali dihydro phosphat
 K₂HPO₄ là kali monohydro phosphat;
 K₃PO₄ là kali phosphat (tribazo);
 KOAc là kali axetat
 L là lít;
 LCMS là phổ khối sắc ký lỏng;
 LiBr là lithi bromua;
 LiOH là lithi hydroxit;
 m là đa bộ;
 M là mol/L;
 MeCN là axetonitril;
 MeOH là metanol;
 mg là miligam;
 MgSO₄ là magie sulfat;
 MHz là megaHertz;
 min là phút;

mL là mililít;

mmol là milimol;

mol là mol;

MS m/z là đỉnh ion phổ khối;

MTBE là metyl t-butyl ete

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ là natri triacetoxylborohydrua;

Na_2CO_3 là natri carbonat;

NaHCO_3 là natri hydro carbonat;

NaH_2PO_4 là natri dihydro phosphat;

Na_2HPO_4 là natri monohydro phosphat;

NaI là natri iodua;

NaIO_4 là natri periodat;

NaOAc là natri axetat;

NaOCl là natri hypoclorit;

NaOH là natri hydroxit;

NH_3 là amoniac;

NH_4Cl là amoni clorua;

NH_4OH là amoni hydroxit;

NH_4OAc là amoni axetat;

NMR là cộng hưởng từ hạt nhân;

OsO_4 là osmi tetroxit;

Pd/C là paladi trên cacbon;

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ là 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua (CAS: 72287-26-4);

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2.\text{DCM}$ là 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II)diclorua; phức với diclometan (CAS: 95464-05-4);

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ là paladi axetat;

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ là tetrakis(triphenylphosphin)paladi;

PMB-Cl là (4-metoxyl)benzyl clorua;

POCl_3 là phospho(V) oxyclorua;

ppm là phần triệu;

psi là pound lực trên inch vuông;

PTSA là axit para-toluensulfonic

PyHBr₃ là pyridin hydrobromua perbromua

PyHCl là pyridin hydroclorua

q là bộ bốn;

Rt là thời gian lưu;

Rh₂(OAc)₄ là dime rhodi (II) axetat;

RuCl₃ hydrat là ruteni(II) clorua hydrat;

s là đơn;

SOCl₂ là thionyl clorua;

t là bộ ba;

TBAB là tetrabutylamoni bromua

TEA là trietylamin;

TFA là axit trifloaxetic;

THF là tetrahydrofuran;

TMSCl là corotrimetylsilan;

μL là microlít;

μmol là micromol

XPhos Pd G2 là cloro(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II); CAS 1310584-14-5.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance - NMR) ¹H trong mọi trường hợp phù hợp với cấu trúc đã đề xuất. Độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được đưa ra ở đơn vị phần triệu trường thấp từ tetrametylsilan bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường để gọi tên của các đỉnh chính: ví dụ, s, đơn; d, bộ đôi; t, bộ ba; q, bộ bốn; m, đa bộ; br, rộng. Các chữ viết tắt sau đây đã được sử dụng cho các dung môi NMR phổ biến: CD₃CN, deuteroaxetonitril; CDCl₃, deuterochloroform; DMSO-d₆, deuterodimetylsulfoxit; và CD₃OD, deuterometanol. Nếu thích hợp, các chất đồng phân hồ biến có thể được ghi nhận trong dữ liệu NMR; và một số proton trao đổi được có thể không nhìn thấy.

Phổ khối được ghi bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa va chạm điện tử (EI), ion hóa bằng điện tử (ESI) hoặc ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (APCI). Các ion quan sát thấy được báo cáo bằng MS m/z và có thể là ion dương của hợp chất [M]⁺, hợp chất và proton [MH]⁺, hoặc hợp chất và ion natri [MNa]⁺. Trong một số trường hợp, các

ion quan sát thấy duy nhất có thể là các ion dạng mảnh được báo cáo dưới dạng [Mh-(mảnh bị mất)]⁺. Nếu thích hợp, các ion được báo cáo được gán cho các đồng vị của clo (³⁵Cl và/hoặc ³⁷Cl), brom (⁷⁹Br và/hoặc ⁸¹Br) và thiếc (¹²⁰Sn).

Khi phương pháp TLC, sắc ký hoặc HPLC được sử dụng để tinh chế các hợp chất, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn dung môi hoặc tổ hợp dung môi thích hợp bất kỳ để tinh chế hợp chất mong muốn. Việc tách bằng sắc ký (trừ HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng chất hấp phụ silica gel trừ khi được lưu ý khác.

Tất cả các phản ứng được tiến hành bằng cách khuấy liên tục trong khí quyển nitơ hoặc argon trừ khi được lưu ý khác. Trong một số trường hợp, các phản ứng được sục khí nitơ hoặc argon trước khi bắt đầu phản ứng. Trong các trường hợp này, khí nitơ hoặc argon được sục dạng bong bóng qua pha lỏng của hỗn hợp trong khoảng thời gian xác định. Dung môi được sử dụng là dung môi ở cấp độ khan có bán trên thị trường. Tất cả các nguyên liệu ban đầu đều là sản phẩm có bán trên thị trường. Trong một số trường hợp, mã số nhận dạng Chemical Abstracts Service (CAS) được đưa ra để nhằm làm rõ thêm. Trong một số trường hợp, các nguyên liệu ban đầu được điều chế theo quy trình đã báo cáo trong tài liệu như chỉ ra bằng dấu hoa thị (*). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rõ rằng từ “cô đặc” như được sử dụng ở đây nói chung chỉ việc làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm thấp, thường được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi kiểu quay.

Các điều kiện GCMS

Cột: 12m x 0,2mm, HP-1 methyl Siloxane, màng 0,33 µm, dòng qua cột 1,0 ml/phút.

Phương pháp: 7,6 phút: Nhiệt độ lò ban đầu 105 °C; giữ 0,1 phút; tăng 30°C/phút đến điểm cuối 300°C ở 7,6 phút; hoặc 7,6 phút: Nhiệt độ lò ban đầu 60°C; giữ 0,1 phút; tăng 40°C/phút đến điểm cuối 320°C ở 7,6 phút; hoặc 5,1 phút: Nhiệt độ lò ban đầu 40°C; giữ 0,1 phút; tăng 30°C/phút đến điểm cuối 150°C ở 5,1 phút.

Các thông số đầu vào GC: Đầu vào trước, tách 30:1, He, áp suất 55,16 KPa (8 psi), nhiệt độ đầu phun 250°C, dòng tổng 33,9ml/phút.

Điều chỉnh MSD: Nhiệt độ nguồn 230°C, nhiệt độ Quad 150°C, nhiệt độ Aux2 280°C

Thể tích bơm: 1,0 µL

Thành phần hệ thống: Lò Agilent 5890 GC Oven với bộ phát hiện chọn lọc theo khối lượng Agilent 5973 Mass Selective Detector

Các điều kiện LCMS

Axit: Waters Acquity HSS T3, 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 μm ; nhiệt độ cột 60°C

Bazo: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,8 μm ; nhiệt độ cột 60°C

Pha động: A: 0,1% axit formic trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,1% axit formic trong axetonitril (thể tích/thể tích).

Pha động A: 0,1% amoniac trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,1% amoniac trong axetonitril (thể tích/thể tích)

Profin gradien: Chạy 1,5 phút: Các điều kiện ban đầu: A-95%:B-5%; giữ ở điều kiện ban đầu trong khoảng từ 0,0-0,1 phút; tăng tuyến tính đến A-5%:B-95% trong 0,1-1,0 phút; giữ ở A-5%:B-95% trong khoảng từ 1,0-1,1 phút; trở về các điều kiện ban đầu trong 1,1-1,5 phút

Phương pháp tinh chế (PM)

Các hợp chất trong các ví dụ được tinh chế bằng một trong số các phương pháp tinh chế (PM) được đề cập sau đây trừ khi được mô tả theo cách khác:

Phương pháp tinh chế A: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Agella venusil ASB C18 150x21,2mmx5 μm , từ 16% MeCN trong nước (0,225% axit formic) đến 36% MeCN trong nước (0,225% axit formic)]

Phương pháp tinh chế B: HPLC điều chế sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250 x 21,2mm x 8 μm hoặc 150mm x 25mm x 5 μm ; từ 16-55% MeCN trong nước (0,1% amoniac) đến 36-60% MeCN trong nước (0,1% amoniac)]

Phương pháp tinh chế C: [YMC -Actus Triart C18 150x30 μm , từ 24% MeCN trong nước (0,1 % amoniac) đến 44% MeCN trong nước (0,1 % amoniac)]

Phương pháp tinh chế D: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250x21,2mmx8 μm , từ 25% MeCN trong nước (amoniac pH=10) đến 45% MeCN trong nước (amoniac pH=10)] tiếp theo là sắc kí bất đối bằng cách sử dụng AS 250x25mm I.D. cột 20 μM , với CO₂ siêu tới hạn: EtOH hoặc IPA (dung dịch nước amoniac 0,05%) 70:30 ở tốc độ dòng từ 50-80 mL/phút

Phương pháp tinh chế E: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250x21,2mmx8 μm , từ 25% MeCN trong nước (0,225% amoniac) đến 45% MeCN trong nước (0,225% amoniac) tiếp theo là sắc kí bất đối bằng cách sử dụng cột AD 250mmx30mmx20 μm với pha động A: CO₂ siêu tới hạn và pha động B MeOH với 0,1% amoniac A:B 50:50 ở tốc độ dòng 180 mL/phút

Phương pháp tinh chế F: Sắc kí cột silica gel giải hấp bằng 100% DCM đến 12% MeOH với 1% NH₄OH.

Phương pháp tinh chế G: Sắc kí cột silica gel giải hấp bằng 97:2:1 DCM:MeOH:NH₃ tiếp theo là HPLC điều chế.

Phương pháp tinh chế H: HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột: Waters XBridge C18 19mm x 100mm, 5 μ ; pha động A: 0,03% amoni hydroxit trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,03% amoni hydroxit trong axetonitril (thể tích/thể tích); từ 5-20% B đến 40-100% B ở tốc độ dòng 25 mL/phút.

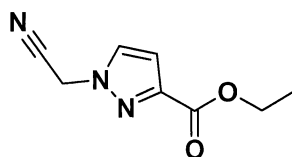
Phương pháp tinh chế I: HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột: Waters Sunfire C18 19mm x 100mm, 5 μ ; pha động A: 0,05% TFA trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,05% TFA trong axetonitril (thể tích/thể tích); từ 20% B đến 40% B ở 6,75 phút, sau đó đến 100% B ở 7 phút ở tốc độ dòng 30 mL/phút.

Độ quay riêng

Độ quay riêng dựa vào phương trình $[\alpha] = (100[\alpha]) / (l \cdot c)$ và được báo cáo dưới dạng các số không có đơn vị trong đó nồng độ c theo đơn vị g/100 mL và độ dài đường đi l theo đơn vị deximet. Các đơn vị độ quay riêng, (deg·mL)/(g·dm), là ẩn và không kèm theo trị số được báo cáo.

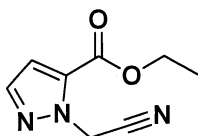
Ví dụ điều chế 1

ethyl 1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



và

ethyl 1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung ethyl 1H-pyrazol-3-carboxylat (750 g, 5,36 mol) tiếp theo là 2-cloroaxetonitril (450 g, 5,96 mol) vào huyền phù chứa Cs₂CO₃ (2100 g, 6,44 mol) trong DMF (12 L), và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Phản ứng được rót vào nước (12 L) và chiết bằng EtOAc (5 x 5 L). Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 5 L), làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để tạo ra phần cặn mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra ethyl 1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

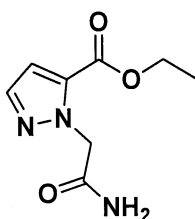
(398 g, 39%) dưới dạng dầu màu vàng và etyl 1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (680 g). Etyl 1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat được hòa tan trong MTBE (15 L) và rửa bằng nước muối (3 x 5 L), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra hợp chất dưới dạng dầu màu vàng (489 g, 51%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,49 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,29 (q, 2 H), 1,29 (t, 3 H).

LCMS $m/z = 180,1$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 2

Etyl 1-(2-amino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

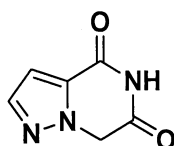
Bổ sung H_2SO_4 đặc (377 mL, 7,04 mol) ở khoảng 25°C vào dung dịch chứa etyl 1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (Ví dụ điều chế 1, 235,5 g, 1,32 mol) trong TFA (1,2 L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ trước khi kết hợp với phản ứng song song và cô đặc để loại bỏ hầu hết TFA. Phần còn lại được rót vào nước đá (5 L) và chiết bằng EtOAc (5 L). Pha nước được chiết tiếp bằng EtOAc (10 x 5 L) và các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2 x 10 L), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (477 g, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 5,90 (br, s, 1 H), 5,71 (br, s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,35 (q, 2 H), 1,37 (t, 3 H).

LCMS $m/z = 198,2$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 3

Pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4,6(5H,7H)-dion



Bổ sung NaOtBu (498 g, 5,20 mol) trong THF (4 L) ở khoảng 25°C vào dung dịch chứa etyl 1-(2-amino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (Ví dụ điều chế 2, 466 g, 2,17

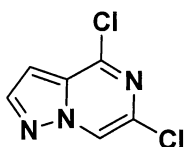
mol) trong EtOH (56 L). Huyền phù màu trắng hình thành trong quá trình bổ sung và sau đó hỗn hợp này được đun nóng đến khoảng 70°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến khoảng 25°C và axit hóa đến khoảng pH 6 bằng dung dịch nước HCl 12 M (500 mL), dẫn đến tạo thành huyền phù màu trắng. Hỗn hợp này được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (được phối trộn với natri clorua) dưới dạng chất rắn màu vàng (783 g). Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,82 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H).

LCMS m/z = 152,1 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 4

4,6-Diclopypyrazolo[1,5-a]pyrazin



Ba phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

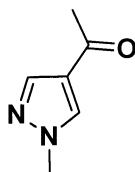
Pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4,6(5H,7H)-dion (Ví dụ điều chế 3, 278 g, 1,14 mol) được bổ sung vào POCl_3 (1,84 kg, 12 mol) ở khoảng 25°C, tiếp theo là PyHCl (131 g, 1,14 mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 120°C trong khoảng 16 giờ. Các phản ứng được làm mát đến khoảng 25°C và cô đặc để loại bỏ hầu hết POCl_3 . Từng phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc (2 L) và ba phần chiết EtOAc được kết hợp và rót vào dung dịch nước NaH_2PO_4 1M (7,5 L) ở khoảng 25°C và lọc qua tấm Celite®. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (3 x 2 L) và tất cả dịch lọc được kết hợp và tách khỏi pha nước. Pha nước được chiết bằng MTBE (10 L). Các phần chiết EtOAc và MTBE kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 5 L), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký và sản phẩm được nghiền tinh chế bằng ete dầu mỏ (300 mL) và lọc. Bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (110 g, 22%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H).

LCMS m/z = 189,8 $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{37}Cl)

Ví dụ điều chế 5

1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

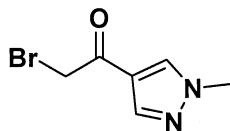
Bổ sung H₂SO₄ đặc (75 g, 0,75 mol) ở khoảng 20°C vào hỗn hợp 1-methylpyrazol (750 g, 9,16 mol) và anhydrit axetic (1,7 kg, 16,67 mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 150°C trong khoảng 3 giờ. Sau khi làm mát, hai hỗn hợp được kết hợp, rót vào nước đá (15 L), điều chỉnh đến khoảng pH=10 bằng dung dịch nước NaOH 20% và chiết bằng DCM (4 x 10 L). Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (1240 g, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

GCMS m/z = 109,0 [M-CH₃]⁺

Ví dụ điều chế 6

2-Bromo-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

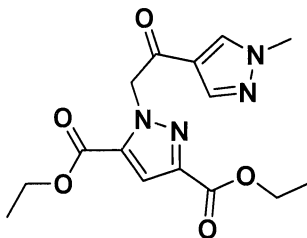
Bổ sung PyHBr₃ (1,6 kg, 5 mol) ở khoảng 15°C vào dung dịch chứa 1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ điều chế 5, 620 g, 5 mol) trong DCM (12 L) và etanol (3 L). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 15°C trong khoảng 18 giờ. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp, ngừng phản ứng bằng nước (10 L), tách, và pha nước được chiết bằng DCM (4 x 10 L). các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để loại bỏ khoảng 69 L dung môi. Phần còn lại được pha loãng bằng ete dầu mỏ (5 L), khuấy ở khoảng 15°C trong khoảng 30 phút và hỗn hợp này được lọc. Chất kết tủa được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (1,73 kg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

LCMS m/z = 203,1 [MH]⁺ (đồng vị ⁷⁹Br)

Ví dụ điều chế 7

Diethyl 1-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat



Hai phản ứng được thực hiện song song.

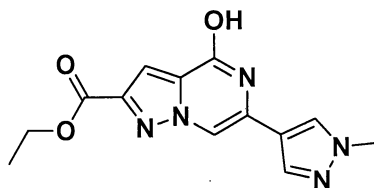
Bổ sung Cs_2CO_3 (1050 g, 3,23 mol) ở khoảng 20°C vào hỗn hợp 2-bromo-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ điều chế 6; 500 g, 2,46 mol) và diethyl-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat (580 g, 2,73 mol) trong DMF (8 L). Sau khoảng 18 giờ, hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp, pha loãng bằng nước (10 L) và chiết bằng DCM (3 x 10 L). Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (1,53 kg, 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,96 (s, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 4,45 (q, 2 H), 4,32 (q, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 1,44 (t, 3 H), 1,36 (t, 3 H).

LCMS $m/z = 335,0$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 8

Etyl 4-hydroxy-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat



Ba phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

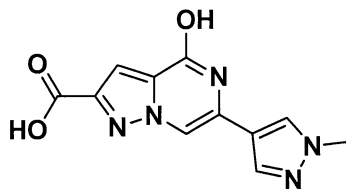
Bổ sung NH_4OAc (352 g, 4,57 mol) ở khoảng 20°C vào dung dịch chứa diethyl 1-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat (Ví dụ điều chế 7; 510 g, 1,52 mol) trong ethanol (6 L). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong nồi hấp ở khoảng 130°C trong khoảng 24 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được làm mát đến khoảng 50°C và được kết hợp và lọc. Chất kết tủa được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1090 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,35 (br, s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,34 (q, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H).

LCMS $m/z = 288,0$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 9

Axit 4-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

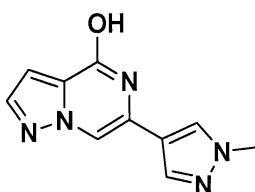
Bổ sung vào huyền phù chứa etyl 4-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat (Ví dụ điều chế 8, 545 g, 1,9 mol) trong MeOH (10 L), dung dịch nước NaOH 1M (5,75 L) ở khoảng 20°C. Sau khoảng 30 phút, huyền phù này trở thành dung dịch trong suốt và tiếp tục khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến khoảng pH = 2 bằng dung dịch nước HCl 12M (650 mL), kết hợp, và cô đặc để loại bỏ hầu hết MeOH. Phần còn lại được lọc và chất kết tủa được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (1040 g, 100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,25 (br, s, 1 H), 11,67 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

LCMS m/z = 260,0 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 10

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol



Năm phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

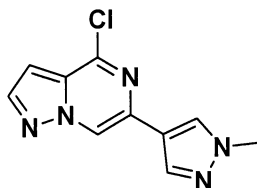
Axit 4-hydroxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic (Ví dụ điều chế 9, 85 g, 0,328 mol) được bổ sung từng phần vào sulfolan đã gia nhiệt trước (800 mL) ở khoảng 280°C. Năm hỗn hợp phản ứng này khuấy ở khoảng 280°C trong khoảng 2 giờ, làm mát đến khoảng 25°C, và khuấy trong khoảng 18 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được kết hợp và hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký giải hấp bằng ete dầu mỏ-EtOAc (10:1 đến 0:1), sau đó là DCM-MeOH (10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (490 g, 75%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,45 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 216,0$ $[MH]^+$

Ví dụ điều chế 11

4-Clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

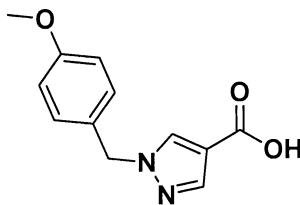
Bổ sung $POCl_3$ (2006 g, 13 mol) ở khoảng $25^\circ C$ vào huyền phù chứa 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol (Ví dụ điều chế 10, 307 g, 1,43 mol) trong MeCN (7,5 L). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng $85^\circ C$ trong khoảng 48 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được kết hợp và lọc. Chất kết tủa được rửa bằng EtOAc và làm khô trong chân không. Chất kết tủa đã làm khô precipitate được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra chất rắn màu vàng mà được hòa tan trong DCM (15 L) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 1M (5 L). DCM được cô đặc để loại bỏ khoảng 13 L dung môi và phần còn lại được pha loãng bằng MTBE (2 L) và ete dầu mỏ (2 L). Hỗn hợp này được lọc và chất kết tủa được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (385 g, 58%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,22 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 233,8$ $[MH]^+$ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ điều chế 12

Axit 1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic



Phần 1: Ba phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

Bổ sung PMB-Cl (85,8 g, 548 mmol) và K_2CO_3 (23,7 g, 171 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (16 g, 110 mmol) trong MeCN (160 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 18 giờ. Ba mẻ được làm mát, kết hợp và lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra etyl 1-(4-metoxybenzyl)-1H-

pyrazol-4-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

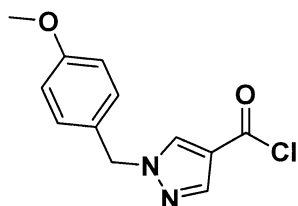
Phần 2: Ba phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

Bổ sung dung dịch chứa LiOH (10 g, 238 mmol) trong nước (75 mL) vào dung dịch có khuấy chứa ethyl 1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat thô (phần 1, 50,0 g, 96 mmol) trong THF (150 mL) và MeOH (150 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được kết hợp và làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được pha loãng bằng nước (800 mL) và MeOH (150 mL) và rửa bằng EtOAc (2 x 500 mL). Các phần chiết EtOAc được loại bỏ và dung dịch nước được axit hóa đến khoảng pH = 2 bằng dung dịch nước HCl 6M và chiết bằng EtOAc (2 x 800 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (500 mL), làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (33,0 g, 83% cho hai bước).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,34 (br, s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,89 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H).

Ví dụ điều chế 13

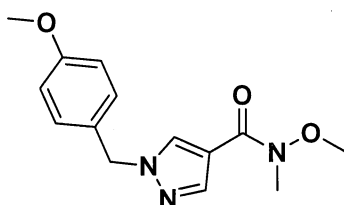
1-(4-Metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-carbonyl clorua



Dung dịch chứa axit 1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (Ví dụ điều chế 12, 25,0 g, 110 mmol) trong SOCl₂ (40 mL) được khuấy ở khoảng 60°C trong khoảng 5 giờ. Dung dịch này được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (27,0 g, 100%) mà được sử dụng không cần tinh chế hoặc xác định đặc tính thêm.

