



(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)



1-0032417

(51)⁷ C07D 405/14; A61K 31/4155; A61P 35/00; C07D 231/14; C07D 401/04; C07D 413/06; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 405/06; C07D 405/08; A61K 31/415; C07D 401/06 (13) B

(21) 1-2018-02651

(22) 16/12/2016

(86) PCT/GB2016/053968 16/12/2016

(87) WO 2017/103611 22/06/2017

(30) 1522245.8 16/12/2015 GB; 1613945.3 15/08/2016 GB

(45) 25/07/2022 412

(43) 25/02/2019 371A

(73) LOXO ONCOLOGY, INC. (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) GUISOT, Nicolas (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HỮU ÍCH DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất làm chất ức chế tyrosin kinaza và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế hữu dụng dùng làm chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (BTK), hữu dụng để điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế tyrosin kinaza Bruton, ví dụ, bệnh ung thư, u lymphô, bệnh bạch cầu và bệnh miễn dịch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích dùng làm chất ức chế kinaza, cùng với quy trình điều chế và mô tả việc sử dụng các hợp chất này. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (Bruton's tyrosine kinase: BTK).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kinaza là nhóm các enzym kiểm soát sự vận chuyển các nhóm phosphat từ nhóm cho phosphat, ví dụ, ATP, đến cơ chất cụ thể. Các protein kinaza là phân nhóm lớn của các kinaza đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa nhiều quy trình và sự truyền tín hiệu của tế bào và BTK là một protein kinaza như vậy.

BTK là thành viên của họ Tec của các tyrosin kinaza của chất tế bào liên quan đến src. BTK đóng vai trò quan trọng trong con đường truyền tín hiệu của thụ thể tế bào B (B-cell receptor: BCR), cần thiết cho sự phát triển, sự hoạt hóa và sự sống của các tế bào B. Do đó, các chất ức chế BTK đã được phát triển nhằm mục đích điều trị các bệnh ác tính tế bào B, các bệnh này phụ thuộc vào sự truyền tín hiệu của BCR, như bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính (chronic lymphocytic leukemia: CLL) và u lymphô không Hodgkin (non-Hodgkin's lymphoma: NHL) (Buggy 2012). BTK cũng được biểu hiện trong các tế bào tủy đặc trưng bao gồm, bạch cầu đơn nhân to/đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào bóa. Trong các tế bào tủy này, BTK đã được biểu hiện trong quá trình hoạt hóa FcγR và FcεR qua trung gian phức hợp miễn dịch, quá trình này được cho là góp phần vào sinh bệnh học của bệnh viêm đa khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis: RA) (Whang 2014). Ngoài ra, BTK là thành phần cần thiết cho sự trưởng thành của các tế bào huỷ xương và do đó việc ức chế BTK có thể ngăn ngừa hiện tượng mòn xương liên quan đến bệnh RA. Vai trò quan trọng của BTK trong cả tế bào B và tế bào tủy làm cho BTK trở thành đích hấp dẫn không chỉ để điều trị các bệnh ác tính tế bào B mà còn điều trị bệnh tự miễn.

Ibrutinib là chất ức chế BTK không thuận nghịch đã được cấp phép để điều trị bệnh CLL, u lymphô tế bào vỏ (mantle cell lymphoma: MCL) và bệnh macroglobulin-

huyết Waldenstrom (Waldenstrom's macroglobulinemia: WM). Do ibrutinib được bộc lộ trước tiên, có nhiều đơn yêu cầu cấp patent đề cập đến các cấu trúc liên quan chặt chẽ với ibrutinib, ví dụ, xem các tài liệu: WO 2012/158843, WO 2012/158764, WO 2011/153514, WO 2011/046964, US 2010/0254905, US 2010/0144705, US 7718662, WO 2008/054827 và WO 2008/121742.

Các chất ức chế Btk khác được bộc lộ trong các tài liệu: WO 2013/010136, US 9090621, WO 2015/127310, WO 2015/095099 và US 2014/221333. Chất ức chế kinaza cũng được bộc lộ trong các tài liệu: US 6660744, US 2002/0156081, US 2003/0225098 và WO 01/19829.

Ibrutinib cũng gắn kết không thuận nghịch với tyrosin kinaza có thể cảm ứng intolokin-2 (ITK) (Dubovsky 2013). ITK đóng vai trò quyết định trong chức năng của tế bào ăn mồi tự nhiên (natural killer: NK) được kích thích bởi FcR là chức năng cần thiết cho hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào NK phụ thuộc kháng thể (antibody dependent NK cell mediated cytotoxicity: ADCC). ADCC là cơ chế mà các kháng thể kháng CD20, như rituximab được cho là hoạt hóa và ibrutinib đã được chứng minh là đối kháng với cơ chế này *in vitro* (Kohrt 2014). Do liệu pháp hóa trị kết hợp với rituximab là tiêu chuẩn chăm sóc hiện nay trong các bệnh ác tính tế bào B, cần có chất ức chế BTK có độ chọn lọc đối với BTK cao hơn so với ITK.