Ví dụ điều chế 14

N-Metoxi-1-(4-metoxymethyl)-N-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit



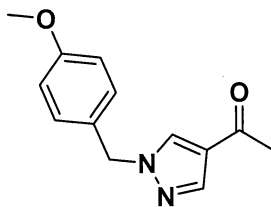
Bổ sung từ từ dung dịch chứa 1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-carbonyl clorua (Ví dụ điều chế 13, 27,0 g, 108 mmol) trong DCM (50 mL) vào dung dịch chứa N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (26,3 g, 269 mmol) và TEA (131,0 g, 1,29 mol) trong DCM (200 mL). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (150 mL) và nước (300 mL). Các phần chiết DCM kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20,0 g, 67%) dưới dạng dầu màu nâu mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 6,89 (d, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,31 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 275,0$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 15

1-(1-(4-Metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

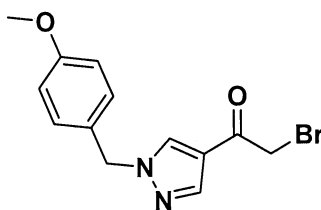
Bổ sung từng giọt metylmagie bromua 3M trong ete (24,2 mL) ở khoảng 0°C vào dung dịch chứa N-metoxymethyl-1-(4-metoxymethyl)-N-methyl-1H-pyrazol-4-carboxamid (Ví dụ điều chế 14, 10,0 g, 36,3 mmol) trong THF (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến khoảng 25°C và khuấy trong khoảng 5 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại đã cô đặc từ cả hai thử nghiệm được kết hợp và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10,0 g, 60%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,47 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 231,7$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 16

2-Bromo-1-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on



Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

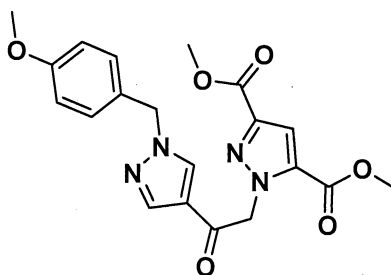
Bổ sung PyHBr_3 (13,3 g, 41,7 mmol) ở khoảng 20°C vào dung dịch chứa 1-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ điều chế **15**, 8,0 g, 34,7 mmol) trong DCM (96 mL) và EtOH (24 mL). Các hỗn hợp phản ứng được giữ ở khoảng 25°C trong khoảng 18 giờ và ngừng phản ứng bằng nước (100 mL) trước khi được kết hợp và chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được nghiền tinh chế bằng MTBE (100 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15,0 g, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Thu được thêm một lượng mẫu (5,0 g, 23%) sản phẩm còn hơi không tinh khiết dưới dạng chất rắn màu vàng bằng cách cô đặc dịch nghiền tinh chế.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 333,0$ $[\text{MNa}]^+$ (đồng vị ^{81}Br)

Ví dụ điều chế 17

Dimetyl 1-(2-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat



Bổ sung Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,06 mmol) ở khoảng 20°C vào hỗn hợp dimetyl 1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat (1 g, 5 mmol) và 2-bromo-1-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ điều chế **16**, 2,18 g, 7,06 mmol) trong DMF (20 mL). Sau khoảng 2 ngày, hỗn hợp này được cô đặc đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và rửa một lần bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. DCM được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký. Sản phẩm được khuấy trong EtOAc (20 mL) ở

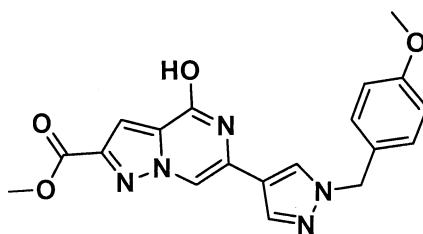
khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,38 g, 60%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,96 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 5,80 (s, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H).

LCMS m/z = 413,1 $[\text{MH}]^+$

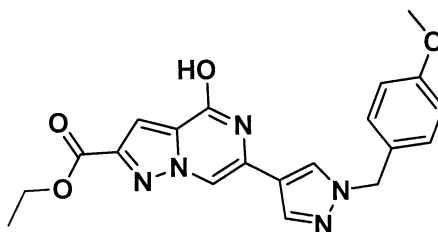
Ví dụ điều chế 18

Metyl 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat



và

Etyl 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat



Sáu phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

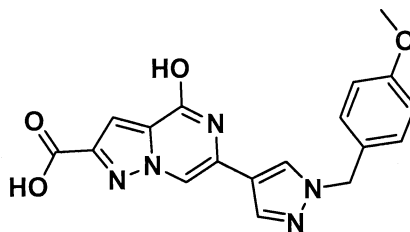
Bổ sung dimetyl 1-(2-(1-(4-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat (Ví dụ điều chế 17, 300 mg, 0,73 mmol), NH_4OAc (336 mg, 4,37 mmol) và EtOH (6 mL) vào từng lọ trong số sáu lọ. Các hỗn hợp được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở khoảng 150°C trong khoảng 2 giờ, sau đó làm mát đến khoảng 20°C, khuấy trong khoảng 1 giờ, và lọc. Các chất rắn kết hợp được làm khô để tạo ra hỗn hợp cả hai hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo (1,61 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,65 (br, s., 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H). Đây là thành phần chính methyl este.

LCMS m/z = 380,1 $[\text{MH}]^+$, 394,1 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 19

Axit 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic

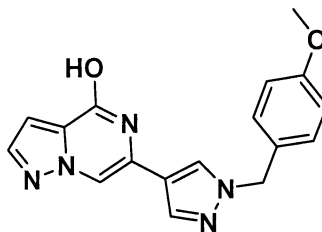


Bổ sung vào dung dịch hỗn hợp methyl 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat và etyl 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat (Ví dụ điều chế 18, 524 mg, khoảng 1,38 mmol) trong MeOH (10 mL), dung dịch nước NaOH 1M (4,83 mL). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ trước khi bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 1M (1,38 mL). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 20°C trong khoảng 24 giờ nữa. MeOH được làm bay hơi và phần còn lại được pha loãng bằng nước (2 mL) và khuấy ở khoảng 40°C đến khi tất cả chất rắn được hòa tan. Dung dịch này được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 12M và khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 10 phút. Chất kết tủa thu được được lọc và chất kết tủa này được rửa bằng nước. Chất rắn này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (487 mg, 96%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,65 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 4 H), 6,95 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H).

LCMS m/z = 366,0 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 20

6-(1-(4-Metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol



Ba phản ứng được thực hiện song song.

Mẫu 1:

Axit 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic (Ví dụ điều chế 19, 40 mg, 0,11 mmol) được gia nhiệt ở khoảng 350°C trong khoảng 10 giây đến khi chất rắn màu trắng nhờ nóng chảy và chuyển thành chất lỏng màu nâu sẫm.

Mẫu 2:

Axit 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic (Ví dụ điều chế 19, 120 mg, 0,33 mmol) được gia nhiệt ở khoảng 350°C trong khoảng 15 giây đến khi chất rắn màu trắng nhờ nóng chảy và chuyển thành chất lỏng màu nâu sẫm.

Mẫu 3:

Axit 4-hydroxy-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic (Ví dụ điều chế 19, 310 mg, 0,85 mmol) được gia nhiệt ở khoảng 350°C trong khoảng 15 giây đến khi chất rắn màu trắng nhờ nóng chảy hết và chuyển thành chất lỏng màu nâu sẫm.

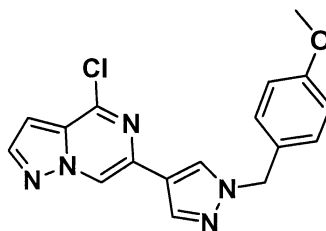
Tất cả ba mẻ được làm mát, kết hợp và cô đặc hai lần bằng toluen để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,43 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 6,99 (d, 1 H), 6,94 (d, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

LCMS m/z = 322,1 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 21

4-clo-6-(1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin



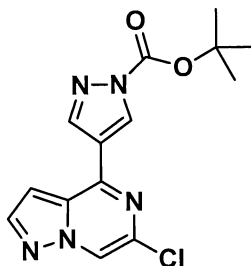
6-(1-(4-Metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol (Ví dụ điều chế 20, 390 mg, 1,21 mmol), PyHCl (143 mg, 1,21 mmol) và POCl₃ (10 mL) được gia nhiệt ở khoảng 120°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được xử lý bằng dung dịch nước NaH₂PO₄ để duy trì độ pH = 4. Dung dịch thu được được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 10 phút và chiết ba lần bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu (300 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,22 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 2,15 (s, 3 H).

LCMS m/z = 340,0 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 22

tert-Butyl 4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



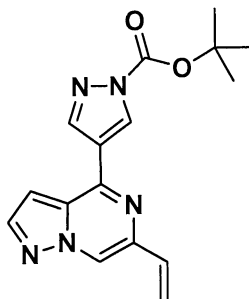
Dung dịch chứa 4,6-diclopyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 4, 700 mg, 3,72 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (1100 mg, 3,72 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2M (3 mL, 6 mmol) trong 1,4-dioxan (10,0 mL) được sục agon trong khoảng 5 phút. Bổ sung vào dung dịch này bis(tri-t-butylphosphin)paladi(0) (96,1 mg, 0,19 mmol) và phản ứng được giữ ở khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Dung môi được cô đặc để tạo ra phần còn lại màu hổ phách mà được hấp thu trong DCM và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (710 mg, 60%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,82 (m, 1 H), 8,44 (m, 3 H), 8,14 (s, 1 H), 1,60 (s, 9 H).

LCMS m/z = 220,1 $[MH-BOC]^+$

Ví dụ điều chế 23

tert-Butyl 4-(6-vinylpyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



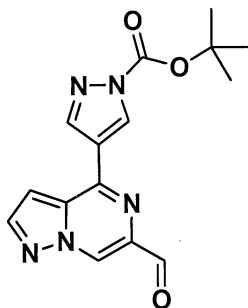
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 22, 700 mg, 2,19 mmol) và tributyl(vinyl)stannan (694 mg, 2,19 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) được sục bằng agon trong khoảng 5 phút tiếp theo bổ sung XPhos Pd G2 (344 mg, 0,44 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến khoảng 55°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (449 mg, 66%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,43 (dd, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 1,74 (s, 9 H).

LCMS m/z = 312,3 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 24

tert-Butyl 4-(6-formylpyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



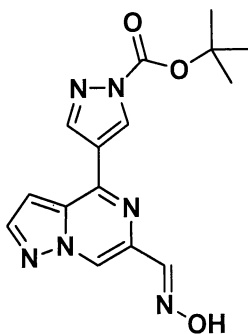
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(6-vinylpyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 23; 446 mg, 1,43 mmol) và 2,6-lutidin (767 mg, 7,16 mmol) trong 1,4-dioxan (9 mL) và nước (3 mL) được làm mát đến khoảng 0°C , và NaIO_4 (1530 mg, 7,16 mmol) và dung dịch nước OsO_4 4% (0,54 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 20°C trong khoảng 3 giờ. Các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc và rửa bằng ete. 1,4-dioxan và ete kết hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (289 mg, 65%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,20 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 1,73 (s, 9 H).

LCMS m/z = 314,2 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 25

tert-Butyl 4-(6-((hydroxyimino)methyl)pyrazin[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hydroxylamin HCl (112 mg, 1,58 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp tert-butyl 4-(6-formylpyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 24, 450

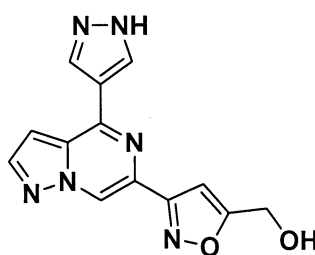
mg, 1,44 mmol), và Na_2CO_3 (196 mg, 1,58 mmol) trong MeOH (20 mL). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 20°C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc, nước (30 mL) bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 5 phút trước khi chất rắn này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (325 mg, 69%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,46 (br, s., 1 H), 9,53 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 1,73 (s, 9 H).

LCMS $m/z = 329,2$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 26

(3-(4-(1H-Pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)isoxazol-5-yl)metanol



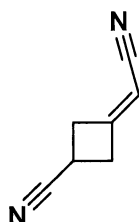
Dung dịch natri hypoclorit (khoảng 12% đến 15%, 0,19 mL, khoảng 3,0 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl (E)-4-(6-((hydroxyimino)metyl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (Ví dụ điều chế **25**, 200 mg, 0,61 mmol) và rượu propargylic (171 mg, 3,05 mmol) trong DCM (5 mL) ở khoảng 0°C . Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Chất rắn thu được được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (115 mg, 67%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,14 (s, 1 H), 8,56 (s, 2 H), 8,31 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,57 - 4,75 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 283,1$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 27

3-(Xyanometylen)xyclobutan-1-carbonitril



Dung dịch chứa 3-oxoxyclobutan-1-carbonitril* (CAS: 20249-16-5, 14,5 g, 152 mmol) trong THF (250 mL) được bổ sung vào hỗn hợp (EtO)₂P(O)CH₂CN (31,1 g, 175 mmol), LiBr (19,9 g, 229 mmol) và TEA (30,9 g, 305 mmol) trong THF (300 mL) ở khoảng 25°C. Sau khoảng 16 giờ, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (16,01 g, 89%).

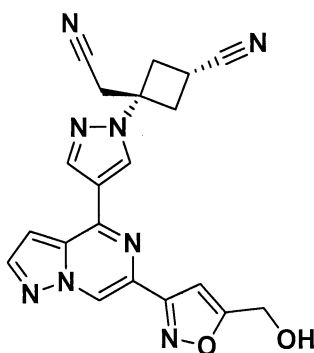
*Xem tài liệu Synthetic Communications 2005, 35, 657 – 662,

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ: 5,38 (s, 1 H), 3,30 - 3,43 (m, 2 H), 3,16 - 3,30 (m, 3 H).

LCMS m/z = 119,1 [MH]⁺

Ví dụ 1

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril
(chất đồng phân cis)

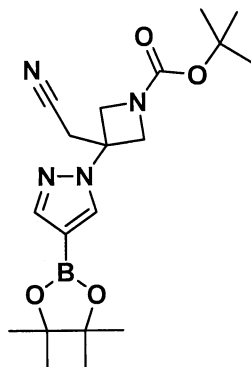


DBU (89,0 mg, 0,58 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3-(4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)isoxazol-5-yl)metanol (Ví dụ điều chế 26; 55,0 mg, 0,19 mmol) và 3-(xyanometylen)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 27; 23,0 mg, 0,19 mmol) trong MeCN (4 mL). Phản ứng được súc bằng nitơ và khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 20 giờ. Hỗn hợp này được phân đoạn giữa EtOAc (5 mL) và dung dịch nước NaH₂PO₄ 1M (5 mL). EtOAc được tách, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,26 (m, 1 H), 8,92 (m, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 5,55 (br s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,60 (m, 3 H), 3,42 - 3,45 (m, 2 H), 2,78 - 2,83 (m, 2 H).

LCMS m/z = 401,4 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 28

tert-Butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



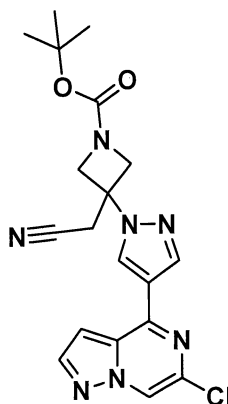
Bổ sung este pinacol của axit 4-pyrazoleboronic (7,71 g, 39,7 mmol) và DBU (2,75 g, 18,0 mmol) ở khoảng 25°C vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometylen)azetidin-1-carboxylat (CAS 1153949-11-1, 7,00 g, 36,1 mmol) trong MeCN (100 mL). Sau khoảng 18 giờ, hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (11 g, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 4,40 (m, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,32 (s, 12 H).

LC-MS m/z = 333,0 [MH-C₄H₈] +

Ví dụ điều chế 29

tert-Butyl 3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)azetidin-1-carboxylat



Bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 28, 362 mg, 0,93 mmol) và 4,6-diclopyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 4; 167 mg, 0,89 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL), dung dịch nước K₃PO₄ 2M (1,40 mL) ở khoảng 25°C. Hỗn hợp này được sục bằng agon trong khoảng 2 phút và bis(tri-t-

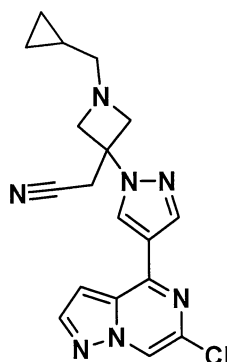
butylphosphin)paladi(0) (94,3 mg, 0,184 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, tách, và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (295 mg, 75%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,54 (d, 2 H), 4,31 (d, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

LCMS $m/z = 358,1$ $[\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$

Ví dụ điều chế 30

2-(3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(xyclopropylmetyl)azetidin-3-yl)axetonitril



Phần 1

Bổ sung TFA (7 mL) ở khoảng 25°C vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)azetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 29, 0,56 g, 1,35 mmol) trong DCM (13,5 mL). Sau khoảng 4 giờ, hỗn hợp này được cô đặc đến khô để tạo ra 2-(3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (578 mg, khoảng 100%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Phần 2

Bổ sung TEA (548 mg, 5,41 mmol) ở khoảng 25°C vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril (phần 1, 1,35 mmol) và bromometylxcyclopropan (365 mg, 2,71 mmol) trong DMF (13,5 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 14 giờ. Dung dịch đã làm mát được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần

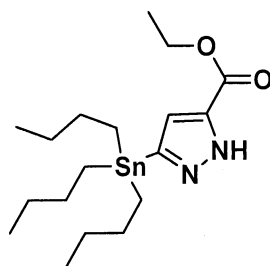
còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (314 mg, 63%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 3,78 - 3,84 (m, 2 H), 3,59 (d, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,45 (d, 2 H), 0,77 - 0,87 (m, 1 H), 0,48 - 0,55 (m, 2 H), 0,14 (q, 2 H).

LCMS m/z = 367,9 $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ điều chế 31

Etyl 3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat



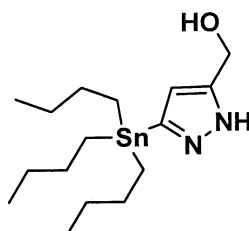
Etynyltributylstannan (50 g, 158 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyldiazoaxetat (19,9 g, 175 mmol) trong toluen (500 mL) ở khoảng 25°C . Dung dịch này được gia nhiệt trong khoảng 16 giờ ở khoảng 100°C , sau đó được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng (110 g). Dầu này được kết hợp với sản phẩm thô từ phản ứng tương đương được thực hiện với etynyltributylstannan (22 g, 70 mmol) và etyldiazoaxetat (8,76 g, 77 mmol), và các phần còn lại đã kết hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên nhôm oxit để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (42 g, 61%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,28 (br, s., 1 H), 6,84 - 6,99 (m, 1 H), 4,41 (q, 2 H), 1,47 - 1,67 (m, 6 H), 1,41 (t, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 6 H), 1,04 - 1,24 (m, 6 H), 0,90 (t, 9 H).

LCMS m/z 431,2 $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{120}Sn).

Ví dụ điều chế 32

(3-(Tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol



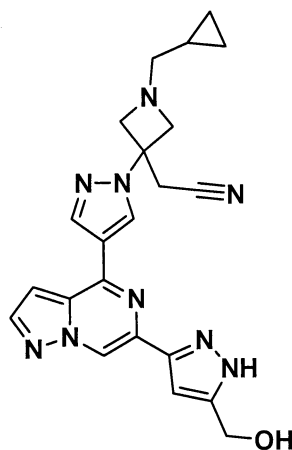
Etyl 3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (Ví dụ điều chế 31, 6000 mg, 13,98 mmol) trong THF (200 mL) được bổ sung vào huyền phù có khuấy chứa lithi nhôm hydrua (3108 mg, 83,9 mmol) trong THF (200 mL) ở khoảng -10°C . Sau khoảng 4 giờ, hỗn hợp này được ngừng phản ứng bằng Na_2SO_4 decahydrat ở khoảng -10°C đến khi hết sủi bọt. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng THF (500 mL) và DCM (5 x 500 mL). Các dịch lọc kết hợp được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (4460 mg, 82%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,35 (br, s., 1 H), 6,28 - 6,43 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 1,49 - 1,60 (m, 6 H), 1,29 - 1,39 (m, 6 H), 1,08 - 1,15 (m, 6 H), 0,87 - 0,93 (m, 9 H).

LCMS $m/z = 388,9$ $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{120}Sn)

Ví dụ 2

2-(1-(xyclopropylmetyl)-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril



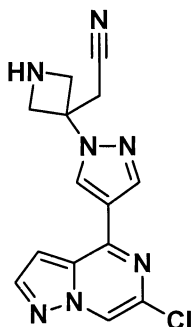
Bổ sung XPhos Pd G2 (43,6 mg, 0,055 mmol) trong 1,4-dioxan (5,5 mL) vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(xyclopropylmetyl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 30, 204 mg, 0,55 mmol) và 3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Ví dụ điều chế 32, 215 mg, 0,55 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 110°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được kết hợp với phần còn lại từ phản ứng tương đương sử dụng 2-(3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(xyclopropylmetyl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 30, 110 mg, 0,27 mmol) và 3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Ví dụ điều chế 32, 105 mg, 0,27 mmol). Các phần còn lại đã kết hợp được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (112 mg, 31%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (s, 1 H), 8,64 - 8,69 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,80 (d, 2 H), 3,62 (d, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,44 (d, 2 H), 0,76 - 0,86 (m, 1 H), 0,46 - 0,53 (m, 2 H), 0,10 - 0,16 (m, 2 H).

LCMS m/z 430,1 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 33

2-(3-(4-(6-Clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril



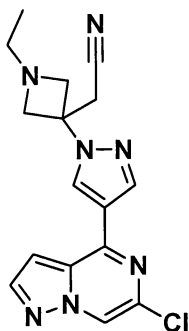
Bổ sung TFA (6 mL) ở khoảng 0°C vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)azetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế **29**, 485 mg, 1,17 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 4 giờ. Dung dịch này được cô đặc. Phần còn lại được điều chỉnh đến khoảng $\text{pH} = 9$ bằng NH_4OH đặc (khoảng 0,5 mL) và phân đoạn giữa nước (10 mL) và DCM (30 mL). Dung dịch nước này được chiết bằng DCM (3 x 30 mL). Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg, 81%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,91 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 4,90 (d, 2 H), 4,66 (d, 2 H), 3,72 (s, 2 H).

LCMS m/z 313,9 $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ điều chế 34

2-(3-(4-(6-Clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-etylazetidin-3-yl)axetonitril



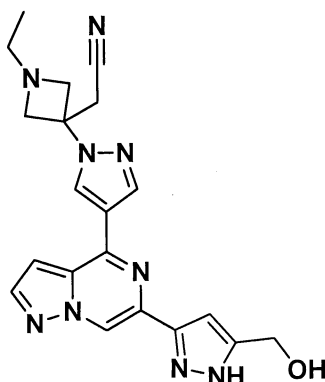
Natri axetat (314 mg, 3,82 mmol) và axetaldehyt (842 mg, 19,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-chloropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 33, 120 mg, 0,38 mmol) trong MeOH (6 mL) và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 4 giờ. Sau đó, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (243 mg, 1,15 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thêm khoảng 16 giờ ở khoảng 25°C. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (115 mg, 88%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 3,79 (d, 2 H), 3,59 (d, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,65 (q, 2 H), 1,06 (t, 3 H).

LCMS m/z = 342,1 $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ 3

2-(1-etyl-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril



Bổ sung 3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Ví dụ điều chế 32, 136 mg, 0,35 mmol) và XPhos Pd G2 (23,0 mg, 0,029 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-etylazetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 34, 100 mg, 0,29 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 110°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được

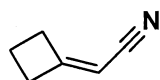
ting chế bằng phương pháp sắc ký. Sản phẩm được tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (59 mg, 46%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,21 (s, 0,5 H), 12,93 (s, 0,5 H), 9,23 (s, 0,5 H), 9,07 (s, 1 H), 8,6 - 8,89 (m, 1 H), 8,69 (s, 0,5 H), 8,47 (s, 0,5 H), 8,26 (s, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 6,9 - 6,94 (m, 1 H), 5,35 (s, 0,5 H), 5,35 (s, 0,5 H), 4,50 - 4,57 (m, 2 H), 3,68 - 3,71 (m, 2 H), 3,57 - 3,54 (m, 4 H), 3,17 - 3,16 (m, 0,5 H), 2,57 - 2,54 (m, 2 H), 0,96 - 0,93 (m, 3 H). Phổ này phù hợp với sự có mặt của các chất đồng phân hỗn hợp phân biệt được.

LCMS $m/z = 404,3$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 35

2-xyclobutylidenaxetonitril

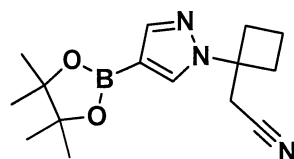


Hỗn hợp $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (4,48 g, 25,2 mmol), LiBr (1,96 g, 22,6 mmol) và TEA (2,28 g, 22,6 mmol) trong THF khan (40 mL) được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch chứa xyclobutanon (1,58 g, 22,6 mmol) trong THF (5 mL) ở khoảng 25°C . Sau khoảng 16 giờ, hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,2 g, 57%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,11 (quin), 2,93 - 3,05 (m), 2,82 - 2,92 (m), 2,04 - 2,17 (m).

Ví dụ điều chế 36

2-(1-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril



Bổ sung DBU (981 mg, 6,44 mmol) vào hỗn hợp 2-xyclobutylidenaxetonitril (Ví dụ điều chế 35, 200 mg, 2,15 mmol) và este pinacol của axit 4-pyrazolboronic (458 mg, 2,36 mmol) trong MeCN (15 mL). Phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ và sau đó gia nhiệt đến khoảng 50°C trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp này được cô

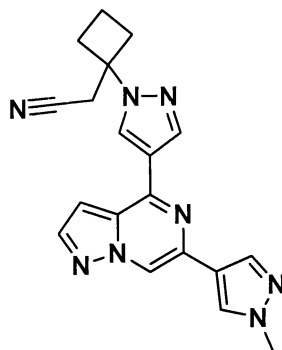
đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (150 mg, 24%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : m 7,89 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H), 2,45 - 2,55 (m, 2 H), 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 1,33 (s, 12 H).

LCMS m/z = 287,9 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 4

2-(1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril



Bổ sung vào hỗn hợp 2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 36, 129 mg, 0,45 mmol) và 4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 100 mg, 0,43 mmol) trong 1,4-dioxan (4,3 mL), dung dịch nước K_3PO_4 2M (0,85 mL) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15,7 mg, 0,021 mmol). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 1 phút và khuấy ở khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được kết hợp với phản ứng tương đương được thực hiện bằng cách sử dụng 2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 36, 20 mg, 0,07 mmol) và 4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 19, mg, 0,083 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2M (0,14 mL) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,5 mg, 0,0035 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL). Các hỗn hợp phản ứng đã kết hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký. Hợp chất này được tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (22 mg, 12%).

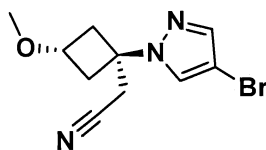
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,68 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,35 - 3,39 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 2,54 (ddd, 2 H), 2,05 - 2,21 (m, 2 H).

LCMS m/z = 358,9 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 37

2-((1r,3s)-1-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril

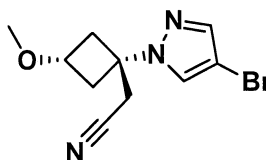
(chất đồng phân trans)



và

2-((1s,3r)-1-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril

(chất đồng phân cis).



DBU (4,25 mL, 28,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-metoxycyclobutyliden)axetonitril (Ví dụ điều chế 90, 3,50 g, 28,4 mmol) và 4-bromopyrazol (4,18 g, 28,4 mmol) trong MeCN (80 mL) ở khoảng 25°C. Sau khoảng 18 giờ, hỗn hợp này được rót vào NaH₂PO₄ (17,04 g, 142 mmol) trong nước và các pha được tách. Lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc và các phần chiết EtOAc kết hợp được cô đặc. 4-Bromopyrazol dư được loại bỏ bằng phương pháp sắc ký giải hấp bằng DCM:THF (100:0 đến 95:5). Nguyên liệu này được tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký giải hấp bằng eter:heptan để tạo ra 2-((1r,3s)-1-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (chất đồng phân trans, 2,19 g, 28%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,99 (tt, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,12 (s, 2 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 2,44 - 2,51 (m, 2 H).

LCMS m/z = 270,0 [MH]⁺ (đồng vị ⁷⁹Br)

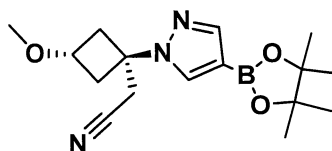
và 2-((1s,3r)-1-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril dưới dạng dầu không màu (chất đồng phân cis, 5,00 g, 65%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,00 (quin, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 2,85 - 2,96 (m, 2 H), 2,56 - 2,67 (m, 2 H).

LCMS m/z = 270,0 [MH]⁺ (đồng vị ⁷⁹Br)

Ví dụ điều chế 38

2-((1r,3s)-3-Metoxycyclobutyl)-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclobutyl)acetonitril



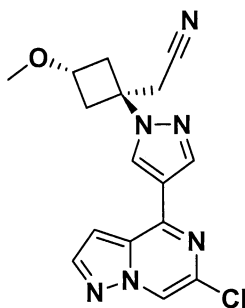
Hỗn hợp 2-((1r,3s)-1-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)acetonitril (Ví dụ điều chế 37, chất đồng phân trans, 3399 mg, 12,58 mmol), bis(pinacolato)diboron (3510 mg, 13,8 mmol) và kali axetat (3700 mg, 37,7 mmol) trong 1,4-dioxan (33 mL) được sục bằng argon trong khoảng 5 phút, tiếp theo bổ sung XPhos Pd G2 (1980 mg, 2,52 mmol) ở khoảng 25°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 65°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra chất rắn. Bổ sung vào chất rắn này EtOAc (10 mL) và heptan (40 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 30 phút. Chất rắn này lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,95 g, 49%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 3,98 (tt, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,17 (s, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 2 H), 1,31 (s, 12 H).

LCMS m/z = 318,0 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 39

2-((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)acetonitril



Dung dịch chứa 2-((1r,3s)-3-metoxycyclobutyl)-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclobutyl)acetonitril (Ví dụ điều chế 38, 1950 mg, 6,15 mmol), 4,6-diclopyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 4, 1160 mg, 6,15 mmol) và dung dịch nước K₃PO₄ 2M (9,22 mL) trong 1,4-dioxan (25 mL) được sục bằng argon trong khoảng 5 phút tiếp theo là bổ sung bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi(0) (157 mg, 0,31 mmol) ở khoảng 25°C. Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, các pha được

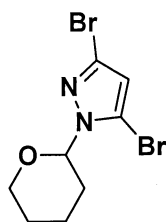
tách và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết EtOAc và DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra chất rắn mà được kết tinh lại từ hỗn hợp DCM và heptan ấm (khoảng 40°C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (1,12 g, 53%). Dịch lọc được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục (1,01 g, 47%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : m 8,39 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,09 - 3,17 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 343,1$ $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ điều chế 40

3,5-dibromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol



Bổ sung vào dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazol* (CAS: 67460-86-0, 18,0 g, 79,7 mmol) và DHP (30 mL), CF_3COOH (73 mg, 0,64 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 95°C trong khoảng 12 giờ. Phản ứng được ngừng bằng NaOH (96 mg, 2,4 mmol) và sau đó cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,5 g, 46%).

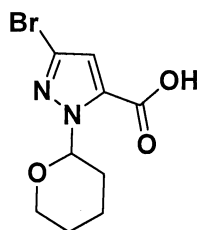
*Xem: Justus Liebigs Annalen der Chemie 1959, 625, 55 – 65,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,35 (s, 1 H), 5,42 (d, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,62 - 1,77 (m, 3 H).

LCMS $m/z = 226,7$ $[\text{MH}-\text{THP}]^+$ (đồng vị ^{79}Br , ^{81}Br)

Ví dụ điều chế 41

Axit 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylic



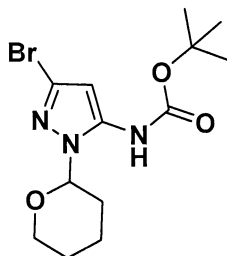
$n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 15,8 mL, 39,5 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 3,5-dibromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 40, 9,4 g, 30,0

mmol) trong THF (87 mL) ở khoảng -78°C . Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78°C trong khoảng 2 giờ, dung dịch chứa CO_2 (điều chế bằng cách sục bong bóng CO_2 vào THF khan (100 mL) trong 20 phút ở khoảng -70°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong khoảng 1,5 giờ) được bổ sung vào từng giọt trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng bên trong dưới mức khoảng -65°C . Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -70°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến khoảng $\text{pH} = 4$ bằng dung dịch nước HCl 1M ở khoảng 0°C và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (5,0 g, 60%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,99 (s, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 3,49 - 3,66 (m, 2 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 1 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,45 - 1,57 (m, 2 H).

Ví dụ điều chế 42

tert-Butyl (3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)carbamate



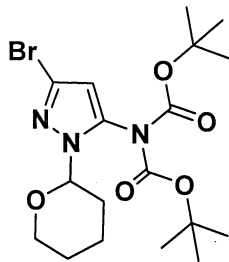
Diphenylphosphoryl azit (10 g, 36,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (Ví dụ điều chế 41, 5 g, 18,17 mmol) và DIPEA (6,4 mL, 37,0 mmol) trong t-butanol (60,6 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 45°C trong khoảng 30 phút, và sau đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (300 mL) và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (3 x 100 mL), nước muối (2 x 100 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (3,36 g, 53%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,64 (br, s., 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,75 (dd, 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 1,48 - 1,53 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

LCMS $m/z = 367,9$ [MNa] $^{+}$ (đồng vị ^{79}Br)

Ví dụ điều chế 43

3-Bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(diBoc)-amino-1H-pyrazol



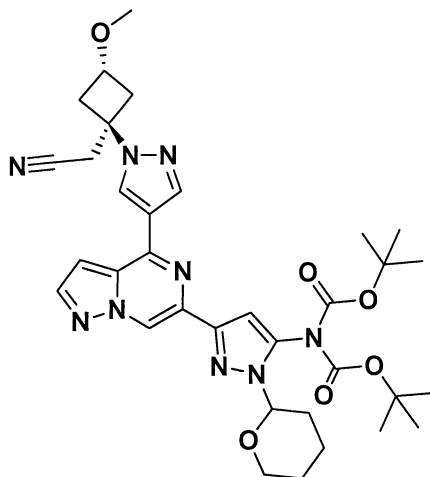
DMAP (27 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)carbamate (Ví dụ điều chế **42**, 390 mg, 1,13 mmol), di-tert-butyl dicarbonate (492 mg, 2,25 mmol) và TEA (0,47 mL, 3,38 mmol) trong DCM (4 mL) ở khoảng 20°C. Sau khoảng 18 giờ, hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (450 mg, 89%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,42 (s, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,58 - 1,76 (m, 3 H), 1,48 (s, 18 H).

LCMS m/z = 467,9 $[\text{MNa}]^+$ (đồng vị ^{79}Br)

Ví dụ điều chế **44**

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(DiBoc)-amino-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



Hỗn hợp KOAc (110 mg, 1,06 mmol), bis(pinacolato)diboron (164 mg, 0,64 mmol), 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(diBoc)-amino-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế **43**, 191 mg, 0,43 mmol) và XPhos Pd G2 (55 mg, 0,07 mmol) trong 1,4-dioxan (3,5 mL) được gia nhiệt đến khoảng 65°C trong khoảng 3,5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến khoảng 25°C và 2-((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxy-xyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế **39**, 68 mg, 0,20 mmol)

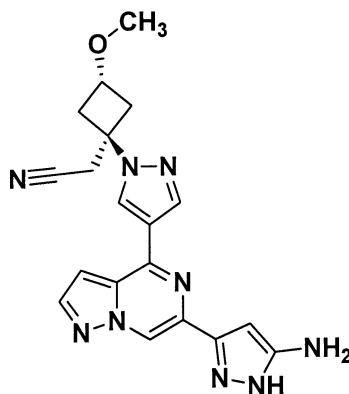
được bổ sung vào và hỗn hợp này được sục bằng nitơ trước khi bổ sung dung dịch nước K_3PO_4 2M (0,53 mL, 1,06 mmol) và XPhos Pd G2 (55 mg, 0,07 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng $80^\circ C$ trong khoảng 3 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Phần chiết EtOAc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (91 mg, 32%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,08 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 3,64 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 2 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 2,17 - 2,25 (m, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,58 - 1,82 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H).

LCMS m/z = 674,5 $[MH]^+$

Ví dụ điều chế 45

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-Amino-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



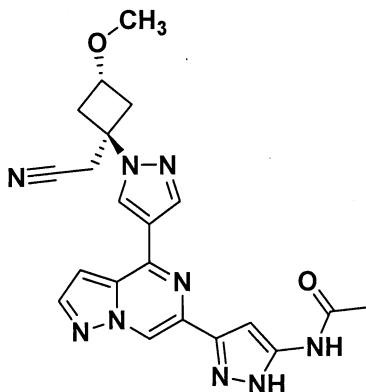
TFA (2 mL) được bổ sung vào 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(diBoc)-amino-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)-axetonitril (Ví dụ điều chế 44, 91 mg, 0,13 mmol) trong DCM khan (1 mL) ở khoảng $20^\circ C$. Sau khoảng 1 giờ, hỗn hợp này được cô đặc. DCM được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa đến khi độ pH của dung dịch trở nên kiềm. Các pha được tách và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), cô đặc, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 95%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,53 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 6,96 (br, s., 1 H), 6,01 (br, s., 1 H), 4,33 (br, s., 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,11 (dd, 2 H), 2,55 (dd, 2 H).

LCMS $m/z = 390,3$ $[MH]^+$

Ví dụ 5

N-(3-(4-(1-((1*r*,3*s*)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl)axetamit



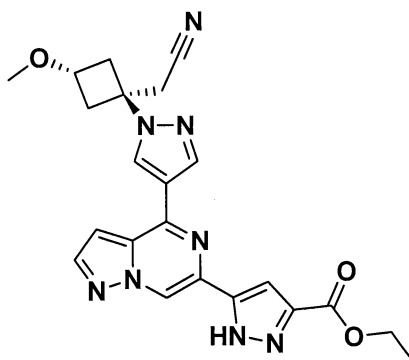
2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-Amino-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-methoxy-cyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 45, 39 mg, 0,1 mmol) được đưa vào ống phản ứng, ống này sau đó được tháo và nạp lại ba lần bằng nitơ. Bổ sung DCM khan (1 mL) vào ống. Ống này được làm mát đến khoảng 0°C trước khi bổ sung N-metylmorpholin (11 mg, 0,11 mmol) và axetyl clorua (8,6 mg, 0,11 mmol). Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong MeOH (2 mL). K₂CO₃ (30 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào ở khoảng 0°C. Sau khoảng 3 giờ, hỗn hợp này được lọc qua Celite®. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,02 - 4,12 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,34 (s, 2 H), 3,15 - 3,24 (m, 2 H), 2,48 - 2,59 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 432,2$ $[MH]^+$

Ví dụ điều chế 46

Etyl 5-(4-(1-((1*r*,3*s*)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



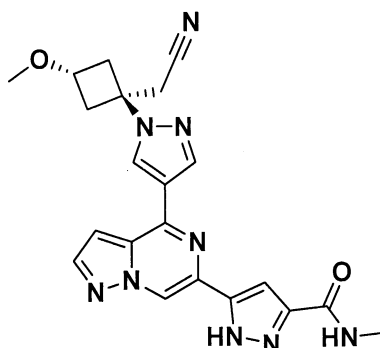
Dung dịch chứa 2-((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 39, 200 mg, 0,58 mmol) và ethyl 3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (Ví dụ điều chế 31, 300 mg, 0,70 mmol) trong 1,4-dioxan (5,8 mL) được đun bằng nitơ và XPhos Pd G2 (45,9 mg, 0,058 mmol) được bổ sung vào ở khoảng 25 °C. Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (220 mg, 84%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,09 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 4,33 (q, 2 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 2 H), 1,34 (t, 3 H).

LCMS m/z = 447,2 [MH]⁺

Ví dụ 6

5-(4-(1-((1r,3s)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-N-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit



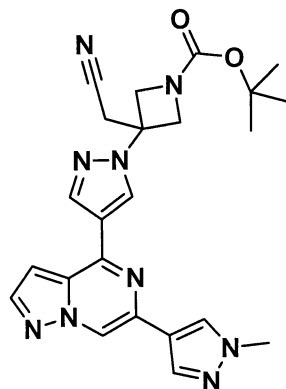
Dung dịch chứa ethyl 5-(4-(1-((1r,3s)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ điều chế 46, 100 mg, 0,22 mmol) trong 30% MeNH₂ trong dung dịch EtOH (35 mL) được đun kín trong ống vi sóng ở khoảng 20°C. Sau khoảng 16 giờ, hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (62 mg, 58%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9,00 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,37 (br, s., 1 H), 7,26 (s, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 3,18 - 3,26 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,56 (dd, 2 H).

LCMS $m/z = 432,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 47

tert-Butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



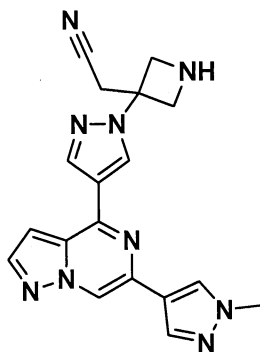
Bổ sung vào lọ 4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 150 mg), tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 28, 374 mg, 0,96 mmol), dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,96 mL) và 1,4-dioxan (4 mL). Hỗn hợp này được sục bằng agon trong khoảng 5 phút, tiếp theo là bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (93,7 mg, 0,13 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 120°C trong khoảng 1 giờ trong bức xạ vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (233 mg, 79%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,03 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,54 (d, 2 H), 4,25 (d, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

LCMS $m/z = 460,2$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 48

2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril



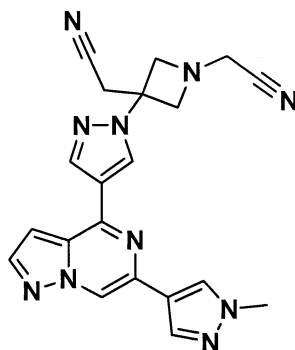
TFA (1 mL) được bổ sung vào tert-butyl 3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 47, 233 mg, 0,51 mmol) trong DCM (5 mL) ở khoảng 25°C. Sau khoảng 90 phút, hỗn hợp này được cô đặc. Phần còn lại được cô đặc hai lần bằng toluen, sau đó làm khô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong MeOH và cho qua tầng nhựa carbonat đỡ bằng polyme. Dung dịch giải hấp được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, khoảng 100%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,12 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 4,68 - 4,77 (m, 2 H), 4,35 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

LCMS m/z = 360,5 [MH]⁺

Ví dụ 7

2,2'-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1,3-diyl)diacetoxonitril



DIPEA (132 µL, 0,76 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetoxonitril (Ví dụ điều chế 48, 91 mg, 0,25 mmol) trong DMF (2 mL). Bromoacetoxonitril (36 mg, 0,30 mmol) được bổ sung ở khoảng 25°C. Sau khoảng 18 giờ, phản ứng được ngừng bằng NH₄OH đặc và khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 10 phút. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được pha loãng bằng DCM. DCM được rửa

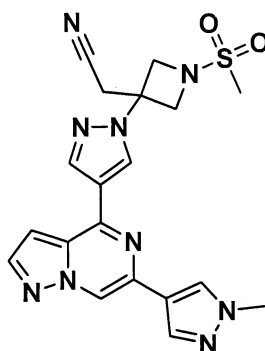
hai lần bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó là hai lần bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa. DCM được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (68 mg, 68%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,77 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,08 - 8,10 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 4,01 (d, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,86 (d, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H).

LCMS $m/z = 399,3$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 8

2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)axetonitril



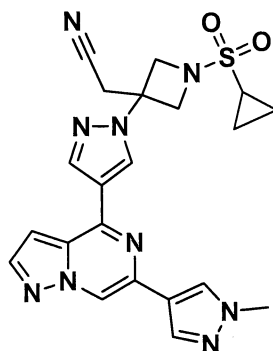
Bổ sung metansulfonyl clorua (313 mg, 2,73 mmol) ở khoảng 0°C vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 48, 120 mg, 0,27 mmol) và TEA (331 mg, 3,27 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp này sau đó được khuấy ở khoảng 10°C trong khoảng 1 giờ trước khi được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (39 mg, 33%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,05 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 4,30 (d, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 437,9$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 9

2-(1-(xyclopropylsulfonyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril



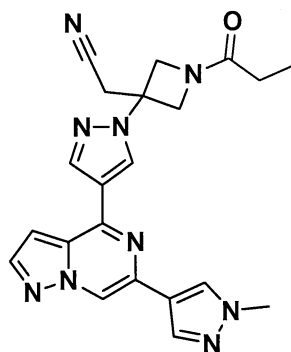
Bổ sung TEA (153 mg, 1,52 mmol) và xyclopropansulfonyl clorua (107 mg, 0,76 mmol) ở khoảng 0°C vào hỗn hợp 2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 48, 100 mg, 0,25 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 16 giờ, sau đó cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (60 mg, 46%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,69 (d, 2 H), 4,32 (d, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 0,96 - 1,09 (m, 4 H).

LCMS m/z = 464,0 [MH]⁺

Ví dụ 10

2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-propionylazetidin-3-yl)axetonitril



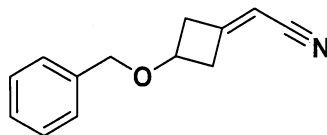
Bổ sung TEA (69 mg, 0,68 mmol) và anhydrit propionic (59 mg, 0,45 mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 48, 90 mg, 0,23 mmol) trong DCM (5 mL). Phản ứng được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 30 phút, sau đó cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (28 mg, 30%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,05 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,52 (dd, 2 H), 4,23 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 2,16 (q, 2 H), 0,99 (t, 3 H).