Trong lâm sàng, các sự cố bất lợi bao gồm sự rung tâm nhĩ, tiêu chảy, phát ban, chứng đau khớp và chảy máu (IMBRUVICA package insert 2014). Các chất ức chế BTK đã biết, ví dụ, ibrutinib, cũng đã được biết là có các tác dụng phụ ở đường dạ dày-ruột, các tác dụng phụ này được cho là do hoạt tính ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR) thứ phát. Do đó, cần có chất ức chế BTK có khả năng ức chế BTK ở mức cao và ức chế EGFR ở mức thấp để làm giảm hoặc tránh được các tác dụng phụ ở đường dạ dày-ruột.

Chất ức chế BTK không thuận nghịch và chất ức chế BTK thuận nghịch cộng hóa trị hướng đích đặc hiệu là gốc cysteine C481 trong BTK. Sau khi điều trị bằng ibrutinib, xuất hiện các trường hợp kháng thuốc nguyên phát và thứ phát. Các đột biến trong BTK như C481S, C481Y, C481R, C481F đã được thông báo trong tài liệu chuyên ngành và cản trở rõ ràng sự gắn kết với dược chất (Woyach 2014; Maddocks 2015). Đã dự đoán được rằng tỷ lệ kháng thuốc quan sát được sẽ tăng lên do việc sử dụng trong lâm sàng, ngoài các thử nghiệm lâm sàng, mở rộng theo thời gian (Zhang

2015).

Do đó, mục đích của sáng chế là tìm ra các chất ức chế BTK có kiểu gắn kết khác nhau, cụ thể hơn là các chất ức chế thuận nghịch. Ngoài ra, sáng chế nhằm tìm ra các chất ức chế BTK có độ chọn lọc của sự ức chế BTK cao hơn so với sự ức chế EGFR và ITK.

Hơn nữa, mục đích của một số phương án của sáng chế là tìm ra phương pháp điều trị bệnh ung thư mới. Cụ thể, mục đích của một số phương án của sáng chế là tìm ra hợp chất có hoạt tính tương đương với các chất điều trị ung thư hiện nay trong khi cũng có hiệu quả chống lại sự đột biến. Một trong số các khía cạnh của sáng chế tập trung vào việc tìm ra chất ức chế BTK có hiệu quả chống lại sự đột biến C481.

Mục đích của một số phương án của sáng chế là tìm ra hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào giảm so với các hợp chất theo giải pháp đã biết và các liệu pháp hiện nay.

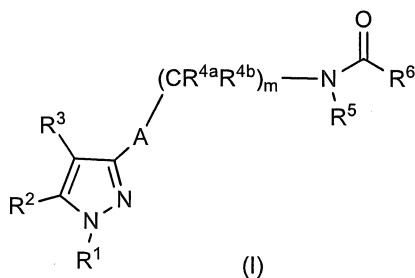
Mục đích khác của một số phương án của sáng chế là tìm ra hợp chất có profin được động học thuận tiện và khoảng thời gian có tác dụng thích hợp sau khi sử dụng liều. Mục đích khác của một số phương án của sáng chế là tìm ra hợp chất trong đó một hoặc nhiều phần của dược chất được chuyển hóa sau khi hấp thu nói chung được cho là an toàn (Generally Regarded As Safe: GRAS).

Một số phương án của sáng chế đáp ứng một số hoặc toàn bộ các mục đích nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất như được mô tả dưới đây. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các hợp chất có khả năng ức chế tyrosin kinaza Bruton (BTK) và mô tả việc sử dụng các hợp chất này để ức chế BTK. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh được điều biến bởi BTK. Sáng chế đề cập đến hợp chất dùng để điều trị bệnh được điều biến bởi BTK.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó:



trong đó

A là vòng được chọn từ các nhóm không được thế hoặc được thế: phenyl, pyridin, pyridazin, pyrimidin, hoặc pyrazin, trong đó khi được thế, nhóm A được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R⁷;

R¹ là nhóm được chọn từ: C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ haloalkyl, C₁₋₈ alkoxy, C₂₋₈ ete alkyl, -C(O)R^A, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, C₁₋₈ alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, và C₁₋₈ alkyl được thế bằng nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế độc lập được chọn từ: halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ ete alkyl, -OR^A, -NR^AR^B, -CN, =O, -OC(O)R^A, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -NR^AC(O)R^B, -C(O)NR^AR^B, -NR^AS(O)₂R^B, -S(O)₂NR^AR^B, benzoyl, heteroxycloaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C₁₋₄ alkyl được thế bằng -OR^A và C₁₋₄ alkoxy được thế bằng -OR^A, hoặc một nguyên tử của nhóm R¹ được thế hai lần để tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh;