LCMS m/z 416,0 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 49

2-(3-(Benzyloxy)xyclobutyliden)axetonitril

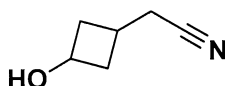


LiBr (0,270 g, 3,12 mmol) được hút chân không, sau đó được nạp lại nitơ và THF (28 mL) được bổ sung vào, tiếp theo là $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ (0,53 mL, 3,12 mmol) và TEA (0,79 mL, 5,67 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 45 phút, sau đó dung dịch chứa 3-(benzyloxy)cyclobutanone (500 mg, 2,84 mmol) trong THF khan (3 mL) được bổ sung vào. Sau khoảng 5 giờ, hỗn hợp này được rót vào EtOAc (100 mL) và EtOAc được rửa ba lần bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3 x 50 mL) và bằng nước muối (25 mL). Phần chiết EtOAc được làm khô (MgSO_4) và cô đặc. Phần còn lại được sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (480 mg, 85%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 - 7,43 (m, 5 H), 5,24 (quin, 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 2 H), 4,19 (quin, 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H).

Ví dụ điều chế 50

2-(3-Hydroxycyclobutyl)axetonitril



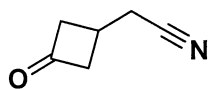
Paladi hydroxit trên cacbon (20% Pd, ướt, 430 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-(benzyloxy)cyclobutyliden)axetonitril (Ví dụ điều chế 49, 430 mg, 2,16 mmol) trong THF (6,5 mL). Hỗn hợp này được tạo áp bằng hydro (100 psi) trong thiết bị phản ứng bằng thép và khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 1 giờ. Paladi hydroxit trên cacbon (20% Pd, ướt, 430 mg) được bổ sung thêm vào và hỗn hợp này được tạo áp lại bằng hydro (100 psi) và khuấy trong thêm khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, lọc qua Celite®, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (240 mg, 100%) dạng hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans.

Chất đồng phân 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,52 (quin, 1 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 2,19 - 2,28 (m, 4 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 1,83 (br, s, 1 H).

Chất đồng phân 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,14 - 4,25 (m, 1 H), 2,55 - 2,64 (m, 2 H), 2,48 (dd, 4 H), 1,83 (br, s, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H).

Ví dụ điều chế 51

2-(3-Oxocyclobutyl)axetonitril



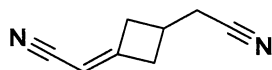
Bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-hydroxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 50, 50 mg, 0,45 mmol) trong THF khan (1,8 mL), Dess-Martin periodinan (CAS: 87413-09-0, 216 mg, 0,49 mmol). Lọ này được bịt kín ở áp suất môi trường và khuấy ở khoảng 50°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng Et_2O (10 mL) tiếp theo bằng dung dịch nước NaHCO_3 (4 mL). Natri thiosulfat pentahydrat (954 mg, 3,82 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy mạnh liệt trong khoảng 10 phút đến khi tất cả các chất rắn đã hòa tan. Các pha được tách và pha nước được chiết một lần nữa bằng Et_2O . Các phần chiết Et_2O kết hợp được làm khô (MgSO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (27 mg, 55%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,23 - 3,37 (m, 2 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 2,69 (d, 2 H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 203,6, 117,6, 52,3, 23,1, 20,6,

Ví dụ điều chế 52

2-(3-(xyanometyl)cyclobutyliden)axetonitril



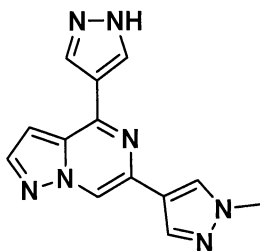
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế (75mg, 89%) bằng cách sử dụng phương pháp theo Ví dụ điều chế 35 sử dụng 2-(3-oxocyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 51, 70 mg, 0,64 mmol), $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ (213 mg, 1,15 mmol), LiBr (100 mg, 1,15 mmol) và TEA (0,27 mL, 1,92 mmol). Hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo (Ví dụ 11 và 12).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,25 (m, 1 H), 3,10 - 3,30 (m, 2 H), 2,80 (m, 3 H), 2,60 (m, 2 H).

GCMS m/z = 132 $[\text{M}]^+$

Ví dụ điều chế 53

6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin



Pd(dppf)Cl₂ (5,01 g, 6,85 mmol) được bổ sung hỗn hợp 4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 8 g, 34 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (12,1 g, 41,1 mmol) và dung dịch nước K₂CO₃ 2M (34,2 mL) trong 1,4-dioxan (30 mL) và toluen (30 mL) ở khoảng 10°C trong khi hơi nito được sục bong bóng qua dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 100°C trong khoảng 16 giờ, sau đó giữ ở khoảng 10°C trong khoảng 48 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu xám (6,3 g, 69%).

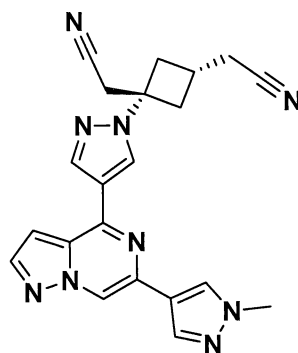
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,97 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

LCMS m/z = 265,8 [MH]⁺

Ví dụ 11

2,2'-((1s,3s)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1,3-diyl)diacetoxynitril

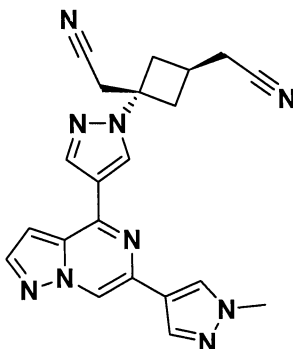
(chất đồng phân cis)



và

Ví dụ 12

2,2'-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1,3-diyl)diacetoxonitril
(chất đồng phân trans)



DBU (34 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 2-(3-(xyanometyl)xyclobutyliden)acetoxonitril (Ví dụ điều chế 52, 32 mg, 0,24 mmol) và 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 53, 53 mg, 0,20 mmol) trong MeCN (4,8 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ, sau đó cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân cis/trans tỷ lệ 1:1 (80 mg, 83%). Các chất đồng phân được tách bằng HPLC để tạo ra 2,2'-((1s,3s)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1,3-diyl)diacetoxonitril dưới dạng chất rắn (chất đồng phân cis, 27 mg, 36%).

¹H NMR (500 MHz, 9:1 CDCl₃-CD₃OD) δ: 8,45 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,81 - 2,91 (m, 2 H), 2,72 - 2,81 (m, 1 H), 2,72 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 - 2,72 (m, 2 H), 2,61 (d, 2 H).

LCMS m/z = 399,1 [MH]⁺

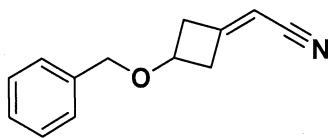
và 2,2'-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1,3-diyl)diacetoxonitril dưới dạng chất rắn (chất đồng phân trans, 14 mg, 18%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,96 (m, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,75 (br, s., 1 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,88 (tt, 1 H), 2,64 (d, 2 H), 2,48 - 2,59 (m, 2 H).

LCMS m/z = 399,1 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 54

2-(3-(Benzyloxy)xyclobutyliden)axetonitril



Bổ sung LiBr (11,8 g, 136 mmol) và TEA (18,4 g, 182 mmol) vào dung dịch chứa $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (24,1 g, 136 mmol) trong THF khan (500 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp này 3-(benzyloxy)cyclobutan-1-on (16,00 g, 90,8 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 20 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (18 g, 99%).

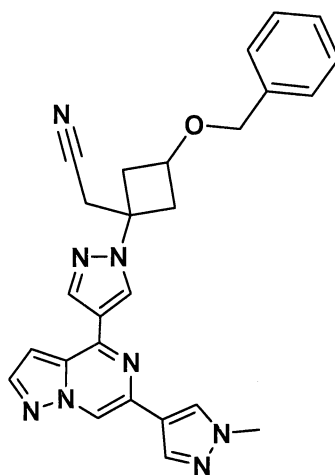
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 - 7,40 (m, 5 H), 5,24 (dt, 1 H), 4,45 - 4,53 (m, 2 H), 4,19 (quin, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 200,1$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 55

2-(3-(Benzyloxy)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril

(Hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans)



DBU (1,448 g, 9,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 53, 313 mg, 1,18 mmol) và 2-(3-(benzyloxy)xyclobutyliden)axetonitril (Ví dụ điều chế 54, 470 mg, 2,36 mmol) trong MeCN (6,38 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ, sau đó được rót vào dung dịch nước NaH_2PO_4 để duy trì độ pH khoảng

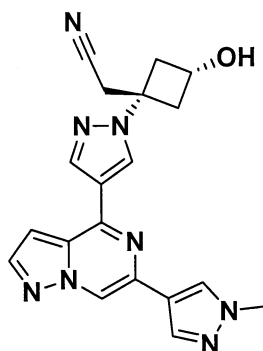
5. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (474 mg, 86%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,67 - 8,72 (m, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 7,25 - 7,42 (m, 5 H), 4,53 (s, 2 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,29 (s, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 465,3$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 13

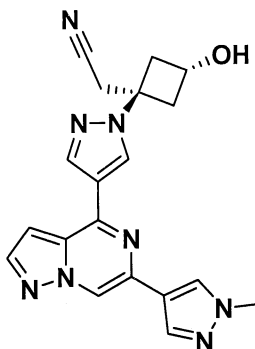
2-(((1s,3r)-3-Hydroxy-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril
(chất đồng phân cis)



và

Ví dụ 14 PF-06877900

2-(((1r,3s)-3-Hydroxy-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril
(chất đồng phân trans)



Natri iodua được làm khô bằng súng gia nhiệt ở mức gia nhiệt hoàn toàn trong 5 phút sau đó làm mát đến khoảng 25°C trong nitơ trước khi sử dụng. NaI đã làm khô (1,21 g, 8,1 mmol) được bổ sung ở khoảng 20°C vào dung dịch có khuấy chứa 2-(3-(benzyloxy)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-

pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế **55**, 377 mg, 0,81 mmol) trong MeCN (12 mL), tiếp theo là TMSCl (1,05 mL, 8,1 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 50°C trong khoảng 18 giờ. Bổ sung thêm một phần cả NaI và TMSCl và hỗn hợp này được duy trì ở khoảng 50°C trong khoảng 8 giờ nữa. Hỗn hợp đã làm mát được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa lạnh băng chứa natri thiosulfat pentahydrat (10,1 g, 40,6 mmol) và chiết ba lần bằng EtOAc. Các phần chiết EtOAc kết hợp được cô đặc để tạo ra hỗn hợp hai hợp chất nêu ở đề mục. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 2-((1s,3r)-3-hydroxy-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (chất đồng phân trans, 80 mg, 26%)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,05 - 8,10 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,35 (s, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 2,49 (dd, 2 H).

LCMS m/z = 375,4 [MH]⁺

và 2-((1r,3s)-3-hydroxy-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (chất đồng phân cis, 180 mg, 59%).

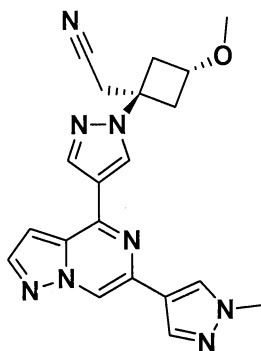
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,67 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,04 - 8,06 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,41 (quin, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,28 (s, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 2,68 - 2,78 (m, 2 H).

LCMS m/z = 375,4 [MH]⁺

Ví dụ 15

2-((1r,3s)-3-Metoxi-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril

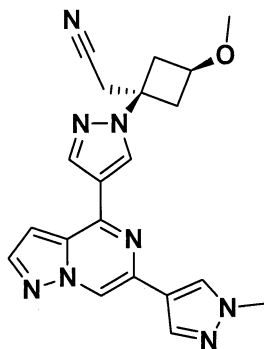
(chất đồng phân trans)



và

Ví dụ 16

2-((1s,3r)-3-Metoxi-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril
(chất đồng phân cis)



Dung dịch hỗn hợp 2-((1s,3r)-3-hydroxy-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril và 2-((1r,3s)-3-Hydroxy-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (ví dụ 13 và 14, hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans, 48 mg, 0,13 mmol) trong THF (0,2 mL) được lần lượt xử lý bằng tetrabutylamonium bromua (TBAB, 126 mg, 0,38 mmol), dung dịch nước NaOH 1M (1,02 mL) và dimetyl sulfat (6 μ L). Bình phản ứng được bịt kín và khuấy mạnh liệ ở khoảng 20°C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung thêm dimetyl sulfat (14 μ L) và TBAB (10 mg) và phản ứng được giữ ở khoảng 20°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc và các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans. Tinh chế thêm bằng HPLC tạo ra 2-((1r,3s)-3-metoxi-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril dưới dạng chất rắn (chất đồng phân trans, 10 mg, 20%)

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ : 8,61 (d, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,27 (s, 5 H), 3,13 - 3,21 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 2 H).

LCMS m/z = 389,1 [MH]⁺

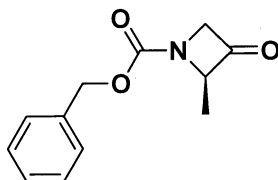
và 2-((1s,3r)-3-metoxi-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril dưới dạng chất rắn (chất đồng phân cis, 17 mg, 33%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 8,60 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 4,03 (quin, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,19 (s, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 389,1$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 56

Benzyl (*R*)-2-metyl-3-oxoazetidin-1-carboxylat



Phần 1

Dung dịch chứa N,4-dimetyl-N-nitrosobenzensulfonamit (Diazald®, 21,25 g, 99,19 mmol) trong Et_2O (150 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa KOH (6 g, 106,9 mmol) và 2-(2-etoxyetoxy)etanol (30 mL) và nước (10 mL) ở khoảng 70°C , hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 70°C và dung dịch ete diazometan được thu gom dưới dạng chất lỏng màu vàng bằng cách chưng cất (100 mL, ước tính chứa 66 mmol diazometan) bằng cách sử dụng thiết bị ngưng tụ đá khô/axeton và được sử dụng ngay ở Phần 2.

Phần 2

Etyl cloformat (2,430 g, 22,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa Cbz-D-alanin (5,00 g, 22,4 mmol) và TEA (2,27 mg, 22,4 mmol) trong THF (50 mL) ở khoảng -15°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến khoảng 0°C và dung dịch diazometan từ Phần 1 (100 mL, khoảng 66 mmol) được bổ sung từng giọt vào và khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất trung gian diazo-keton (4,5 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng ở Phần 3.

Phần 3

Bổ sung TEA (18 mg, 0,18 mmol) và $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (40 mg, 0,091 mmol) ở khoảng 0°C vào dung dịch chứa hợp chất trung gian diazo-keton từ Phần 2 (4,50 g, 18,2 mmol) trong DCM (450 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 16 giờ ở khoảng 25°C . Hỗn hợp này được ngừng phản ứng bằng nước (50 mL) và pha DCM được tách và cô

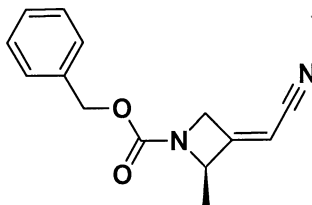
đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,20 g, 30%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34 - 7,38 (m, 5 H), 5,18 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 4,65 - 4,81 (m, 2 H), 1,49 (d, 3 H).

GCMS $m/z = 219$ $[\text{M}]^+$

Ví dụ điều chế 57

Benzyl (R)-3-(xyanometylen)-2-metylazetidin-1-carboxylat

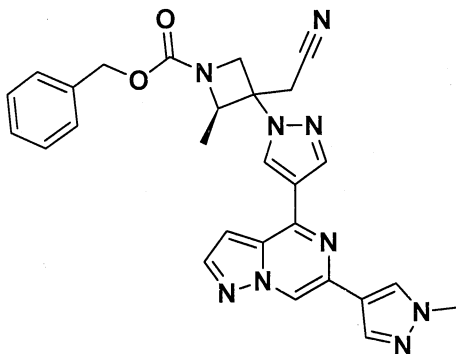


Bổ sung $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (339 mg, 1,92 mmol) ở khoảng 25°C vào hỗn hợp LiBr (166 mg, 1,92 mmol) và TEA (277 mg, 2,74 mmol) trong THF (10 mL). Sau khoảng 2,5 giờ, benzyl (R)-2-metyl-3-oxoazetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 56, 300 mg, 1,37 mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung vào ở khoảng 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân E/Z olefin dạng dầu không màu (290 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,33 - 7,40 (m, 5 H), 5,36 (m, 1 H), 5,10 - 5,17 (m, 2 H), 4,97 (m, 1 H), 4,63 - 4,77 (m, 2 H), 1,50 - 1,67 (m, 3 H).

Ví dụ điều chế 58

Benzyl (2R)-3-(xyanometyl)-2-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Bổ sung benzyl (R)-3-(xyanometylen)-2-metylazetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 57, 294 mg, 1,21 mmol) và DBU (77 mg, 0,51 mmol) ở khoảng 15°C vào dung dịch chứa 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ

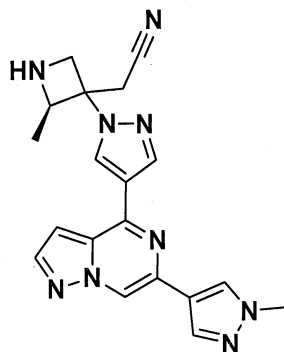
điều chế **53**, 268 mg, 1,01 mmol) trong MeCN (15 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 7 giờ trước khi được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và rửa bằng dung dịch nước axit xitric 1M (15 mL) tiếp theo bằng nước muối (15 mL). Phần chiết EtOAc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng gồm màu vàng (500 mg, 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,49 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 5 H), 6,93 (d, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 4,87 (m, 1 H), 4,61 (d, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,27 (s, 2 H), 1,69 (d, 3 H).

LCMS m/z = 530,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ví dụ điều chế 59

2-((2R)-2-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril



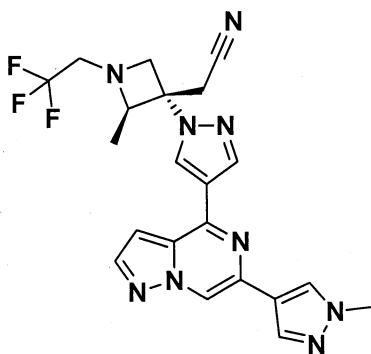
Bổ sung TMSCl (2 mL, 15,8 mmol) ở khoảng 0°C vào hỗn hợp NaI (2,36 g, 15,8 mmol) trong MeCN (16 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 15°C trong khoảng 4 giờ. Dung dịch chứa benzyl (2R)-3-(xyanometyl)-2-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (Ví dụ điều chế 58, 400 mg, 0,79 mmol) trong MeCN (4 mL) được bổ sung vào ở khoảng 0°C. Tiếp tục khuấy ở khoảng 15°C trong khoảng 3 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến khoảng 10°C và ngừng phản ứng bằng cách bổ sung TEA (2 mL). Hỗn hợp này được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (20 mL) và MeOH (2 mL) và các chất rắn có mặt được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng TLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (200 mg, 68%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,06 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,74 (d, 1 H), 4,24 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 1,65 (d, 3 H).

LCMS m/z = 374,0 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 17

2-((2R,3S)-2-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-yl)axetonitril



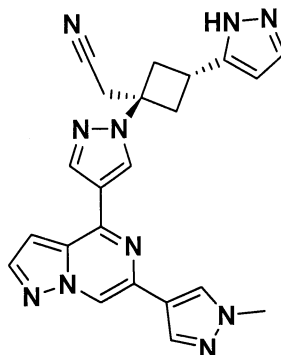
Bổ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (298 mg, 1,29 mmol) và DIPEA (332 mg, 2,57 mmol) vào dung dịch chứa 2-((2R)-2-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril (Ví dụ điều chế 59, 200 mg, 0,43 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 10°C trong khoảng 36 giờ trước khi được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và rửa bằng nước muối (15 mL). Phần chiết EtOAc được cô đặc, phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (80 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Tinh chế chêm bằng HPLC tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (41,8 mg, 21%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) 94,7%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,59 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 3,92 - 3,96 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,84 - 3,89 (m, 1 H), 3,77 - 3,84 (m, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 3,28 - 3,43 (m, 1 H), 3,15 (dq, 1 H), 1,36 (d, 3 H).

LCMS m/z = 456,2 [MH]⁺

Ví dụ 18

2-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)xyclobutyl)axetonitril



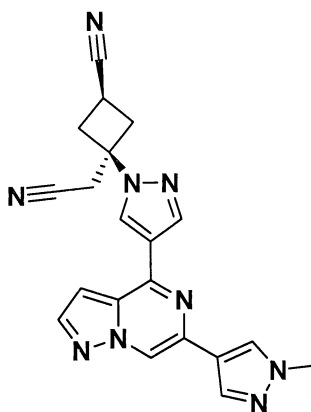
Bổ sung $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (143 mg, 0,81 mmol) vào dung dịch chứa LiBr (70 mg, 0,81 mmol), TEA (205 μL , 1,47 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 30 phút, 3-(1H-Pyrazol-5-yl)xyclobutan-1-one (Ví dụ điều chế **99**, 100 mg, 0,74 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được giữ ở khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Khoảng 30% dung dịch phản ứng được lấy ra và 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế **53**, 58 mg, 0,22 mmol) và DBU (110 μL , 0,73 mmol) trong MeCN (5 mL) được bổ sung vào. Duy trì việc khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 20 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 6%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,85 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,10 (s, 2 H), 7,60 (br, s., 1 H), 7,28 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 3 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 2,77 - 2,89 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 425,4$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 19

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



Bổ sung vào dung dịch chứa (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 91, 539 mg, 1,72 mmol) và 4-chloro-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 350 mg, 1,5 mmol) trong 1,4-dioxan (7,5 mL), bổ sung vào dung dịch nước K₃PO₄ 2M (2,25 mL) ở khoảng 25°C. Hỗn hợp này được đặt trong nitơ, sau đó XPhos Pd G2 (11,8 mg, 0,0150 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 40°C trong khoảng giờ. Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến khoảng 80°C để hòa tan sản phẩm kết tủa. Lọc nước được lấy ra trong khi duy trì nhiệt độ ở khoảng 80°C, sau đó pha 1,4-dioxan được bổ sung vào EtOH (70 mL, đã gia nhiệt trước đến khoảng 50°C). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút ở khoảng 50°C trước khi ngừng gia nhiệt. Tiếp tục khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 18 giờ. Chất rắn được lọc và rửa bằng EtOH (2 x 25 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (483 mg, 84%).

Nhiệt độ nóng chảy 217 – 220°C

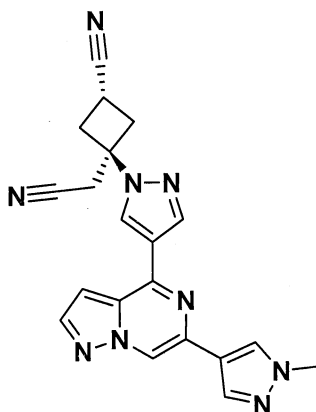
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,88 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 145,21, 142,50, 140,09, 137,15, 133,80, 131,39, 129,54, 129,24, 121,94, 121,03, 120,33, 117,69, 114,55, 99,94, 59,62, 39,28, 36,90, 27,42, 14,64,

LCMS m/z = 384,2 [MH]⁺

Ví dụ 20

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



Bổ sung vào dung dịch chứa (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 91, 3,38 g, 10,8 mmol) và 4-chloro-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 2,20 g, 9,4 mmol) trong 1,4-dioxan (47,1 mL), dung dịch nước K_3PO_4 2M (14,1 mL). Nitor được sục bong bóng qua hỗn hợp này trong khoảng 5 phút ở khoảng 25°C, sau đó XPhos Pd G2 (37,0 mg, 0,047 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 40°C trong khoảng 18 giờ, sau đó gia nhiệt đến khoảng 80°C để hòa tan sản phẩm kết tủa. Lớp nước được lấy ra trong khi duy trì nhiệt độ ở khoảng 80°C, sau đó pha 1,4-dioxan được bổ sung vào EtOH (471 mL, đã gia nhiệt trước đến khoảng 50°C). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút ở khoảng 50°C trước khi ngừng gia nhiệt. Tiếp tục khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 6 giờ. Chất rắn được lọc và rửa bằng EtOH (2 x 25 mL), nước (2 x 50 mL), và EtOH (2 x 25 mL). Chất kết tủa được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3,61 g, 74%).

Hợp chất nêu ở đề mục (500 mg, 1,30 mmol) được gia nhiệt trong 1,4-dioxan (6,5 mL) ở khoảng 80°C đến khi tất cả nguyên liệu được hoà tan. 1,2-Bis(diphenylphosphino)etan (7,8 mg, 0,019 mmol) được bổ sung vào và tiếp tục gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 4 giờ, sau đó pha 1,4-dioxan được bổ sung vào EtOH (58,7 mL, đã gia nhiệt trước đến khoảng 50°C). Thêm 6,5 mL EtOH đã gia nhiệt trước được dùng để tráng bình phản ứng. Hỗn hợp này được ngừng gia nhiệt. Tiếp tục khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 18 giờ. Chất rắn được lọc và rửa bằng EtOH (2 x 5 mL), nước (5 mL), sau đó bằng EtOH (3 x 5 mL). Chất kết tủa được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (450 mg, 90%).

Điểm nóng chảy 213 – 215°C

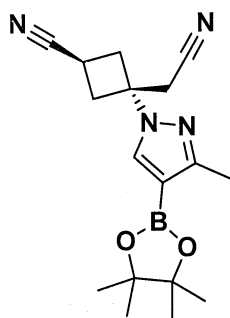
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,02 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,52 (s, 2 H) 3,22 - 3,38 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 145,17, 142,46, 140,20, 137,13, 133,78, 131,38, 129,82, 129,51, 122,28, 121,13, 120,33, 117,30, 114,54, 99,91, 61,51, 39,26, 36,26, 29,65, 16,05,

LCMS m/z = 384,1 $[MH]^+$.

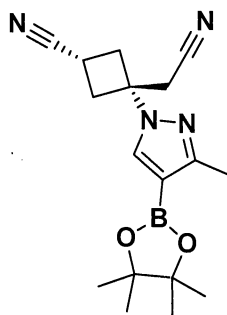
Ví dụ điều chế 60

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril
(chất đồng phân trans)



và

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril
(chất đồng phân cis)



Bổ sung DBU (439 mg, 2,88 mmol) ở khoảng 20°C vào dung dịch chứa 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (600 mg, 2,88 mmol) và 3-(xyanometylen)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế **27**, 341 mg, 2,88 mmol) trong MeCN (28,8 mL). Sau khoảng 18 giờ ở khoảng 20°C, hỗn hợp này được rót vào EtOAc và dung dịch nước K₂HPO₄ 10%. EtOAc được tách và oha nước được chiết hai lần nữa bằng EtOAc. Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (chất đồng phân trans, 325 mg, 35%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (s, 1 H), 3,17 - 3,28 (m, 3 H), 3,16 (s, 2 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,32 (s, 12 H).

LCMS m/z = 327,2 [MH]⁺

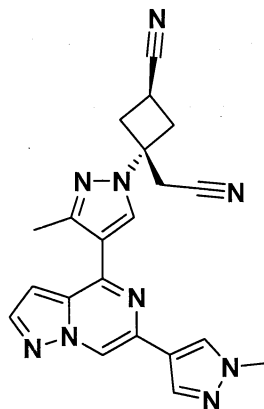
và (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (chất đồng phân cis, 171 mg, 18%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,75 (s, 1 H), 3,18 - 3,28 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,32 (s, 12 H).

LCMS m/z = 327,2 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 21

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(3-metyl-4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



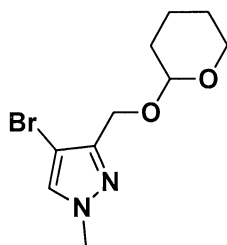
Bổ sung vào dung dịch chứa (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 60, chất đồng phân trans, 209 mg, 0,64 mmol) trong 1,4-dioxan (4,3 mL), 4-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 11, 150 mg, 0,64 mmol) và dung dịch nước K_3PO_4 2M (0,96 mL). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 5 phút, sau đó XPhos Pd G2 (101 mg, 0,13 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 40°C trong khoảng 2 giờ, sau đó cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc và EtOAc được rửa bằng nước. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc, sau đó chiết một lần bằng DCM. Các phần chiết EtOAc và DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), cô đặc, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra chất rắn, chất rắn này được kết tinh lại từ MeCN để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,00 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,55 (quin, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H).

LCMS m/z = 398,3 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 61

4-Bromo-1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrazol



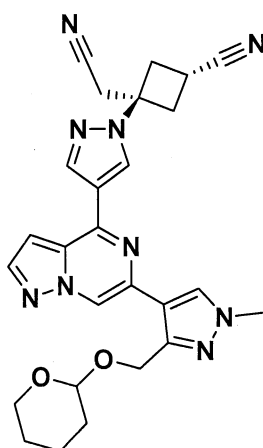
Bổ sung DHP (951 mg, 11,3 mmol) và PTSA (14 mg, 0,075 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-metanol (720 mg, 3,77 mmol) trong THF (30 mL). Dung dịch này được khuấy ở khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,0 g, 84%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37 (s, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,74 (d, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,56 - 3,63 (m, 1 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 1,59 - 1,78 (m, 3 H), 1,48 - 1,57 (m, 2 H).

LCMS m/z = 190,7 $[\text{MH-THP}]^+$

Ví dụ điều chế 62

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



Phần 1

Bổ sung KOAc (313 mg, 3,19 mmol), và bis(pinacolato)diboron (405 mg, 1,59 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 61, 200 mg, 0,73 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 5 phút trước khi bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (78 mg, 0,11 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc để tạo ra mẫu 1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-

pyran-2-yl)oxy)methyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol không tinh khiết dưới dạng dầu màu đen (234 mg), mà được sử dụng ở Phần 2 sau đây mà không cần tinh chế thêm.

Phần 2

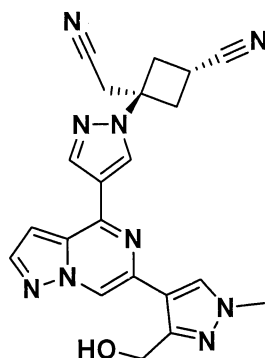
Hỗn hợp (1r,3r)-3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 75, 85 mg, 0,25 mmol), 1-methyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (phần 1, 81 mg, 0,25 mmol), và dung dịch nước K_3PO_4 2M (1,0 mL) trong 1,4-dioxan (3,0 mL) được súc bằng agon trong khoảng 2 phút, sau đó XPhos Pd G2 (39 mg, 0,050 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 45°C trong khoảng 45 phút. Pha 1,4-dioxan được tách từ pha nước, mà được chiết tiếp bằng EtOAc (5 mL). Các phần chiết 1,4-dioxan và EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 40%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,92 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,07 - 8,10 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,87 - 4,91 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,59 (d, 1 H), 4,51 (d, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,51 - 3,62 (m, 2 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 3,29 (s, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 1,80 - 1,96 (m, 3 H), 1,68 - 1,80 (m, 3 H).

LCMS m/z = 498,3 $[MH]^+$

Ví dụ 22

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



PTSA (10 mg, 0,052 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 62, 50 mg, 0,10 mmol) trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được giữ ở

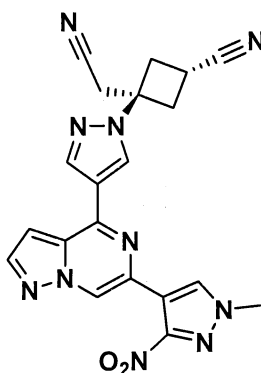
khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 5,41 (br, s., 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,28 - 3,34 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H).

LCMS m/z = 414,4 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 63

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-nitro-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



Phần 1

Bổ sung KOAc (285 mg, 2,90 mmol), và bis(pinacolato)diboron (368 mg, 1,45 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-3-nitro-1H-pyrazol (200 mg, 0,97 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 5 phút, sau đó Pd(dppf)Cl₂ (70,8 mg, 0,097 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc để tạo ra 1-metyl-3-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol không tinh khiết dưới dạng dầu màu đen, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm ở Phần 2.

Phần 2

Hỗn hợp (1r,3r)-3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế **75**, 130 mg, 0,38 mmol), 1-metyl-3-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (phần 1, 97 mg, 0,38 mmol), và dung dịch nước K₃PO₄ 2M (2,0 mL) trong 1,4-dioxan (6,0 mL) được sục bằng agon trong khoảng 2 phút, sau đó XPhos Pd G2 (60,6 mg, 0,077 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 45°C trong khoảng 45 phút. Pha 1,4-dioxan được tách từ pha nước, mà được chiết tiếp bằng EtOAc (10 mL). Các phần chiết

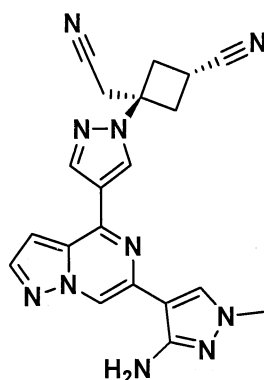
1,4-dioxan và EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 72%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,10 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,56 (br, s., 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 429,4$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 23

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-Amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril



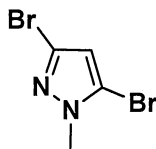
Bổ sung NH_4Cl (90 mg, 1,68 mmol) và bột sắt (50 mg, 0,90 mmol) vào dung dịch chứa (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-nitro-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 63, 120 mg, 0,28 mmol) trong EtOH (3 mL) và nước (0,5 mL). Phản ứng được khuấy ở khoảng 60°C trong khoảng 18 giờ, sau đó thêm các phần bột sắt và NH_4Cl được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 100°C trong khoảng 3 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và EtOH nóng (20 mL) được bổ sung vào. Các chất rắn không tan được lấy ra bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 9%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,74 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,43 (s, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 2 H), 2,98 (dd, 2 H).

LCMS $m/z = 399,4$ $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 64

3,5-Dibromo-1-metyl-1H-pyrazol

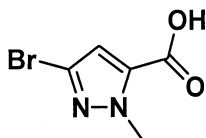


Dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazol (6,5 g, 28,7 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù làm mát bằng nước đá chứa NaH (2,88 g, 60% trong dầu khoáng, 71,9 mmol) trong THF (45 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ. Iodometan (5,37 mL, 86,3 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 3 giờ, tiếp tục sau đó khuấy ở khoảng 15°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (20 mL) và chiết bằng EtOAc (40 mL). Phần chiết EtOAc được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (5,5 g, 79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,31 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H).

LCMS m/z = 240,6 [MH]⁺ (đồng vị ⁷⁹Br, ⁸¹Br)

Ví dụ vi = 240,6 [MAXit 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic

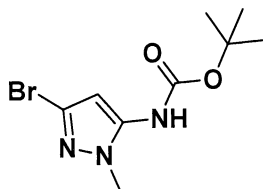


Dung dịch chứa 3,5-dibromo-1-metyl-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 64, 3,0 g, 12,5 mmol) trong THF (30 mL) được xử lý từng giọt bằng n-BuLi (2,5 M, 6,25 mL, 15,6 mmol) ở khoảng -70°C. Sau khoảng 30 phút ở nhiệt độ này, dung dịch chứa CO₂ trong THF (30 mL) được bổ sung vào từng giọt trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới khoảng -65°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sau đó được rót vào dung dịch nước HCl 1M (50 mL) và hỗn hợp này được cô đặc một phần để loại bỏ hầu hết THF. Lọc nước được chiết bằng DCM (50 mL). Phần chiết DCM được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (2,1 g, 81%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,70 (br s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

LCMS m/z = 206,9 [MH]⁺ (đồng vị ⁸¹Br)

Ví dụ vi = 206,9 [Mtert-Butyl (3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate]



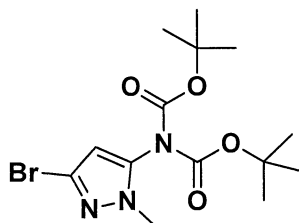
Diphenylphosphoryl azit (18,8 g, 68,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 5-bromo-2-metyl-2H-pyrazol-3-carboxylic (Ví dụ điều chế 65, 7,02 g, 34,2 mmol) và DIPEA (11,9 mL, 68,5 mmol) trong t-butanol (114 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 45°C trong khoảng 30 phút, sau đó gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được pha loãng bằng EtOAc (60 mL) và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (2 x 30 mL) và nước muối (20 mL). Phần chiết EtOAc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (4,80 g, 51%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,28 (br s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

LCMS m/z = 221,7 [MH-C₄H₈]⁺ (đồng vị ⁸¹Br)

Ví dụ điều chế 67

3-Bromo-1-metyl-5-(diBoc)-amino-1H-pyrazol

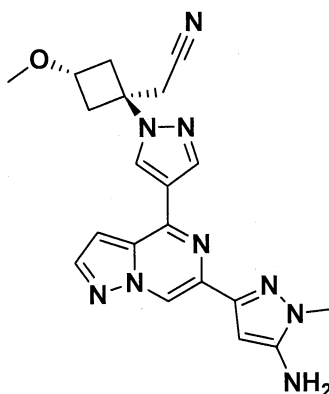


Di-tert-butyl dicarbonat (1,58 g, 7,24 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate (Ví dụ điều chế 66, 2,0 g, 7,24 mmol), TEA (4,04 mL, 29,0 mmol), và DMAP (177 mg, 1,45 mmol) trong DCM (40 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20°C trong khi di-tert-butyl dicarbonat (1,58 g, 7,24 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbam được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,85 g, 67)%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,06 - 6,20 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,44 (s, 18 H).

LCMS m/z = 378,2 [MH]⁺ (đồng vị ⁸¹Br)

Ví dụ m/z = 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-Amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



Phần 1

Hỗn hợp 3-bromo-1-metyl-5-(diBoc)-amino-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế **67**, 1200 mg, 3,19 mmol), KOAc (988 mg, 9,57 mmol) và bis(pinacolato)diboron (1210 mg, 4,78 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được sục bằng argon trong khoảng 5 phút trước khi bổ sung XPhos Pd G2 (502 mg, 0,64 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 65°C trong khoảng 3,5 giờ, sau đó 2-((1s,3r)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế **100**, 1090 mg, 3,19 mmol), dung dịch nước K₃PO₄ 2M (4,78 mL) và XPhos Pd G2 (502 mg, 0,64 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được sục lại bằng argon, sau đó gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ. EtOAc được bổ sung vào và các pha được tách. Pha nước được chiết hai lần nữa bằng EtOAc và các phần chiết EtOAc kết hợp được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hỗn hợp các hợp chất trung gian mono- và di-BOC (710 mg, 36%) mà được sử dụng ở Phần 2.

Phần 2

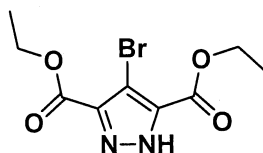
TFA (6 mL, 80 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa các hợp chất trung gian mono- và di-BOC từ Phần 1 (710 mg, 1,18 mmol) trong DCM (6 mL) ở khoảng 20°C. Sau khoảng 1 giờ, hỗn hợp này được cô đặc. DCM được bổ sung vào, tiếp theo là lượng đủ dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa để làm cho độ pH dung dịch trở nên kiềm. Các pha được tách và pha nước được chiết hai lần nữa bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phản ứng tương đương sử dụng hợp chất từ Phần 1 (220 mg, 0,36 mmol) và TFA (2 mL, 30 mmol) trong DCM (2 mL) được kết hợp với nguyên liệu từ phản ứng nêu trên và các mẫu kết hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng gói trong suốt (470 mg, 99%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,81 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 5,33 (br, s, 2 H), 3,94 - 4,02 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,44 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 2,39 - 2,45 (m, 2 H).

LCMS m/z = 404,5 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 68

Diethyl 4-bromo-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat



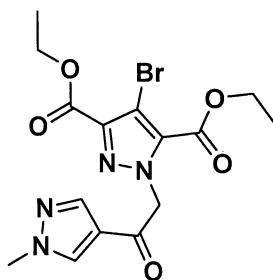
Hỗn hợp este diethyl của axit 1H-pyrazol-3,5-dicarboxylic (4,0 g, 18,85 mmol) và N-bromosuccinimit (4,03 g, 22,6 mmol) trong hỗn hợp axit nitric đặc và axit axetic băng (12,0 mL, 5:95 thể tích/thể tích) được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở khoảng 120°C trong khoảng 20 phút. Tổng lượng 13,0 g (61,26 mmol) nguyên liệu ban đầu este diethyl của axit 1H-pyrazol-3,5-dicarboxylic được xử lý theo cách này trong các mẻ song song. Các hỗn hợp phản ứng thô màu nâu thu được được kết hợp, rót vào nước (260 mL), và xử lý bằng lượng đủ NaHCO_3 để làm cho độ pH dung dịch trở nên kiềm. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (17,0 g, 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,79 (br, s., 1 H), 4,44 (q, 4 H), 1,42 (t, 6 H).

LCMS m/z = 290,7 $[\text{MH}]^+$ (đồng vị ^{79}Br)

Ví dụ điều chế 69

Diethyl 4-bromo-1-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat



Dung dịch chứa este diethyl của axit 4-bromo-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylic (Ví dụ điều chế 68, 9,66 g, 33,18 mmol) và 2-bromo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-etanon (Ví dụ điều chế 6, 6,0 g, 29,55 mmol) trong MeCN (140 mL) được xử lý bằng K_2CO_3 (5,31

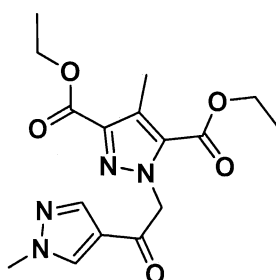
g, 38,40 mmol) và Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Nước (100 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (10,0 g, 82%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,95 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 5,82 (s, 2 H), 4,43 (q, 2 H), 4,36 (q, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 1,45 (t, 3 H), 1,35 (t, 3 H).

LCMS m/z = 436,8 [MNa]⁺ (đồng vị ⁸¹Br)

Ví dụ điều chế 70

Diethyl 4-metyl-1-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylat



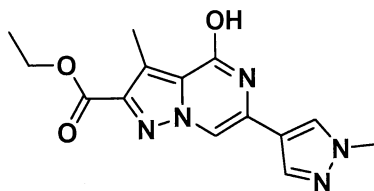
Hỗn hợp K₂CO₃ (11,0 g, 79,9 mmol) và este diethyl của axit 4-bromo-1H-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylic (Ví dụ điều chế 69, 11,0 g, 26,62 mmol) trong DMF (133,0 mL) được sục bằng nitơ ở khoảng 25°C, sau đó Pd(dppf)Cl₂ (1950 mg, 2,66 mmol) và trimethylboroxin (10,0 g, 79,9 mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được gia nhiệt ở khoảng 110°C trong khoảng 5 giờ. Phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (5,45 g, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 4,41 (q, 2 H), 4,28 (q, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 1,39 (t, 3 H), 1,31 (t, 3 H).

LCMS m/z = 348,9 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 71

Etyl 4-hydroxy-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylat



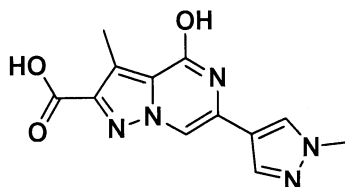
Este diethyl của axit 4-metyl-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxo-etyl]-1H-pyrazol-3,5-dicarboxylic (Ví dụ điều chế 70, 5,35 g, 15,36 mmol) được trộn với EtOH khan (15 mL) và cô đặc. Chất rắn thu được được hòa tan trong EtOH (40 mL) và NH₄OAc (3,55 g, 46,1 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 130°C trong nồi hấp trong khoảng 8 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được lọc và chất kết tủa được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (3,40 g, 73%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,45 (br, s., 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 3 H).

LCMS m/z = 301,8 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 72

Axit 4-hydroxy-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic



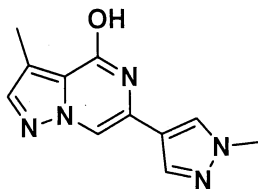
Lithi hydroxit monohydrat (1,42 g, 33,9 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa este etyl của axit 4-hydroxy-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic (Ví dụ điều chế 71, 3,40 g, 11,3 mmol) trong THF (50 mL), MeOH (50 mL) và nước (25 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 60°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được cô đặc và nước (50 mL) được bổ sung vào. Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến khoảng 2 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 12M. Chất kết tủa thu được được lọc và rửa bằng nước (50 mL), sau đó làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,90 - 13,20 (br, s, 1 H), 11,40 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H).

LCMS m/z = 301,8 [MH]⁺, 323,8 [MNa]⁺

Ví dụ điều chế 73

3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol

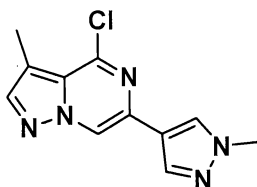


Axit 4-hydroxy-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-carboxylic (Ví dụ điều chế 72, 2,58 g, 9,44 mmol) được bổ sung từng phần vào sulfolan đã gia nhiệt trước (18,9 mL) ở khoảng 280°C. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong thêm 1 giờ ở khoảng 280°C. Hỗn hợp đã làm mát được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký trên silica gel (giải hấp bằng ete dầu mỏ:EtOAc (100:0 to 50:50), sau đó bằng DCM:MeOH (91:9)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (1,50 g, 69%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,20 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ điều chế 74

4-Clo-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin



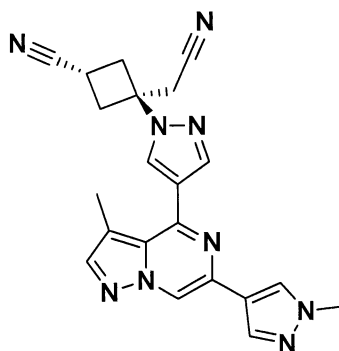
Bổ sung POCl₃ (4,68 g, 30,5 mmol) vào huyền phù chứa 3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol (Ví dụ điều chế 73, 1,40 g, 6,11 mmol) trong MeCN (60,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp này được rót vào nước (200 mL) ở khoảng 25°C. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến khoảng pH = 9 bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (200 mL), sau đó chiết bằng EtOAc (5 x 100 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (163 mg, 11%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,37 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H).