R² là nhóm được chọn từ: -OH, halo, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ haloalkyl, C₁₋₈ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, alkyl được thế bằng -OR^C, C₁₋₈ alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, alkyl được thế bằng nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, và -NR^CR^D;

R³ là -C(O)NR^ER^F, C₁₋₆ alkyl được thế bằng -OR^G, hoặc C₁₋₆ haloalkyl;

R^{4a} và R^{4b}, với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ xycloalkyl, và C₁₋₆ alkyl được thế bằng -OR^H;

R⁵ là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

R⁶ là nhóm được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: phenyl hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó khi được thế, R⁶ chứa từ 1 đến 5 nhóm thế với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: halo, -OR^I, -NR^IR^J, -CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, và C₁₋₆ alkyl được thế bằng -OR^I;

R^7 được chọn từ: H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-OR^H$;

m bằng 1 hoặc 2;

R^A và R^B , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, phenyl, benzyl, hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$;

R^C , R^D , R^E và R^F , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon không được thế, C_{1-4} alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon không được thế, C_{1-4} alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^H hoặc $-OR^H$, và nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh;

R^G , R^I , và R^J , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$; và

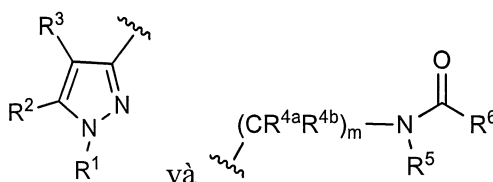
R^H được chọn từ H hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, A là phenyl không được thế, pyridin không được thế, phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^7 , hoặc pyridin được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^7 .

Tốt hơn, nếu A là phenyl không được thế, pyridin không được thế, pyridazin không được thế, pyrimidin không được thế, pyrazin không được thế, hoặc phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^7 .

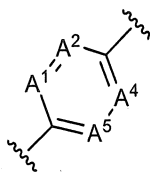
Theo một phương án, A là phenyl không được thế, pyridinyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^7 (tùy ý, 1 hoặc 2 nhóm R^7). Theo một phương án, A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^7 .

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết từ công thức cấu trúc của công thức (I), nhóm "A" được thế bằng hai nhóm, được thể hiện dưới đây (nhóm này cũng có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^7).



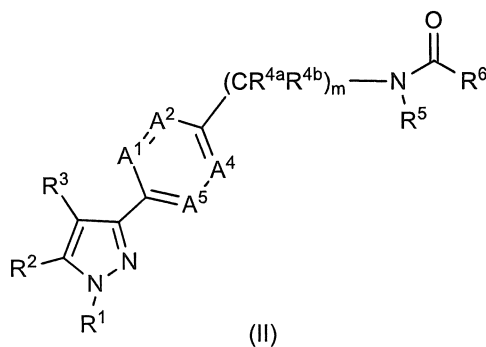
Hai nhóm này có thể được thế ở vị trí para trên nhóm A. Nói theo cách khác, hai nhóm này có thể được thế ở vị trí 1 và 4 trên nhóm A.

Theo một phương án, A có thể là nhóm có công thức:



trong đó 0, 1 hoặc 2 nhóm trong số các nhóm A^1 , A^2 , A^4 và A^5 độc lập được chọn từ N và nhóm còn lại là CR^7 .

Theo đó, các hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (II) hoặc các muối được dụng của nó:



trong đó 0, 1 hoặc 2 nhóm trong số các nhóm A^1 , A^2 , A^4 và A^5 độc lập được chọn từ N và nhóm còn lại là CR^7 .

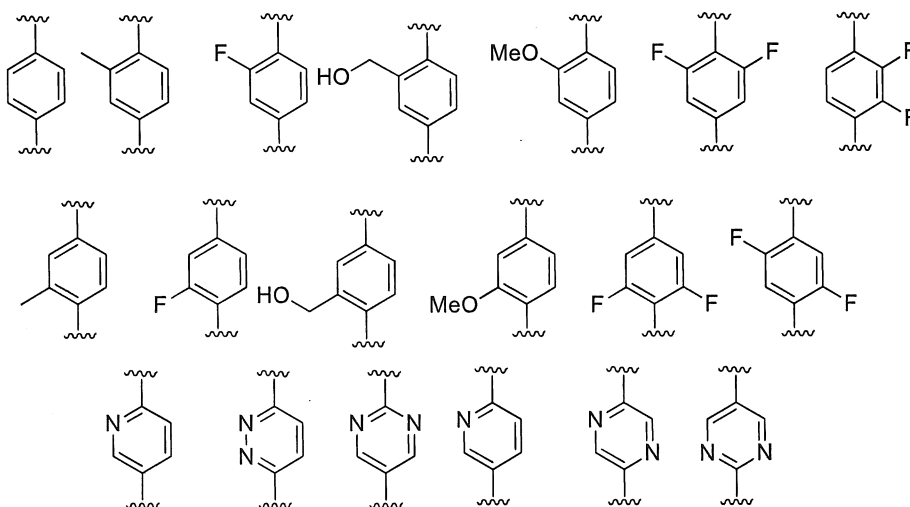
Theo các phương án, 0 hoặc 1 nhóm trong số các nhóm A^1 , A^2 , A^4 và A^5 là N, trong số các nhóm A^1 , A^2 , A^4 và A^5 còn lại, 0 hoặc 1 nhóm là CR^7 và nhóm còn lại là CH.