LCMS m/z = 247,7 [MH]⁺ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ 25

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



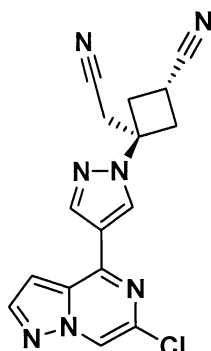
Bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 74, 98 mg, 0,40 mmol) và (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 91, 247 mg, 0,79 mmol) trong 1,4-dioxan (9 mL), dung dịch nước K₃PO₄ 2M (0,59 mL) ở khoảng 25°C và hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 2 phút trước khi bổ sung XPhos Pd G2 (62,3 mg, 0,079 mmol). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 3 phút, sau đó gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (56 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8,98 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,52 - 3,57 (m, 3 H), 3,19 - 3,26 (m, 2 H), 2,91 - 2,97 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H).

LCMS m/z = 398,0 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 75

(1r,3r)-3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril



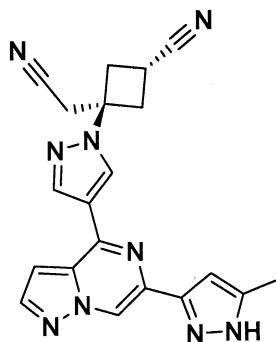
Hỗn hợp 4,6-diclopypirazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế **4**, 350 mg, 1,86 mmol), (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, (Ví dụ điều chế **91**, chất đồng phân trans, 581 mg, 1,86 mmol), và dung dịch nước K₃PO₄ 2M (2,79 mL) trong 1,4-dioxan (10 mL) được sục bằng agon trong khoảng 5 phút, sau đó bis(tri-t-butylphosphine)paladi(0) (48,0 mg, 0,093 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25°C trong khoảng 2 giờ sau đó lọc. Chất kết tủa được rửa bằng Et₂O và làm khô. Dịch lọc được cô đặc, nghiền tinh chế bằng Et₂O, lọc, rửa bằng Et₂O và làm khô. Hai chất kết tủa được kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (605 mg, 96%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (d, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H).

LCMS m/z = 338,2 [MH]⁺

Ví dụ 26

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



Phần 1

Hỗn hợp (1r,3r)-3-(4-(6-clopypirazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế **75**, 85 mg, 0,25 mmol), 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế **93**, 73 mg, 0,25 mmol), và dung dịch nước K₃PO₄ 2M (1,0 mL) trong 1,4-dioxan (3,0 mL) được sục bằng agon trong khoảng 2 phút, sau đó XPhos Pd G2 (39,6 mg, 0,050 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 45°C trong khoảng 45 phút trước khi làm mát và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-metyl-1-(tetrahydro-

2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (26 mg, 22%), được sử dụng trực tiếp ở Phần 2.

LCMS $m/z = 384,3$ [MH-THP]⁺

Phần 2

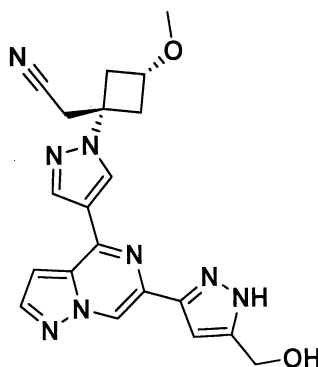
TFA (1 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (26 mg, 0,055 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 50°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được cô đặc hai lần bằng toluen (5 mL mỗi lần). Sau đó, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền tinh chế tiếp bằng ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ : 8,87 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 3,36 (s, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 2,98 (dd, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 384,4$ [MH]⁺

Ví dụ 27

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(Hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



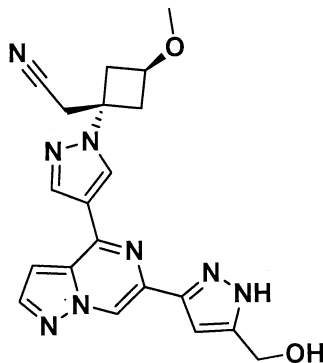
Dung dịch chứa 2-((1s,3r)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế **82**, 100 mg, 0,29 mmol), và (3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Ví dụ điều chế **32**, 113 mg, 0,29 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được súc bằng agon trong 5 phút, tiếp theo bổ sung **XPhos Pd G2** (45,9 mg, 0,058 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 18 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng 1,4-dioxan và Et₂O, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (62 mg, 53%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 8,86 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 4,05 (quin, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,21 (s, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H).

LCMS m/z = 405,3 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 28

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(Hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



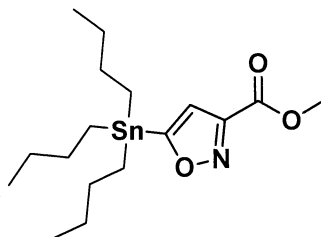
Dung dịch chứa 2-((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 39; 1000 mg, 2,92 mmol) và (3-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-5-yl)metanol (Ví dụ điều chế 32, 1130 mg, 2,92 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được đun bằng ngọn lửa trong 5 phút, tiếp theo bổ sung XPhos Pd G2 (45,9 mg, 0,058 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 18 giờ. Chất kết tủa được lọc và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra chất rắn màu trắng nhợt. Chất rắn này gia nhiệt trong lượng đủ EtOH sôi đến khi nó hòa tan hoàn toàn, và sau đó khuấy trong khoảng 18 giờ ở khoảng 20°C . Chất kết tủa được lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn tinh thể (507 mg, 43%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 11,48 (br, s.), 8,89 (s), 8,65 (s), 8,46 (s), 8,15 (d), 7,23 (s), 6,87 (s), 4,67 (d), 4,08 (quin), 3,31 (s), 3,30 (s), 3,15 - 3,25 (m), 2,53 (dd).

LCMS m/z = 405,3 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 76

Etyl 5-(tributylstannyl)isoxazol-3-carboxylat



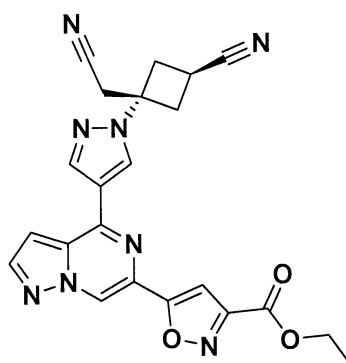
TEA (0,69 mL, 4,95 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch etyl 2-clo-2-(hydroxyimino)axetat lạnh băng (500 mg, 3,30 mmol) và etynyltributylstannan (1040 mg, 3,30 mmol) trong Et₂O (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến khoảng 20°C và giữ trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (810 mg, 57%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,80 (s, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 4,45 (q, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 6 H), 1,43 (t, 3 H), 1,34 (dq, 6 H), 1,15 - 1,26 (m, 6 H), 0,90 (t, 9 H).

LCMS m/z = 454,2 [MNa]⁺ (đồng vị ¹²⁰Sn)

Ví dụ điều chế 77

Etyl 5-(4-(1-((1r,3r)-3-xyano-1-(xyanometyl)xyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)isoxazol-3-carboxylat



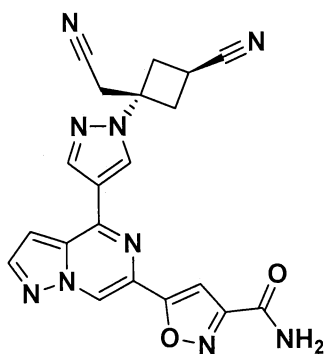
Dung dịch chứa (1r,3r)-3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 75, 110 mg, 0,33 mmol) và etyl 5-(tributylstannyl)isoxazol-3-carboxylat (Ví dụ điều chế 76, 140 mg, 0,33 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được sục bằng agon trong khoảng 5 phút, tiếp theo bổ sung XPhos Pd G2 (51,2 mg, 0,065 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 100°C trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (66 mg, 45%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,44 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 4,44 (q, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,26 - 3,36 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H), 1,37 (t, 3 H).

LCMS m/z = 443,3 [MH] $^+$

Ví dụ 29

5-(4-(1-((1*r*,3*r*)-3-cyano-1-(cyanomethyl)cyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-yl)isoxazol-3-carboxamit



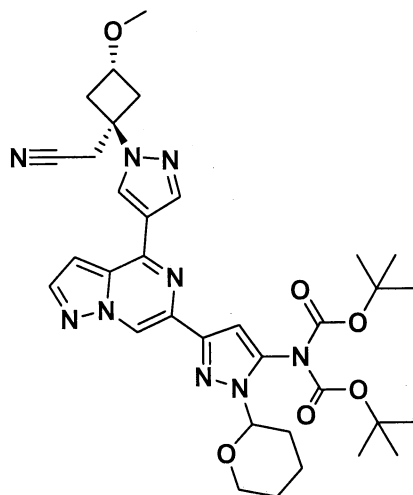
Dung dịch chứa etyl 5-(4-(1-((1*r*,3*r*)-3-cyano-1-(cyanomethyl)cyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-yl)isoxazol-3-carboxylat (Ví dụ điều chế 77, 54 mg, 0,12 mmol) trong metanol (3 mL) được xử lý bằng dung dịch khí amoniac 7M trong metanol (2 mL, 14 mmol). Bình phản ứng được bịt kín và hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 95°C trong khoảng 18 giờ. Sau khi làm mát, chất kết tủa được lọc, rửa bằng EtOAc tiếp theo là Et₂O, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (45 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,36 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,21 (br, s, 1 H), 7,91 (br, s, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 2,90 - 2,98 (m, 2 H).

LCMS m/z = 414,3 [MH] $^+$

Ví dụ điều chế 78

2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-(5-(DiBoc)-amino-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



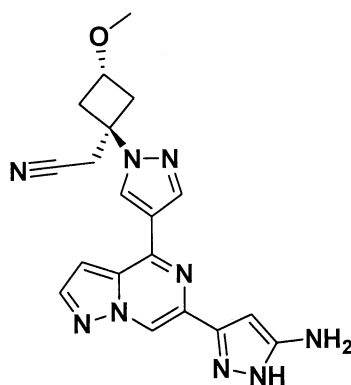
Hỗn hợp 3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(diBoc)-amino-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 43, 233 mg, 0,52 mmol), KOAc (162 mg, 1,57 mmol), và bis(pinacolato)diboron (199 mg, 0,78 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) được sục bằng agon trong khoảng 5 phút, sau đó XPhos Pd G2 (82,1 mg, 0,10 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 65°C trong khoảng 3,5 giờ. Sau khi làm mát đến khoảng 20°C, 2-((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclo-butyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 39, 125 mg, 0,36 mmol), dung dịch nước K₃PO₄ 2M (0,783 mL) và XPhos Pd G2 (82,1 mg, 0,10 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được sục lại bằng agon, sau đó gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và các pha được tách. Pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc và các phần chiết EtOAc kết hợp được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu trong suốt (220 mg, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,08 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,26 (dd, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 2 H), 3,64 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,59 - 1,84 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H).

LCMS m/z = 674,5 [MH]⁺

Ví dụ 30

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-Amino-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



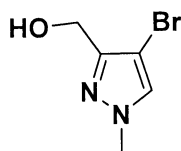
TFA (3 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(diBoc)-amino-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 78, 220 mg, 0,33 mmol) trong DCM (2 mL) ở khoảng 20°C. Sau khoảng 1 giờ ở nhiệt độ này, hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong DCM và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, đảm bảo độ pH kiềm. DCM được tách và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), cô đặc, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký tiếp theo bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg, 13%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,89 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,17 - 8,18 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,09 - 4,12 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 2,56 - 2,60 (m, 2 H).

LCMS m/z = 390,3 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 79

(4-Bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol



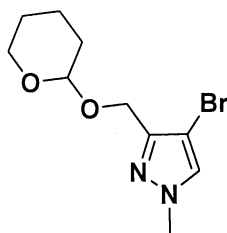
Natri borohydrua (3,4 g, 90 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (4,2 g, 18 mmol) trong EtOH khan (150 mL) ở khoảng 5°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ, sau đó EtOAc (100 mL) và nước (100 mL) được bổ sung vào. EtOAc được tách, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,05 g, 31%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,84 (s, 1 H), 5,01 (td, 1 H), 4,33 (d, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

LCMS $m/z = 192,7$ $[MH]^+$ (đồng vị ^{81}Br)

Ví dụ điều chế 80

4-Bromo-1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrazol



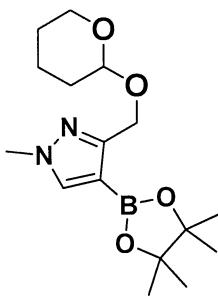
Bổ sung DHP (1,32 g, 15,7 mmol) và PTSA (19,9 mg, 0,10 mmol) vào dung dịch chứa (4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (Ví dụ điều chế 79, 1,00 mg, 5,23 mmol) trong THF (30 mL). Dung dịch này được gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,02 g, 71%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,36 (s, 1 H), 4,80 (t, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 1,60 - 1,77 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 174,6$ $[MH-THP]^+$

Ví dụ điều chế 81

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



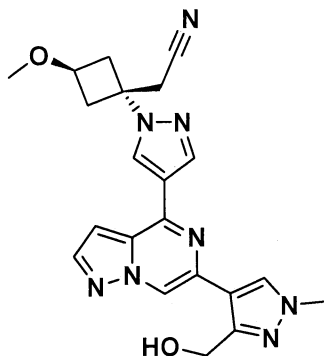
Bổ sung bis(pinacolato)diboron (457 mg, 1,8 mmol) và KOAc (353 mg, 3,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 80, 330 mg, 1,20 mmol) trong DMF (12 mL). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 2 phút, sau đó $Pd(dppf)Cl_2$ (87,8 mg, 0,12 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được lọc qua tấm Celite® và bộ lọc rửa bằng metanol (15 mL). Dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết dưới dạng gôm màu tối (1,17 g), mà được sử dụng trong bước tiếp theo ví dụ 31 mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,61 (s, 1 H), 4,75 - 4,77 (m, 1 H), 4,50 - 4,57 (m, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,91 - 3,98 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,81 - 1,90 (m, 1 H), 1,61 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 - 1,56 (m, 2 H), 1,30 (s, 12 H).

LCMS m/z = 239,1 $[\text{MH-THP}]^+$

Ví dụ 31

2-(((1r,3s)-1-(4-(6-(3-(Hydroxymethyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril



Phần 1

Hỗn hợp 2-(((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 39, 80 mg, 0,23 mmol), 1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 81, 376 mg, 1,17 mmol), và dung dịch nước K_3PO_4 2M (0,35 mL) trong 1,4-dioxan (2,5 mL) được xử lý bằng XPhos Pd G2 (18,4 mg, 0,023 mmol) và hỗn hợp này được đun bằng nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 20 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng gồm màu vàng. Mẫu này được kết hợp với sản phẩm từ phản ứng tương đương được thực hiện sử dụng 2-(((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 39, 120 mg, 0,35 mmol), 1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 81, 564 mg, 1,75 mmol), dung dịch nước K_3PO_4 2M (0,525 mL), và XPhos Pd G2 (13,8 mg, 0,023 mmol) trong 1,4-dioxan (3,5 mL) để tạo ra 2-(((1r,3s)-3-metoxycyclobutyl)-1-(4-(6-(1-metyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclobutyl)axetonitril với tổng sản lượng 150mg (51%), được sử dụng ở Phần 2 mà không cần tinh chế thêm.

Phần 2

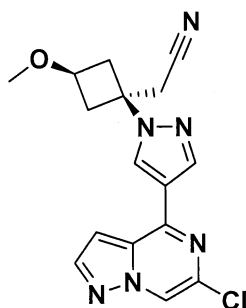
TFA (1 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa 2-((1*r*,3*s*)-3-methoxy-1-(4-(6-(1-methyl-3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (phần 1, 150 mg, 0,30 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy có làm mát bằng nước đá trong khoảng 2 giờ; sau đó cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (53 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,87 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,37 (s, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H).

LCMS *m/z* = 419,1 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 82

2-((1*s*,3*r*)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-methoxyxyclobutyl)axetonitril



Phần 1

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (564 mg, 2,22 mmol) và KOAc (436 mg, 4,44 mmol) vào dung dịch chứa 2-((1*s*,3*r*)-1-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-methoxyxyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 37, chất đồng phân *cis*, 400 mg, 1,48 mmol) trong toluen (9 mL). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 3 phút, sau đó Pd(dppf)Cl₂ (108 mg, 0,15 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được sục lại bằng nitơ trong khoảng 3 phút, sau đó gia nhiệt ở khoảng 110°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 2-((1*s*,3*r*)-3-methoxy-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril không tinh khiết dưới dạng dầu màu vàng nhạt (500 mg), mà được sử dụng ở Phần 2.

Phần 2

Dung dịch chứa 2-((1*s*,3*r*)-3-methoxy-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetonitril (phần 1, 470 mg, 1,48 mmol) và 4,6-

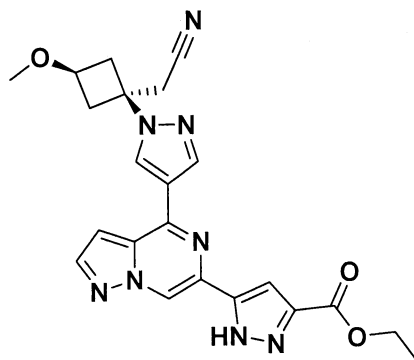
diclopyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế **4**, 279 mg, 1,48 mmol), và dung dịch nước K_2CO_3 2M (2,22 mL) trong 1,4-dioxan (10 mL) được súc bằng nitơ trong khoảng 2 phút, sau đó $Pd(dppf)Cl_2$ (108 mg, 0,15 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được súc lại bằng nitơ trong khoảng 3 phút, sau đó gia nhiệt ở khoảng $90^\circ C$ trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (130 mg, 26%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,40 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,05 (quin, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,10 (s, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H).

LCMS $m/z = 343,2$ $[MH]^+$ (đồng vị ^{35}Cl)

Ví dụ điều chế **83**

Etyl 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



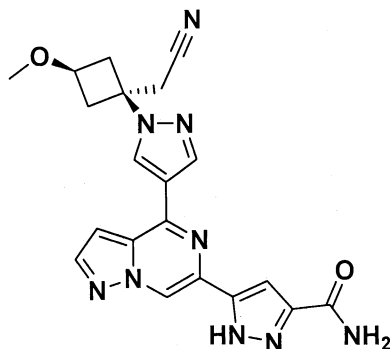
Dung dịch chứa 2-(((1s,3r)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế **82**, 120 mg, 0,35 mmol) và etyl 5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ điều chế **31**, 150 mg, 0,35 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được xử lý bằng XPhos Pd G2 (13,8 mg, 0,017 mmol) và hỗn hợp này được súc bằng nitơ trong khoảng 2 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng $110^\circ C$ trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (180 mg).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,05 (br, s., 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 4,44 - 4,50 (m, 2 H), 4,08 (t, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,13 (s, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 2,75 - 2,83 (m, 2 H), 1,46 (t, 3 H).

LCMS $m/z = 447,1$ $[MH]^+$

Ví dụ **32**

5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit



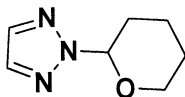
Dung dịch chứa etyl 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ điều chế 83, 100 mg, 0,22 mmol) trong MeOH (2 mL) được xử lý bằng dung dịch khí amoniac 4M trong metanol (1 mL). Bình phản ứng được đậy kín và hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,79 (br, s., 1 H), 9,31 (br, s., 1 H), 9,00 (br, s., 1 H), 8,67 (br, s., 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,56 (br, s., 2 H), 7,39 (br, s., 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 1 H), 4,08 (quin, 1 H), 3,44 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,79 - 2,90 (m, 2 H), 2,63 - 2,73 (m, 3 H).

LCMS m/z = 440,1 [MNa]⁺

Ví dụ điều chế 84

2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1,2,3-triazol

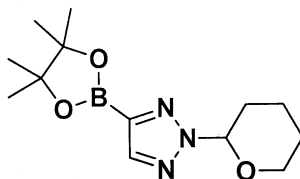


Bổ sung DHP (21,9 g, 261 mmol) và PTSA (0,374 g, 2,17 mmol) vào hỗn hợp 1H-1,2,3-triazol (15 g, 220 mmol) trong DCM (724 mL). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25°C trong khoảng 18 giờ, sau đó NaOH (96 mg, 2,39 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 1 giờ sau đó lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (18 g, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (s, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 2,36 - 2,51 (m, 1 H), 2,02 - 2,20 (m, 2 H), 1,61 - 1,81 (m, 3 H).

Ví dụ điều chế 85

2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-1,2,3-triazol



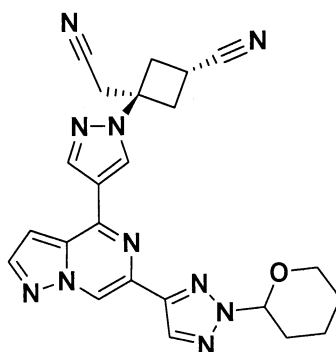
Bổ sung 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridin (0,315 g, 1,18 mmol) và dime (1,5-xyclooctadien)(metoxy)iridium(I) (234 mg, 0,35 mmol) vào dung dịch chứa 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (24 g, 129 mmol) trong pentan (200 mL). Dung dịch này nhanh chóng trở thành màu đỏ và quan sát thấy khí thoát ra. Sau khoảng 15 phút, 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1,2,3-triazol (Ví dụ điều chế 84, 18 g, 117 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (26 g, 79%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,07 (d, 1 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 2,41 - 2,55 (m, 1 H), 2,02 - 2,16 (m, 2 H), 1,60 - 1,80 (m, 3 H), 1,37 (s, 12 H).

LCMS $m/z = 113,9$ $[\text{MH}-\text{C}_2\text{H}_2\text{N}]^+$

Ví dụ điều chế 86

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



Hỗn hợp (1r,3r)-3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 75, 300 mg, 0,89 mmol), 2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-1,2,3-triazol (Ví dụ điều chế 85, 248 mg, 0,89 mmol), và dung dịch nước K_3PO_4 2M (1 mL) trong 1,4-dioxan (4 mL) được súc bằng agon trong khoảng 5 phút, sau đó XPhos Pd G2 (140 mg, 0,18 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 1 giờ, sau đó làm mát và pha loãng bằng EtOAc. Các pha được tách và

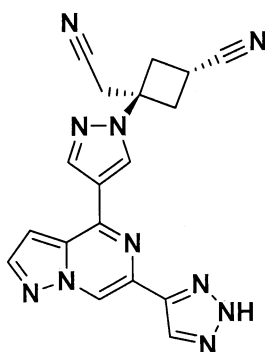
pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết EtOAc và DCM kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng gồm trong suốt (384 mg, 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,02 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,06 - 4,12 (m, 1 H), 3,77 - 3,87 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 2,45 - 2,59 (m, 1 H), 2,12 - 2,24 (m, 2 H), 1,69 - 1,87 (m, 3 H).