Theo các phương án, A^1 , A^4 và A^5 là CH và A^2 là CR^7 và R^7 được chọn từ flo, metyl, metoxy, hoặc $-CH_2OH$. Theo các phương án, A^2 , A^4 và A^5 là CH và A^1 là CR^7 và R^7 được chọn từ H, flo, metyl, metoxy, hoặc $-CH_2OH$. Theo các phương án, A^1 , A^4 và A^5 là CH và A^2 là N. Theo các phương án, A^2 , A^4 và A^5 là CH và A^1 là N. Theo các phương án, A^1 và A^5 là CH và A^2 và A^4 là N. Theo các phương án, A^1 và A^5 là N và A^2 và A^4 là CH. Theo các phương án, A^1 và A^4 là CH và A^2 và A^5 là N. Theo các phương án, A^1 và A^2 là CH và A^4 và A^5 là N.

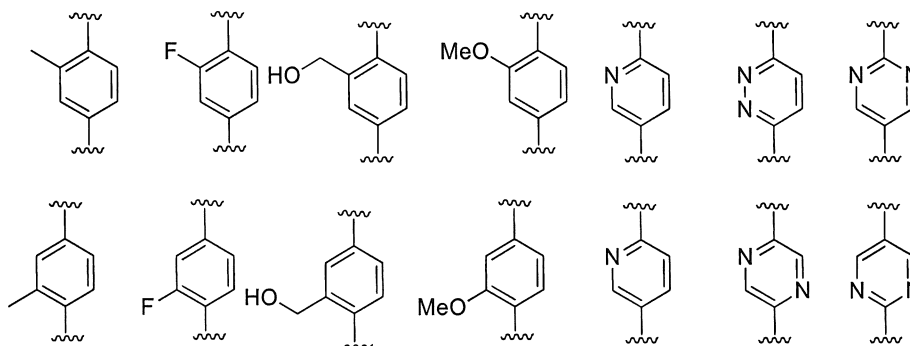
Theo các phương án, A^1 và A^5 là CH và A^2 và A^4 là CR^7 và R^7 được chọn từ flo, metyl, metoxy, hoặc $-CH_2OH$. Theo các phương án, A^1 và A^2 là CH và A^4 và A^5 là CR^7 và R^7 được chọn từ flo, metyl, metoxy, hoặc $-CH_2OH$. Theo các phương án, A^2 và A^4 là CH và A^1 và A^5 là CR^7 và R^7 được chọn từ flo, metyl, metoxy, hoặc $-CH_2OH$. Theo các phương án, A^1 và A^4 là CH và A^2 và A^5 là CR^7 và R^7 được chọn từ flo, metyl, metoxy, hoặc $-CH_2OH$.

Tùy ý, R^7 có thể được chọn từ: H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-OR^H$. Tốt hơn, nếu R^7 có thể được chọn từ: H, flo, metyl, metoxy, và $-CH_2OH$. Tốt hơn, nếu R^7 là H.

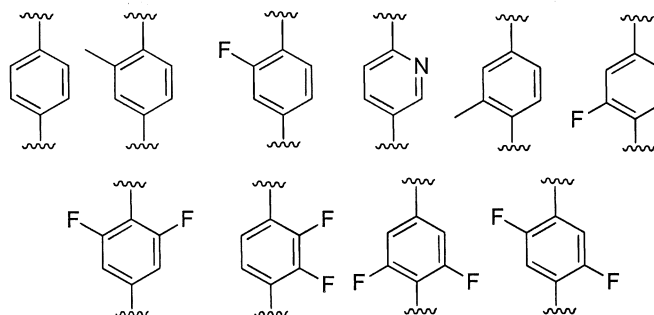
Theo các phương án, A có thể được chọn từ các nhóm có công thức:



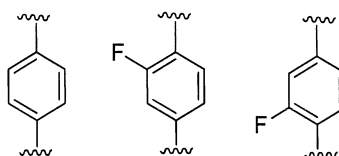
Theo các phương án, A có thể được chọn từ các nhóm có công thức:



Theo các phương án A có thể được chọn từ các nhóm có công thức:



Theo các phương án được ưu tiên, A được chọn từ các nhóm có công thức:



Theo các phương án, R⁶ là nhóm được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: phenyl hoặc vòng heteroaryl có 6 cạnh. Tốt hơn, nếu R⁶ là nhóm được chọn từ nhóm được thế: phenyl hoặc vòng heteroaryl có 6 cạnh, được thế bằng 1 hoặc 2 (tốt hơn nếu là 1) nhóm metoxy (-OMe).

Theo các phương án, R⁶ là nhóm được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiodiazolyl.

Tốt hơn, nếu R⁶ là nhóm được chọn từ nhóm được thế: phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiodiazolyl, trong đó R⁶ chứa 1, 2 hoặc 3 nhóm thế với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: halo, -OR^I, -CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, và C₁₋₆ alkyl được thế bằng -OR^I, tùy ý R^I được chọn từ: H, methyl, ethyl, -CF₃, -CH₂-OR^H và -CH₂CH₂-OR^H. Tốt hơn, nếu R^I là H hoặc methyl.

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết dựa vào phân mô tả công thức cấu trúc của các hợp chất theo sáng chế, R⁶ được liên kết với nhóm còn lại của hợp chất theo sáng chế qua nhóm cacbonyl (-C(=O)-). Khi R⁶ được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế, R⁶ được thế bằng nhóm cacbonyl (liên kết R⁶ với nhóm còn lại của hợp chất) và 1, 2 hoặc 3 nhóm thế khác. Theo các phương án được ưu tiên, một trong số các nhóm thế được thế liên kề với nhóm -C(=O)-. Nói theo cách khác, một trong số các nhóm thế được thế ở vị trí ortho với nhóm cacbonyl (-C(=O)-). Tốt hơn, nếu nhóm thế của 1, 2 hoặc 3 nhóm thế được thế trên nhóm R⁶ ở vị trí ortho với nhóm cacbonyl là metoxy.

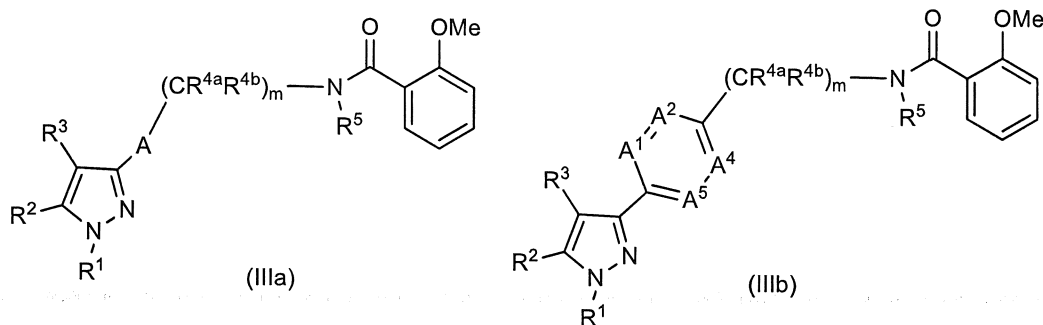
Theo các phương án, R⁶ là nhóm được thế hoặc không được thế: phenyl hoặc pyridyl (tốt hơn nếu là nhóm được thế). Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên, R⁶ là phenyl được thế.

Tốt hơn, nếu R⁶ chứa 1, 2 hoặc 3 nhóm thế với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: flo, clo, metoxy, etoxy, isopropoxy, -CN, methyl, ethyl, triflometyl, trifloetyl hoặc -OCF₃. Theo các phương án, R⁶ chứa 1 hoặc 2 nhóm thế với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: flo, metoxy hoặc methyl. Tốt hơn, nếu R⁶ chứa 1 nhóm thế metoxy hoặc 2 nhóm thế là flo và metoxy.

Nhóm thế được đặc biệt ưu tiên của R^6 là metoxy. Do đó, theo các phương án được ưu tiên, R^6 là nhóm được chọn từ metoxy được thế: phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiodiazolyl. Tùy ý, R^6 là nhóm được chọn từ metoxy được thế: phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl hoặc pyrimidinyl.

Các nhóm thế được đặc biệt ưu tiên của R^6 là metoxy và flo. Do đó, theo các phương án được ưu tiên, R^6 là nhóm được chọn từ flo và metoxy được thế: phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiodiazolyl. Tùy ý, R^6 là nhóm được chọn từ flo và metoxy được thế: phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl hoặc pyrimidinyl.