LCMS m/z = 455,3 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ điều chế 87

(1r,3r)-3-(4-(6-(2H-1,2,3-Triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril



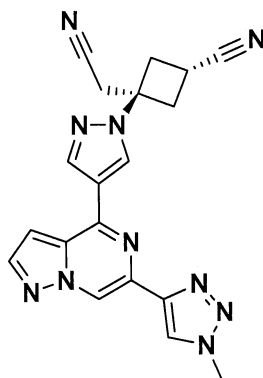
Huyền phù chứa (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 86, 384 mg, 0,84 mmol) trong MeOH (5 mL) được xử lý bằng PTSA (16,1 mg, 0,084 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 3,5 giờ. Các chất rắn được hòa tan để tạo ra dung dịch đồng thể, sau đó chất rắn màu trắng kết tủa. Tiếp tục gia nhiệt trong khoảng 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được làm mát đến khoảng 0°C trong khoảng 30 phút và lọc. Chất kết tủa được rửa bằng MeOH và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (204 mg, 65%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,05 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,72 (br, s., 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H).

LCMS m/z = 371,3 $[\text{MH}]^+$

Ví dụ 33

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril

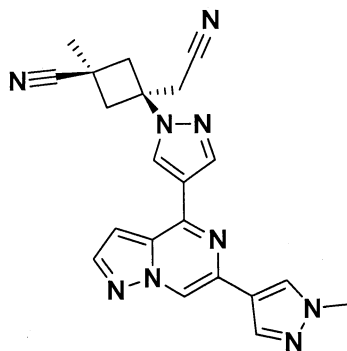


Bổ sung iodometan (0,034 mL, 0,540 mmol) vào hỗn hợp (1r,3r)-3-(4-(6-(2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 87, 100 mg, 0,27 mmol) và K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 2 giờ ở khoảng 25°C. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa hai lần bằng DCM. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký tiếp theo bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 39%).
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,19 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 4,22 (s, 3 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 2,99 (d, 2 H).

LCMS $m/z = 385,4$ $[MH]^+$

Ví dụ 34

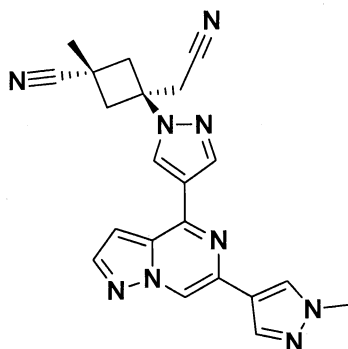
(1s,3s)-3-(xyanometyl)-1-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



và

Ví dụ 35

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-1-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



DBU (327 mg, 2,15 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin (Ví dụ điều chế 53, 190 mg, 0,72 mmol) và 3-(xyanometylen)-1-metylxyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 89, 142 mg, 1,07 mmol) trong MeCN (15 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 50°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra phần còn lại được tinh chế tiếp bằng TLC để tạo ra hỗn hợp hai hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Hỗn hợp các chất đồng phân này được tách bằng HPLC để tạo ra (1r,3r)-3-(xyanometyl)-1-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (chất đồng phân trans, 24 mg 8%)

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,36 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,10 (s, 2 H), 2,80 - 2,92 (m, 4 H), 1,25 (s, 3 H).

LCMS m/z = 398,0 [MH]⁺ và 420,0 [MNa]⁺

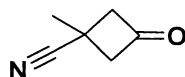
và (1s,3s)-3-(xyanometyl)-1-metyl-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (chất đồng phân cis, 24 mg, 8%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,68 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 2,74 - 2,82 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H).

LCMS m/z = 398,0 [MH]⁺ và 419,9 [MNa]⁺

Ví dụ điều chế 88

1-metyl-3-oxoxyclobutan-1-carbonitril



Phần 1

Bổ sung 2,5 M n-BuLi (5,15 mL) ở khoảng 0°C vào dung dịch chứa diisopropylamin (1,30 g, 12,9 mmol) trong THF (30 mL). Dung dịch này được khuấy trong khoảng 30 phút ở khoảng 0°C trước khi làm mát đến khoảng -78 °C. 3-Metylenexyclobutan-1-carbonitril (1,00 g, 10,74 mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy trong khoảng 1 giờ ở khoảng -78 °C. Iodometan (1,98 g, 14,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở khoảng -78 °C, sau đó hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 20°C và giữ ở nhiệt độ này trong khoảng 0,5 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được cô đặc để tạo ra 1-metyl-3-metylenexyclobutan-1-carbonitril dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,1 g, 96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,90 - 4,98 (m, 2 H), 3,23 - 3,35 (m, 2 H), 2,64 - 2,75 (m, 2 H), 1,55 (s, 3 H).

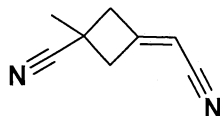
Phần 2

Bổ sung các phần nhỏ NaIO₄ (8,78 g, 41,1 mmol) ở khoảng 5°C vào hỗn hợp 1-metyl-3-metylenexyclobutan-1-carbonitril (1,10 g, 10,3 mmol) và RuCl₃ hydrat (50,9 mg, 0,23 mmol) trong hỗn hợp DCM (20 mL), MeCN (20 mL) và nước (40 mL). Hỗn hợp này sau đó được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 17 giờ. Pha nước được tách và chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các phần chiết DCM được kết hợp với pha DCM – MeCN và làm khô (Na₂SO₄), sau đó lọc qua khoảng 10 g silica gel. Silica gel được rửa bằng DCM (50 mL). Dịch lọc được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (0,80 g, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,71 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H).

Ví dụ điều chế 89

3-(Xyanometylen)-1-metylxyclobutan-1-carbonitril



Hỗn hợp 1-metyl-3-oxocyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 88, 0,80 g, 7,0 mmol), (EtO)₂P(O)CH₂CN (1,43 g, 8,06 mmol), LiBr (0,955 g, 11,0 mmol) và TEA

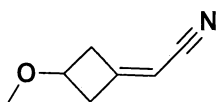
(1,48 g, 14,7 mmol) trong THF (20 mL) được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Nước (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (0,65 g, 70%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,34 (m, 1 H), 3,47 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 1,60 (s, 3 H).

GCMS $m/z = 131$ $[\text{M}-\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 90

2-(3-Metoxycyclobutyliden)axetonitril



Phần 1

Mười hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song như sau:

Đối với từng phản ứng, ống bịt kín 100 mL được nạp metoxyeten (37 g, 637 mmol), DIPEA (9,88 g, 76,4 mmol), và axetyl clorua (5 g, 60 mmol) ở khoảng -30°C. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở khoảng 70°C trong khoảng 5 giờ. Mười hai phản ứng được kết hợp và rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (2 x 100 mL), dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (2 x 100 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra mẫu thô 3-metoxycyclobutan-1-on dưới dạng dầu màu đen (27 g, 37%). Nguyên liệu này tinh khiết khoảng 50% như đánh giá bằng ^1H NMR và được sử dụng không cần tinh chế thêm ở Phần 2.

Phần 2

Hai phản ứng giống nhau được thực hiện song song.

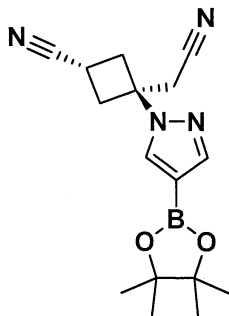
Bổ sung $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (26 g, 147 mmol) ở khoảng 0°C vào hỗn hợp LiBr (13,4 g, 154 mmol) và TEA (39 mL, 280 mmol) trong THF (200 mL). Tiếp tục khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch chứa 3-metoxycyclobutan-1-on thô được điều chế ở Phần 1 (13 g, khoảng 70 mmol) trong THF (40 mL) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp sau đó này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (9,2 g, 56%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,25 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H).

LCMS m/z = 124,08 $[\text{MH}]^+$

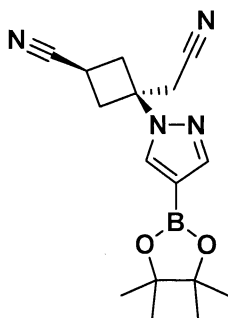
Ví dụ điều chế 91

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril
(chất đồng phân trans)



và

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril
(chất đồng phân cis)



Bổ sung 3-xyanometylen)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế **27**, 953 g, 8 mol) và DBU (3,06 kg, 20,1 mol) ở khoảng 20°C vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,3 kg, 6,67 mol) trong MeCN (43 L). Tiếp tục khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước KH_2PO_4 1M (10 L) và chiết bằng EtOAc (5 x 5 L). Các phần chiết EtOAc kết hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (chất đồng phân trans, 610 g, 30%)

điểm nóng chảy 137 – 140°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 3 H), 3,19 (s, 2 H), 2,86 - 2,94 (m, 2 H), 1,33 (s, 12 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ: 147,54, 136,49, 122,49, 117,11, 84,96, 61,93, 37,52, 30,47, 25,28, 25,18, 17,21.

LCMS m/z = 313,1 [MH]⁺

và (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (chất đồng phân cis, 250 g, 12%).

điểm nóng chảy 95 – 98 °C

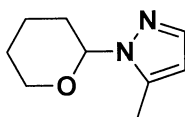
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (s, 2 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,13 - 3,21 (m, 2 H), 3,07 (s, 2 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 1,34 (s, 12 H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ: 147,43, 135,94, 121,94, 117,37, 84,98, 75,96, 60,10, 37,95, 28,42, 25,29, 16,16.

LCMS m/z = 313,1 [MH]⁺

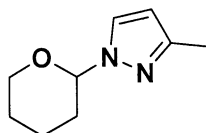
Ví dụ điều chế 92

5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol



và

3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol



Hỗn hợp 3-metylpyrazol (1,00 g, 12,18 mmol), DHP (1,54 g, 18,3 mmol) và TFA (0,007 mL, 0,089 mmol) được gia nhiệt ở khoảng 85°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến khoảng 20°C và NaH (60% trong dầu, 20 mg, 0,5 mmol) được bổ sung vào. Tiếp tục khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol dưới dạng dầu (400 mg, 20%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,45 (d, 1 H), 6,05 (d, 1 H), 5,24 - 5,30 (m, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 2,41 - 2,55 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,08 - 2,18 (m, 1 H), 1,93 - 2,02 (m, 1 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H).

GCMS $m/z = 166,1$ $[\text{M}]^+$

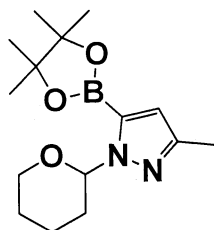
và 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol dưới dạng dầu (352 mg, 15%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,48 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 5,29 (dd, 1 H), 4,08 (dt, 1 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 1,64 - 1,77 (m, 3 H).

GCMS $m/z = 166,1$ $[\text{M}]^+$

Ví dụ điều chế 93

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



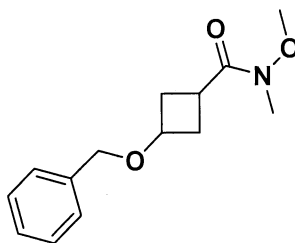
Dung dịch $n\text{-BuLi}$ 2,5M trong hexan (0,44 mL, 1,10 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế **92**, 200 mg, 1,10 mmol) trong THF (2 mL) ở khoảng -70°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 10 phút trước khi 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (214 mg, 1,15 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -70°C trong khoảng 1 giờ nữa, sau đó làm ấm đến khoảng 20°C và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục trộn với khoảng 65% 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol không phản ứng. Hỗn hợp này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,51 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 3,59 - 3,74 (m, 1 H), 2,37 - 2,51 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,97 - 2,18 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,62 (m, 1 H), 1,33 (s, 12 H).

GCMS $m/z = 292,2$ $[\text{M}]^+$

Ví dụ điều chế 94

3-(Benzyloxy)-N-metoxxy-N-metylcyclobutancarboxamit

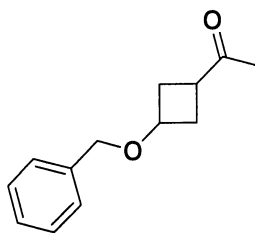


Bổ sung từng phần CDI (280 g, 1,73 mol) vào dung dịch chứa axit 3-(benzyloxy)xyclobutancarboxylic (324 g, 1,57 mol) trong DCM (1,5 L). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ, sau đó N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (183,7 g, 1,88 mol) và TEA (261 mL, 1,88 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 3 giờ nữa, sau đó khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. DCM được rửa bằng dung dịch nước K₂CO₃ bão hòa, làm khô (K₂CO₃), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (298 g, 76%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,24–7,38 (m, 5 H), 4,37 (s, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 2,96 (s, 1 H), 2,30 - 2,40 (m, 2 H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H).

Ví dụ điều chế 95

1-[3-(Benzyloxy)xyclobutyl]etanon

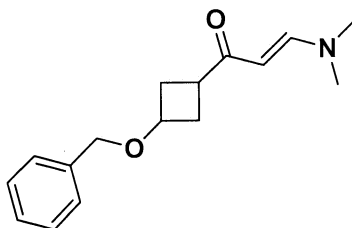


Bổ sung từng giọt dung dịch chứa metylmagie bromua (1,3 mol) ở khoảng -20°C vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-N-metoxi-N-metylxcyclobutancarboxamit (Ví dụ điều chế 94, 298 g, 1,2 mol) trong THF (1,5 L). Sau khi hoàn thành việc bổ sung metylmagie bromua, bể làm mát được lấy đi và hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25°C. Sau đó dung dịch nước HCl 0,5M (2,5L) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng Et₂O (1 L + 500 mL). Các phần chiết Et₂O kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (194 g, 79%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,24 - 7,38 (m, 5 H), 4,35 (s, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 0,5 H), 3,16 - 3,24 (m, 0,5 H), 2,75 - 2,87 (m, 1 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,04 (s, 1,5 H), 1,99 (s, 1,5 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H).

Ví dụ điều chế 96

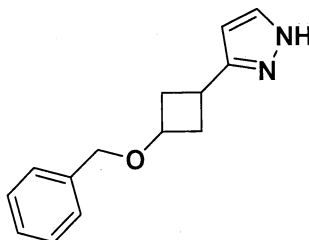
1-[3-(Benzyloxy)xyclobutyl]-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on



Bổ sung dimetylformamit dimetyl axetal (285 g, 2,4 mol) vào dung dịch chứa 1-[3-(benzyloxy)xyclobutyl]etanon (Ví dụ điều chế 95, 194 g, 0,95 mol) trong DMF (500 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 110 °C trong khoảng 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (258 g), mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp hoặc xác định đặc tính tiếp.

Ví dụ điều chế 97

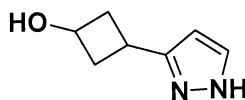
5-[3-(Benzyloxy)xyclobutyl]-1H-pyrazol



Bổ sung hydrazin hydrat (30 g, 0,6 mol) vào dung dịch chứa 1-[3-(benzyloxy)xyclobutyl]-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (Ví dụ điều chế 96, 110 g, 0,42 mol) trong MeOH (500 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 12 giờ, sau đó cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (79 g, 82%), mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp hoặc xác định đặc tính tiếp.

Ví dụ điều chế 98

3-(1H-Pyrazol-5-yl)xyclobutanol

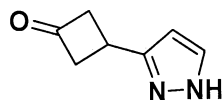


Bổ sung paladi trên cacbon (10% Pd, 16 g) vào dung dịch chứa 5-[3-(benzyloxy)xyclobutyl]-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 97, 79 g, 0,35 mol) trong metanol (800 mL) trong bình hydro hóa 2L. Hỗn hợp này được được tap áp trong hydro (206,84 Kpa (30 psi)) và hỗn hợp này được lắ ở khoảng 60°C trong khoảng 12 giờ. Bổ sung thêm paladi trên cacbon (10% Pd, 16 g), và tiếp tục hydro hóa trong khoảng 10 giờ.

Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46 g, 96%), mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp hoặc xác định đặc tính tiếp.

Ví dụ điều chế 99

3-(1H-pyrazol-5-yl)cyclobutan-1-on



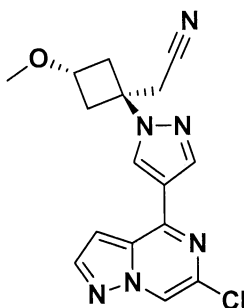
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa DMSO (12,7 mL, 0,18 mol) trong DCM (50 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (7,8 mL, 0,09 mol) trong DCM (50 mL) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 30 phút, sau đó 3-(1H-pyrazol-5-yl)cyclobutanol (Ví dụ điều chế 98, 13,7 g, 0,09 mol) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ này. Hỗn hợp thu được được giữ trong khoảng 30 phút, sau đó TEA (25 mL, 0,18 mol) được bổ sung vào từng giọt. Bể làm mát được lấy đi và hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25°C và giữ ở nhiệt độ này trong khoảng 3 giờ. Sau đó dung dịch nước K₂CO₃ (100 mL) được bổ sung vào. DCM được tách, và pha nước được chiết bằng DCM. Các phần chiết DCM kết hợp được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,4 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,56 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 3,46 - 3,68 (m, 1 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H).

LCMS m/z = 137,1 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 100

2-((1r,3s)-1-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril
(chất đồng phân trans)



Phần 1

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (3510 mg, 13,8 mmol) và KOAc (3700 mg, 37,7 mmol) vào dung dịch chứa 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril (Ví dụ điều chế 37, chất đồng phân *trans*, 3399 mg, 12,58 mmol) trong 1,4-dioxan (33 mL). Hỗn hợp này được sục bằng agon trong khoảng 5 phút, sau đó XPhos Pd G2 (1980 mg, 2,52 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 65°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký. Sản phẩm được khuấy với EtOAc (10 mL) ở khoảng 25°C, sau đó heptan (40 mL) được bổ sung vào và để cho kết tinh xảy ra trong khoảng 30 phút. Chất kết tủa được lọc và làm khô để tạo ra 2-((1*r*,3*s*)-3-metoxy-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)cyclobutyl)axetonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (1950 mg, 49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 3,98 (tt, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,17 (s, 2 H), 2,97 - 3,07 (m, 2 H), 2,44 - 2,53 (m, 2 H), 1,33 (s, 12 H).

LCMS *m/z* = 318,0 [MH]⁺

Phần 2

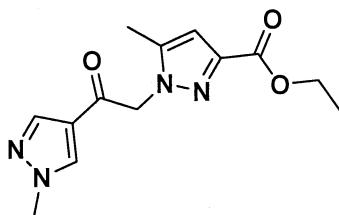
Dung dịch chứa 2-((1*r*,3*s*)-3-metoxy-1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)cyclobutyl)axetonitril (phần 1, 1950 mg, 6,15 mmol) và 4,6-diclopyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (Ví dụ điều chế 4, 1160 mg, 6,15 mmol), và dung dịch nước K₃PO₄ 2M (9,22 mL) trong 1,4-dioxan (25 mL) được sục bằng agon trong khoảng 5 phút, sau đó bis(tri-*t*-butylphosphine)paladi(0) (157 mg, 0,31 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp đã làm mát được pha loãng bằng EtOAc và các pha được tách. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết EtOAc và DCM kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (20 mL) và gia nhiệt ở khoảng 40°C đến khi hòa tan hết, sau đó heptan (10 mL) được bổ sung vào và để cho kết tinh xảy ra trong khoảng 30 phút. Chất kết tủa được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (1120 mg, 53%). Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục (640 mg, 30%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (d, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,08 - 3,16 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 2 H).

LCMS *m/z* = 343,3 [MH]⁺ (đồng vị ³⁵Cl)

Ví dụ điều chế 101

Etyl 5-metyl-1-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



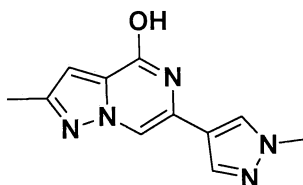
Etyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (92 mg, 0,6 mmol), 2-bromo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on (Ví dụ điều chế 6, 134 mg, 0,66mmol) và K_2CO_3 (104 mg, 0,75 mmol) được kết hợp trong MeCN (2 mL) và huyền phù này được khuấy ở khoảng 40°C trong khoảng 16 giờ. Các chất rắn được lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (125 mg, 5,5%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,86 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,26 (q, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,31 (t, 3 H).

LCMS m/z = 277,1 $[MH]^+$

Ví dụ điều chế 102

2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol



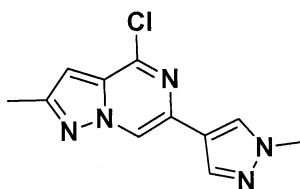
Bổ sung NH_4OAc (105 mg, 1,06 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-1-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (Ví dụ điều chế 101, 125 mg, 0,45 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong bức xạ vi sóng ở khoảng 105°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được hòa tan trong EtOH và cô đặc lại để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 85%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,25 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

LCMS m/z = 230,0 $[MH]^+$

Ví dụ điều chế 103

4-Clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin

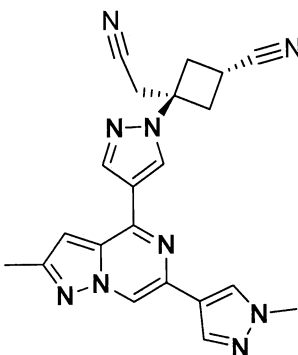


2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-ol (Ví dụ điều chế 102) được tạo huyền phù trong POCl₃ và gia nhiệt ở khoảng 120°C trong khoảng 6 giờ. Dung dịch này được cô đặc để tạo ra mẫu không tinh khiết của hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

LCMS m/z = 248,0 [MH]⁺ (đồng vị ³⁵Cl)

Ví dụ 36

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril
(chất đồng phân trans)



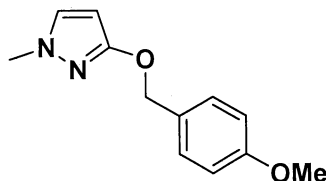
Hỗn hợp 4-clo-2-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin thô (Ví dụ điều chế 103, 100 mg, 0,40 mmol), (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 91, 132 mg, 0,42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ DCM (16,5 mg, 0,02 mmol), và K₂CO₃ (167 mg, 1,21 mmol) được kết hợp trong hỗn hợp 1,4-dioxan (2,5 mL) và nước (0,5 mL). Hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong khoảng 5 phút, sau đó gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 3 giờ, hỗn hợp này được cô đặc và Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký và HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,6 mg, 3% qua hai bước).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,32 - 3,42 (m, 3 H), 3,27 (s, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

LCMS m/z = 398,0 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 104

3-((4-Metoxybenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol



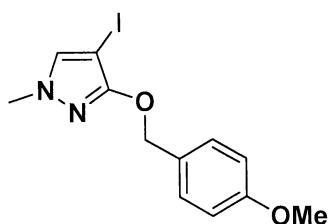
Bổ sung vào bình đáy tròn 100 mL 1-metyl-1H-pyrazol-3-ol (1,40 g, 14,3 mmol), DMF (30 mL), và K_2CO_3 (3,94 g, 28,5 mmol). Cuối cùng 4-metoxybenzyl clorua (2,32 mL, 17,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (80 mL) và chiết bằng EtOAc (60 mL x 3). Các phần chiết EtOAc kết hợp được rửa bằng nước muối (60 mL x 2), làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,6 g, 83%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,38 (d, 2 H), 7,13 (d, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 5,64 (d, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H).