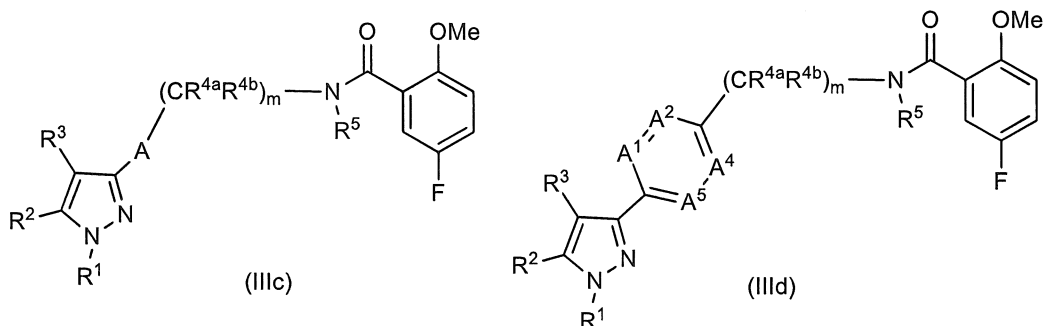
R^6 có thể là metoxyphenyl hoặc flometoxyphenyl. R^6 có thể là metoxyphenyl. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, R^6 được liên kết với nhóm còn lại của hợp chất theo sáng chế qua nhóm cacbonyl ($-C(=O)-$). Khi R^6 là metoxy phenyl, nhóm phenyl của R^6 được thế bằng nhóm cacbonyl (liên kết vòng phenyl với nhóm còn lại của hợp chất) và nhóm metoxy. Theo các phương án được ưu tiên trong đó R^6 là metoxy phenyl, nhóm metoxy được thế liền kề với nhóm $-C(=O)-$. Nói theo cách khác, nhóm metoxy được thế ở vị trí ortho với nhóm cacbonyl ($-C(=O)-$). Do đó, theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (IIIa) và (IIIb):



Do đó, theo các phương án được ưu tiên, R^6 là 2-metoxyphen-1-yl.

R^6 có thể là flometoxyphenyl. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, R^6 được liên kết với nhóm còn lại của hợp chất theo sáng chế qua nhóm cacbonyl ($-C(=O)-$). Khi R^6 là flometoxyphenyl, nhóm phenyl của R^6 được thế bằng nhóm cacbonyl (liên kết vòng phenyl với nhóm còn lại của hợp chất), nhóm flo và

nhóm metoxy. Theo các phương án được ưu tiên, trong đó R^6 là flometoxyphenyl, nhóm metoxy được thế liên kề với nhóm $-C(=O)-$ và nhóm flo được thế ở vị trí đối diện với nhóm metoxy. Nói theo cách khác, nhóm metoxy được thế ở vị trí ortho với nhóm cacbonyl ($-C(=O)-$) và nhóm flo được liên kết ở vị trí para với nhóm metoxy. Do đó, theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (IIIc) và (IIId):



Do đó, theo các phương án được ưu tiên, R^6 là 5-flo-2-metoxyphe-1-yl.

Theo các phương án, R^6 là 2-metoxyphe-1-yl hoặc 5-flo-2-metoxyphe-1-yl.

R^5 có thể là H hoặc metyl. Tốt hơn, nếu R^5 là H.

R^{4a} và R^{4b} , với mỗi lần xuất hiện, có thể độc lập được chọn từ: H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-OR^H$. Tùy ý, R^{4a} và R^{4b} , với mỗi lần xuất hiện, có thể độc lập được chọn từ: H, metyl, etyl, xyclopropyl, hoặc $-CH_2OH$. Tùy ý, R^{4a} là H và R^{4b} có thể được chọn từ: H, metyl, etyl, xyclopropyl, hoặc $-CH_2OH$. Tùy ý, R^{4a} là H và R^{4b} được chọn từ: H, metyl hoặc $-CH_2OH$. Tốt hơn, nếu R^{4a} là H và R^{4b} là H.

Theo các phương án, m bằng 1.

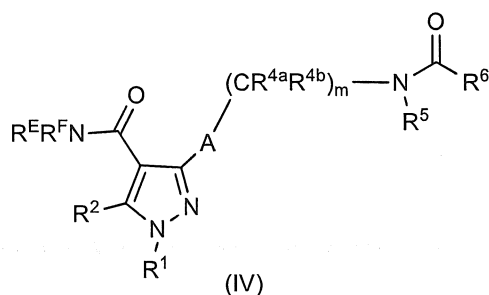
Theo các phương án, m bằng 1 và R^{4a} và R^{4b} là H. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, và R^5 là H. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, và R^6 là flometoxyphenyl hoặc metoxyphe-1-yl. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, và A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một nhóm R^7 . Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, và A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một nhóm R^7 . Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, R^6 là flometoxyphenyl hoặc metoxyphe-1-yl, và A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một nhóm R^7 . R^7 có thể được chọn từ: flo, metyl, metoxy, và $-CH_2OH$.

Theo các phương án, m bằng 1 và R^{4a} và R^{4b} là H. Theo các phương án, m bằng

1, R^{4a} và R^{4b} là H, và R^5 là H. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, và R^6 là metoxyphenyl. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, và A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một nhóm R^7 . Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, và A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một nhóm R^7 . Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, R^6 là metoxyphenyl, và A là phenyl không được thế hoặc phenyl được thế bằng một nhóm R^7 . R^7 có thể được chọn từ: flo, metyl, metoxy, và $-\text{CH}_2\text{OH}$.

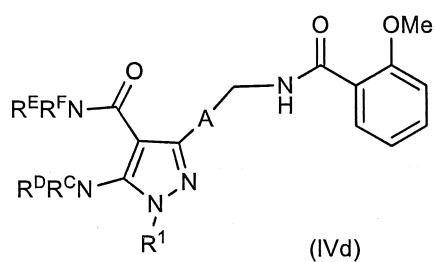
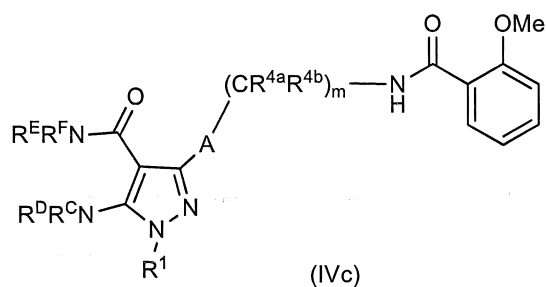
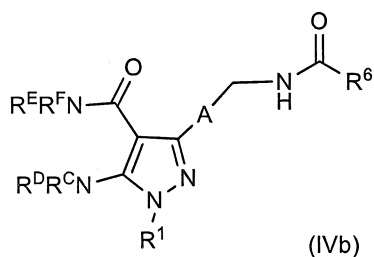
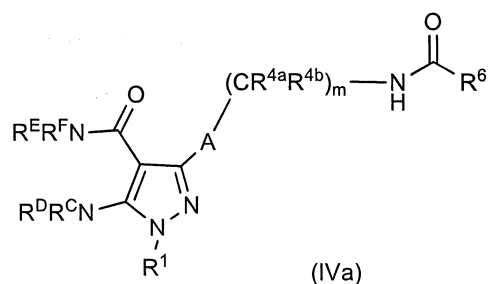
Theo các phương án, R^3 là nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$. Tốt hơn, nếu R^3 là nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Theo các phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (IV) hoặc các muối được dụng của nó:

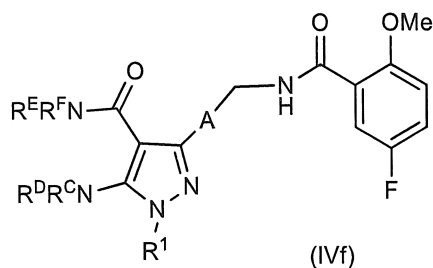
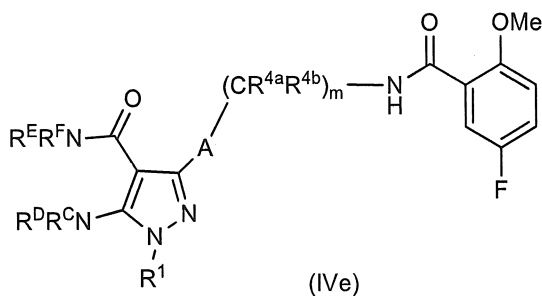


Theo các phương án, R^2 là nhóm được chọn từ: halo, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, và $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$. Tốt hơn, nếu R^2 là Cl, CHF_2 , CF_3 , NH_2 , NHPh , NHMe , NH^iPr .

Theo các phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (IVa), (IVb), (IVc) hoặc (IVd) hoặc các muối được dụng của nó:



Ngoài ra hoặc theo cách khác, theo các phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (IVe) hoặc (IVf) hoặc các muối được dụng của nó:



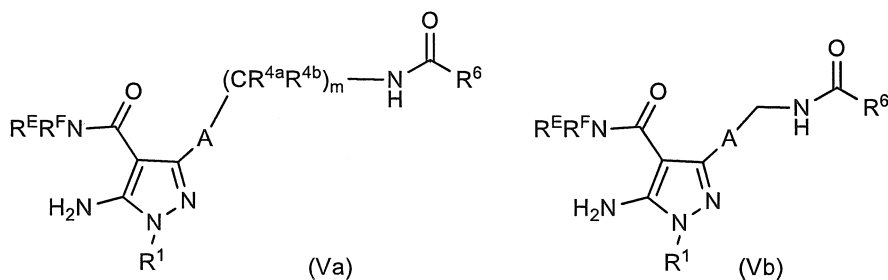
Theo một phương án, R^C và R^D , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon không được thế (tùy ý, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc phenyl), nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh). Tốt hơn, nếu R^C và R^D độc lập được chọn từ: H, metyl, etyl, isopropyl, diflometyl, triflometyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, và sec-butyl. Ví dụ, R^C là H và R^D được chọn từ: H, metyl, etyl, isopropyl, diflometyl, triflometyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, và sec-butyl.

Theo một phương án, R^C và R^D , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon không được thế (tùy ý, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon), nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh). Tốt hơn, nếu R^C và R^D độc lập được chọn từ: H, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, và sec-butyl. Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên, R^C và R^D là H.