LCMS m/z = 218,9 $[MH]^+$

Ví dụ điều chế 105

4-Iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol

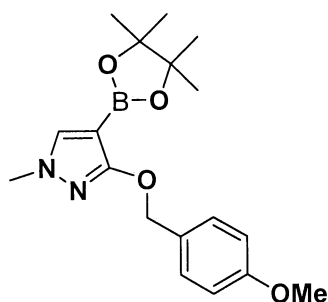


Bổ sung vào bình đáy tròn 100 mL 3-((4-metoxybenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 104, 1,0 g, 4,58 mmol) và MeCN (20 mL), sau đó xeric amoni nitrat (1,51 g, 2,75 mmol) và iot (698 mg, 2,75 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp màu nâu này được khuấy ở khoảng 20°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bisulfit 5% (50 mL) và chiết bằng EtOAc (40 mL x 3). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu xanh lá (800 mg, 51%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,40 (d, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H).

Ví dụ điều chế 106

3-((4-Metoxibenzyl)oxy)-1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



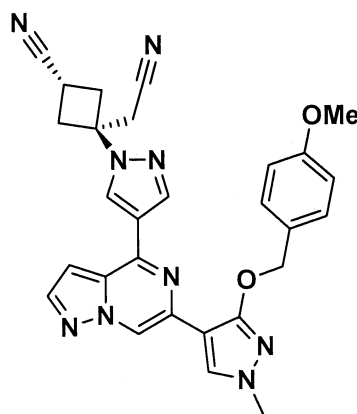
Bổ sung vào bình đáy tròn 100 mL 4-iodo-3-((4-metoxibenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế **105**, 800 mg, 2,32 mmol) và THF (16 mL). Tiếp theo bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (1,3 M trong THF, 2,15 mL, 2,79 mmol) vào hỗn hợp này ở khoảng -10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ khoảng -18 °C đến 10°C trong khoảng 45 phút. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (649 mg, 3,49 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở khoảng -10°C và hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 15°C trong khoảng 1,5 giờ. Bổ sung thêm isopropylmagie clorua (1,3 M trong THF, 0,72 mL, 0,93 mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (216 mg, 1,16 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở khoảng -15°C. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 15°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (30 mL), nước muối (30 mL), làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (600 mg, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 - 7,45 (m, 3 H), 6,88 (d, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H).

LCMS m/z = 345,1 [MH]⁺

Ví dụ điều chế 107

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(3-((4-metoxibenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril



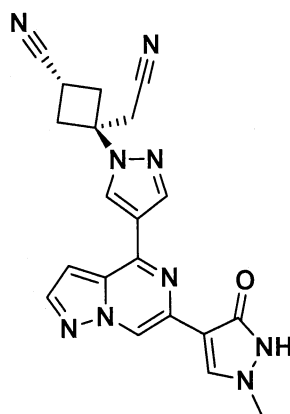
Bổ sung vào bình đáy tròn 25 ml (1r,3r)-3-(4-(6-clopyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 75, 300 mg, 0,88 mmol), 3-((4-metoxymethyl)oxy)-1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (Ví dụ điều chế 106, 367 mg, 1,07 mmol), dioxan (16 mL), XPhos Pd G2 (140 mg, 0,178 mmol) và dung dịch nước K_3PO_4 2M (3,55 mL, 7,11 mmol). Hỗn hợp này được đặt trong nồi, sau đó gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (70 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Các phần chiết EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (450 mg, 98%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,92 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,00 (d, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,55 - 3,59 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 2,94 (dd, 2 H).

LCMS m/z = 542,1 $[MNa]^+$

Ví dụ 37

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (chất đồng phân trans)



(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(3-((4-metoxibenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (Ví dụ điều chế 107, 450 mg, 0,86 mmol) và TFA (13 mL) được khuấy ở khoảng 10°C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và phần còn lại được pha loãng bằng DCM (40 mL) và MeOH (40 mL) và trung hòa bằng NaHCO₃ rắn. Hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (54 mg, 16%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,76 (br, s., 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,25 - 3,33 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H).

LCMS m/z = 400,1 [MH]⁺

Đánh giá sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng các phương pháp in vitro để xác định khả năng ức chế các JAK kinaza tương ứng của chúng (TYK2, JAK1, JAK2, JAK3).

Quy cách thử nghiệm

Hoạt tính ức chế JAK người được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm vi lỏng để theo dõi sự phosphoryl hóa peptit tổng hợp bởi miền kinaza người tái tổ hợp của từng thành viên trong số bốn thành viên thuộc họ JAK, JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Hỗn hợp phản ứng chứa 1 μM peptit tổng hợp được đánh dấu huỳnh quang, nồng độ này nhỏ hơn K_m biểu kiến, và 1 mM ATP. Từng điều kiện thử nghiệm được tối ưu hóa về nồng độ enzyme và thời gian ủ ở nhiệt độ trong phòng để thu được tỷ lệ chuyển hóa từ 20% đến 30% sản phẩm peptit được phosphoryl hóa. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung dung dịch đệm ngừng phản ứng chứa EDTA. Sử dụng công nghệ phân tích dịch chuyển LabChip 3000 (Caliper Life Science), từng phản ứng thử nghiệm được lấy mẫu để xác định mức độ phosphoryl hóa. Công nghệ này dựa trên phương pháp tách, cho phép phát hiện trực tiếp các cơ chất và sản phẩm được đánh dấu huỳnh quang. Việc tách được kiểm soát bằng tổ hợp áp suất chân không và cường độ điện trường được tối ưu hóa đối với từng cơ chất peptit.

Quy trình thử nghiệm

Thử nghiệm enzym JAK Caliper ở 1mM ATP

Các hợp chất được bổ sung vào đĩa 384 giếng. Các hỗn hợp phản ứng bao gồm 10 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,01% BSA, 0,0005% Tween 20, 1 mM ATP và 1 μ M cơ chất peptit. Các mẫu thử nghiệm JAK1 và TYK2 chứa 1 μ M peptit IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID) và các mẫu thử nghiệm JAK2 và JAK3 chứa 1 μ M peptit JAKtide (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Các thử nghiệm này được bắt đầu bằng cách bổ sung enzym 20 nM JAK1, 1 nM JAK2, 1 nM JAK hoặc 1 nM TYK2 và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ đối với JAK1, 60 phút đối với JAK2, 75 phút đối với JAK3 hoặc 135 phút đối với TYK2. Nồng độ enzym và thời gian ủ được tối ưu hóa đối với từng chế phẩm enzym mới và được thay đổi chút ít theo thời gian để đảm bảo phosphoryl hóa 20% đến 30%. Dừng thử nghiệm bằng 15 μ L HEPES 180 mM, độ pH=7,4, EDTA 20 mM, và 0,2% chất phản ứng Coating Reagent 3. Các đĩa thử nghiệm được đặt vào thiết bị Caliper Life Science LC3000, và từng giếng được lấy mẫu trong điều kiện tách thích hợp để xác định peptit không được phosphoryl hóa và được phosphoryl hóa.

Phân tích dữ liệu

Dữ liệu được thu thập bằng phần mềm HTS Well Analyzer của hãng Caliper Life Sciences. Dữ liệu đầu ra của phép phân tích dữ liệu là tỷ lệ phần trăm sản phẩm được chuyển hóa tính được dựa trên chiều cao đỉnh (Phương trình 1).

Phương trình 1: % sản phẩm được chuyển hóa = $100 * ((\text{sản phẩm}) / (\text{sản phẩm} + \text{cơ chất}))$

Hiệu quả tính theo phần trăm ở từng nồng độ hợp chất được tính toán dựa trên giếng đối chứng dương và đối chứng âm có trong từng đĩa thử nghiệm (Phương trình 2). Các giếng đối chứng dương chứa hợp chất đối chứng với nồng độ bão hòa mà tạo ra mức phosphoryl hóa tương đương với nền (*tức là*, hoàn toàn ức chế JAK1, JAK2, JAK3 hoặc TYK2). Các giếng đối chứng âm chỉ chứa DMSO (ở cùng nồng độ với các giếng chứa hợp chất) được sử dụng để đặt ra hoạt tính mốc cơ sở cho thử nghiệm (*tức là*, không ức chế JAK1, JAK2, JAK3 hoặc TYK2).

Phương trình 2: % hiệu quả = $100 * ((\text{giếng chứa mẫu} - \text{đối chứng âm}) / (\text{đối chứng dương} - \text{đối chứng âm}))$

Hiệu quả tính theo phần trăm được xây dựng đồ thị theo nồng độ hợp chất. Đường cong sigma không giới hạn được khớp bằng cách sử dụng mô hình logic 4 thông số và nồng độ hợp chất cần để ức chế 50% (IC₅₀) được xác định (Phương trình 3).

Phương trình 3: $y = ((max - min)/(1 + ((x/IC_{50})^s))) + min$

Trong đó max là tiệm cận cực đại (hoàn toàn ức chế), min là tiệm cận cực tiểu (không ức chế) và s là hệ số góc. Các giá trị IC₅₀ được biểu thị bằng nM đối với từng hợp chất:

Bảng 1. Dữ liệu JAK Calipper

Ví dụ số	TYK2 IC50 (nM)	JAK1 IC50 (nM)	JAK2 IC50 (nM)	JAK3 IC50 (nM)
1	18	291	40	>9788
2	62	1057	299	>10000
3	64	2292	487	>10000
4	55	1338	141	>10000
5	35	1917	472	>10000
6	21	5720	500	>10000
7	7	250	37	6682
8	11	265	42	>9282
9	8	185	49	>10000
10	580	5709	1601	>10000
11	8	273	38	>6170
12	24	764	159	>10000
13	149	3228	487	>10000
14	81	1061	367	>10000
15	22	1495	228	>9121
16	16	664	99	10000
17	35	1728	205	10000

18	47	1079	206	10000
19	6	21	8	1051
20	16	383	74	>10000
21	34	1288	109	>10000
22	30	2544	127	>10000
23	9	431	26	9410
24	25	3550	432	>10000
25	23	319	99	>10000
26	21	713	158	>10000
27	24	737	171	>10000
28	27	1362	249	>10000
29	352	3932	3041	>10000
30	7	174	71	>10000
31	38	>9857	324	>10000
32	17	2254	339	>10000
33	52	8717	444	>10000
34	11	96	19	3263
35	136	1915	268	>10000
36	1605	3521	755	>10000
37	32	3489	166	>10000

Các hợp chất đã chọn được đánh giá về khả năng ức chế sự truyền tín hiệu IL-12 của chúng trong thử nghiệm đếm tế bào kiểu dòng máu toàn phần người. IL-12 truyền tín hiệu qua TYK2 và JAK2.

Thử nghiệm phosphoryl hóa STAT4 do IL-12 máu toàn phần người

Các thành phần thử nghiệm được chuẩn bị ở dạng dung dịch gốc 30 mM trong DMSO. Thực hiện pha loãng hàng loạt 2,5 lần 11-điểm trong DMSO với nồng độ cao nhất là 10 mM. Tiến hành pha loãng tiếp bằng cách bổ sung 4 μ L các dung dịch thành phần thử nghiệm trên đây vào 96 μ L PBS với nồng độ cao nhất là 400 μ M. Máu toàn phần người được thu từ người cho khỏe mạnh bằng cách chọc tĩnh mạch đưa vào ống góp Vacutainer chứa natri heparin (Catalog No, 366480; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Máu được làm ấm đến 37°C trước khi dùng. Máu toàn phần người được chia thành các phần phân ước (90 mL/giếng) trong các đĩa 96-giếng sâu, đáy chữ V và xử lý bằng các hợp chất ở 11 nồng độ khác nhau (nồng độ DMSO cuối 0,2%) ở 37°C trong 60 phút. Tiếp theo là xử lý bằng IL-12 (5 mL/giếng; nồng độ cuối 5 ng/mL) trong 15 phút. Các mẫu được xử lý bằng dung dịch đệm 1X Lyse/Fix ấm (700 mL/giếng) để ngừng hoạt hóa và ủ tiếp ở 37°C trong 20 phút để phân giải hồng cầu. Các đĩa được ly tâm ở 300 x g trong 5 phút, dịch nổi được hút ra, và các tế bào được rửa bằng 800 mL dung dịch đệm nhuộm mỗi giếng (PBS chứa 0,5% huyết thanh thai bò và 0,01% natri azit). Các tế bào kết viên đã rửa được tạo huyền phù lại trong 350 mL/giếng metanol 90% đã làm lạnh trước, và ủ trên ở 4°C trong 30 phút. Các đĩa được ly tâm ở 300 x g trong 5 phút, dịch nổi chứa 90% metanol được hút ra, và các tế bào được rửa bằng 800 mL/giếng dung dịch đệm nhuộm. Các tế bào kết viên được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm nhuộm chứa anti-pSTAT4-AlexaFluor647 (pha loãng 1 đến 150 lần, 150 mL /giếng), và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối qua đêm.

Các mẫu được chuyển vào đĩa 96-giếng, đáy chữ U và tiến hành phân tích đếm tế bào kiểu dòng trên thiết bị FACSCalibur hoặc LSRI Fortessa được trang bị bộ tải đĩa HTS (BD Biosciences). Quần thể lympho bào được tạo cổng để phân tích biểu đồ tần suất pSTAT4. Giá trị huỳnh quang nền được xác định bằng cách sử dụng các tế bào không được kích thích và cổng được đặt ở chân đỉnh để bao gồm ~0,5% quần thể được tạo cổng. Tiến hành phân tích thống kê biểu đồ tần suất bằng phần mềm CellQuest Pro phiên bản 5.2.1 (BD Biosciences) hoặc FACSDiva phiên bản 6,2 (BD Biosciences). Đơn vị huỳnh quang tương đối (RFU), mà xác định mức phospho STAT4, được tính toán bằng cách nhân tỷ lệ phần trăm quần thể dương tính với giá trị huỳnh quang trung bình của nó. Dữ liệu từ 11 nồng độ hợp chất (bộ đơn ở mỗi nồng độ) được chuẩn hóa dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với đối chứng dựa trên công thức:

$$\% \text{ so với đối chứng} = 100 \times (A - B)/(C - B)$$

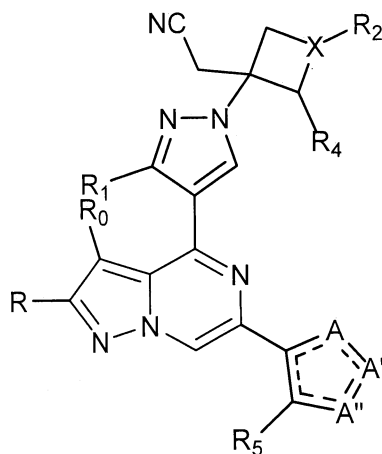
trong đó A là RFU từ các giếng chứa hợp chất và IL-12, B là RFU từ các giếng không chứa IL-12 và hợp chất (giá trị huỳnh quang nhỏ nhất) và C là RFU từ các giếng chỉ chứa IL-12 (giá trị huỳnh quang lớn nhất). Các đường cong ức chế và giá trị IC_{50} được xác định bằng phần mềm Prism phiên bản 5 (GraphPad, La Jolla, CA).

Bảng 2. Dữ liệu IL-12 máu toàn phần người.

Ví dụ số	HWB IL-12 IC_{50} (nM)
1	162
3	203
7	41
19	28
20	50
23	34
25	59
27	86
30	46
32	130

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

A, A' và A'' độc lập là O, C=O, C-R' hoặc N-R'', trong đó R' và R'' có thể độc lập là H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, và R'' có thể có mặt hoặc không có mặt, và có mặt khi các quy tắc hóa trị cho phép, và trong đó không quá một trong số A, A' và A'' là O hoặc C=O;

R₀ và R độc lập là H, Br, Cl, F, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₁ là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl-, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl;

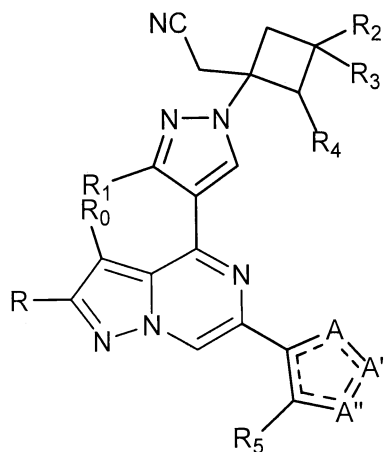
X là C-R₃ hoặc N, trong đó R₃ có thể là H hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₄ và R₅ độc lập là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl) hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl;

và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Ia):



(Ia)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

A, A' và A'' độc lập là O, C=O, C-R' hoặc N-R'', trong đó R' và R'' có thể độc lập là H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl), và R'' có thể có mặt hoặc không có mặt, và có mặt khi các quy tắc hóa trị cho phép, và trong đó không quá một trong số A, A' và A'' là O hoặc C=O;

R₀ và R độc lập là H, Br, Cl, F, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₁ là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl);

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl-, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl;

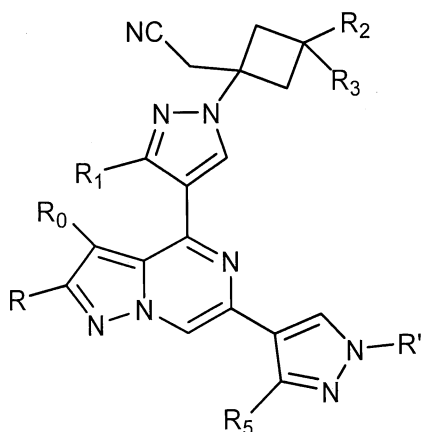
R₃ có thể là H hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₄ và R₅ độc lập là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl)-, hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl;

và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Ib):



(Ib)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

R'' là H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₀ và R độc lập là H, Br, Cl, F, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₁ là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl);

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy(C₁-C₆ alkyl), phenyl(C₁-C₆ alkyl), formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₃ có thể là H hoặc C₁-C₆ alkyl;

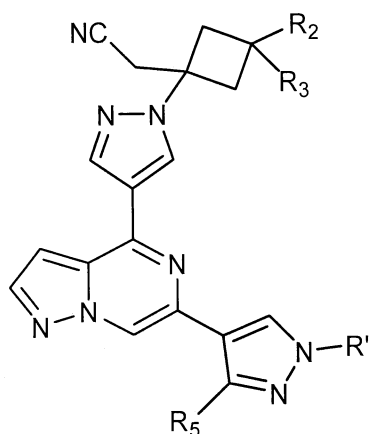
R₅ độc lập là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl);

R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl;

và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R'' là C₁-C₆ alkyl và R₅ là H,

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Ic):



(Ic)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

R'' là H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl-, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl-), formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₃ là H, C₁-C₆ alkyl, amino, xyano, hoặc C₁-C₆ alkoxy-;

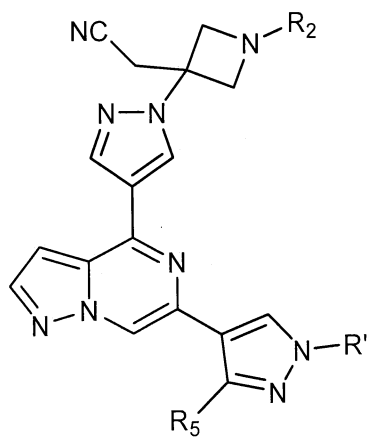
R₅ là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl)-, hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl;

và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R'' là C₁-C₆ alkyl và R₅ là H.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Id):



(Id)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

R'' là H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₂ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-, hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-, phenyl(C₁-C₆ alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈, và -(CH₂)_n-W, trong đó W là xyano, hydroxy, C₃-C₈ xycloalkyl-, -SO₂NR₇R₈, và -SO₂-R₉, trong đó R₉ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C₁-C₆ alkyl;

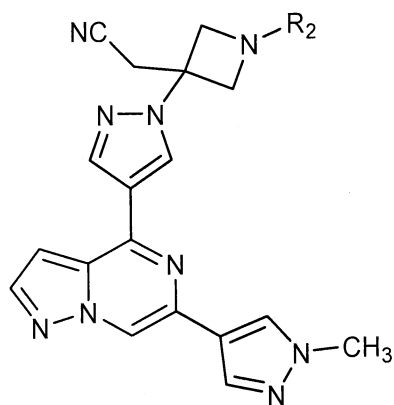
R₅ là H, amino, C₁-C₆ alkyl-, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-;

R₆, R₇ và R₈ mỗi nhóm độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), hoặc C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R₇ và R₈ cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C₁-C₆ alkyl;

và, n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R'' là C₁-C₆ alkyl và R₅ là H.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Ie):



(Ie)

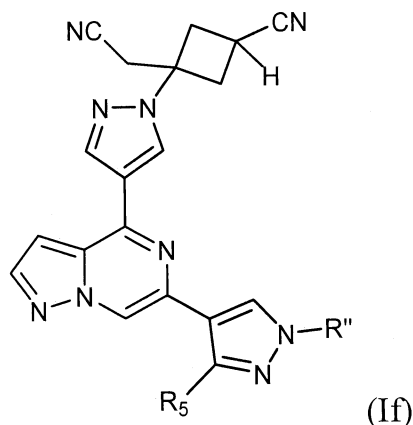
hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy-, hydroxy(C_1 - C_6 alkyl)-, phenyl(C_1 - C_6 alkyl)-, formyl, heteroaryl, dị vòng $-COR^6$, $-OCOR^6$, $-COOR^6$, $-CONR^7R^8$, và $-(CH_2)_n-W$, trong đó W là xyano, hydroxy, C_3 - C_8 xycloalkyl, $-SO_2NR^7R^8$, và $-SO_2-R^9$, trong đó R^9 là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroaryl, hoặc dị vòng; trong đó mỗi nhóm trong số alkyl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế bằng halo, xyano, hydroxy, hoặc C_1 - C_6 alkyl;

R_6 , R_7 và R_8 mỗi nhóm độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy(C_1 - C_6 alkyl), hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl này tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc hydroxy; hoặc R_7 và R_8 cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo thành vòng 5 hoặc 6 cạnh, vòng này tùy ý được thế bằng halo, hydroxy, CN, hoặc C_1 - C_6 alkyl; và n bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R_2 là $-(CH_2)_n-W$, trong đó W là xyano và n bằng 1, 2 hoặc 3.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (If):



(If)

hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất này hoặc muối được dụng này, trong đó:

R'' là H, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-; và,

R₅ là H, amino, C₁-C₆ alkyl, hoặc hydroxy(C₁-C₆ alkyl)-.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R'' là C₁-C₆ alkyl và R₅ là H.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril;

2,2'-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1,3-diyl)diacetoxonitril;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxixyclobutyl)acetoxonitril;

5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxixyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit;

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

(1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril;

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxixyclobutyl)acetoxonitril;

2-(1-etyl-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetoxonitril;

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril (chất đồng phân trans);

(1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril; và,

hoặc muối được dụng của chúng.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-(xyanometyl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2,2'-(3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1,3-diyl)diacetoxonitril, hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)acetoxonitril, hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(xyanometyl)-3-metoxycyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-6-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)isoxazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1s,3s)-3-(xyanometyl)-3-(4-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1r,3r)-3-(xyanometyl)-3-(4-(3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-carbonitril, hoặc muối được dụng của nó.
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metoxycyclobutyl)axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-(1-etyl-3-(4-(6-(5-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)axetonitril, hoặc muối được dụng của nó.
24. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, và tá dược được dụng.