Theo các phương án, R^E và R^F , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon không được thế (tùy ý, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon), nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, nhóm dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh). Theo các phương án, R^E và R^F , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, (tốt hơn, nếu R^E và R^F , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, metyl, và etyl). Theo các phương án, R^E và R^F là H.

Theo các phương án, R^C , R^D , R^E và R^F là H.

Theo các phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (Va) và (Vb) hoặc các muối được dụng của nó:



R^2 là nhóm được chọn từ: -OH, halo, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, C_{1-8} alkyl được thế bằng $-OR^C$, C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, và $-NR^C R^D$.

Theo các phương án, R^2 là nhóm được chọn từ: halo, C_{1-8} alkyl hoặc $-NR^C R^D$, trong đó R^C và R^D , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo các phương án, R^2 là nhóm được chọn từ: flo, metyl, etyl, xyclopropyl, triflometyl, diflometyl, morpholinyl, $-CH_2OH$, và $-NR^C R^D$, trong đó R^C và R^D , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, và sec-butyl.

Tốt hơn, nếu R^2 là NH_2 hoặc Me.

Theo các phương án, R^3 là nhóm $-C(O)NR^E R^F$, C_{1-6} alkyl được thế bằng $-OR^G$, hoặc C_{1-6} haloalkyl, tùy ý trong đó R^E và R^F , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H hoặc C_{1-4} alkyl (tốt hơn nếu R^E và R^F , với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, metyl, và etyl, và R^G được chọn từ: H hoặc C_{1-4} alkyl).

Theo các phương án, một trong hai nhóm R^E và R^F là H và nhóm còn lại được chọn từ

Theo các phương án, R^3 là $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-CH_2OH$, $CH(OH)CH_3$, $-CF_3$, hoặc $-CHF_2$.

Tốt hơn, nếu R^3 là $-C(O)NH_2$.

Theo các phương án, R^2 là NH_2 hoặc Me và R^3 là $-C(O)NH_2$. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, R^2 là NH_2 và R^3 là $-C(O)NH_2$.

Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, và R^2 là NH_2 và R^3 là nhóm $-C(O)NH_2$. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, và R^2 là NH_2 và R^3 là nhóm $-C(O)NH_2$. Theo các phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, R^6 là flometoxyphenyl hoặc metoxyphenyl, R^2 là NH_2 , và R^3 là $-C(O)NH_2$. Theo các

phương án, m bằng 1, R^{4a} và R^{4b} là H, R^5 là H, R^6 là metoxyphenyl, R^2 là NH_2 , và R^3 là $-C(O)NH_2$.

R^1 là nhóm được chọn từ: C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{2-8} ete alkyl, $-C(O)R^A$, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, và C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} ete alkyl, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^A$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng $-OR^A$;

trong đó R^A và R^B độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, benzyl hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$.

R^1 là nhóm được chọn từ: C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{2-8} ete alkyl, $-C(O)R^A$, nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, và C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} ete alkyl, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^A$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng $-OR^A$;

trong đó R^A được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, benzyl hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$.

R^1 là nhóm được chọn từ: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} ete alkyl, $-C(O)R^A$, C_{3-10} xycloalkyl (tốt hơn nếu là C_{3-6} xycloalkyl), C_{6-10} aryl (tốt hơn nếu là phenyl hoặc indanyl), heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, có từ 3 đến 6 cạnh), heteroaryl có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, có từ 3 đến 6 cạnh, ví dụ, 5 hoặc 6 cạnh), C_{1-6} alkyl được thế bằng C_{3-10} xycloalkyl (tốt hơn nếu là C_{3-6} xycloalkyl), C_{1-6} alkyl được thế bằng C_{6-10} aryl (tốt hơn nếu là phenyl), C_{1-6} alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, có từ 3 đến 6 cạnh), và C_{1-6} alkyl được thế bằng heteroaryl có từ 3 đến 10 cạnh (tùy ý, có từ 3 đến 6 cạnh, ví dụ, 5 hoặc 6 cạnh), trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} ete alkyl, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-4} alkyl được

thế bằng $-OR^A$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng $-OR^A$,

trong đó R^A được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, benzyl hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$.

Theo các phương án, R^1 được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: methyl, ethyl, iso-propyl, propyl, hexyl, tert-hexyl, tert-butyl, trifloethyl, triflopropyl, triflobutyl, diflopropyl, clopropyl, ete propyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, indanyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, oxetan, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidiny, piperidiny, phenyl, pyridyl, thiazolyl, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng oxetan, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng morpholin, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng tetrazol, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng piperidin, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng xyclohexyl, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng xyclopentyl, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng tetrahydropyranyl, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng pyrrolidiny, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng pyridiny, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng phenyl, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng tetrahydrofuran, và C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng xyclopropyl.

Theo các phương án, R^1 được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: methyl, ethyl, iso-propyl, tert-hexyl, tert-butyl, triflo, ethyl, ete propyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, indanyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, oxetan, tetrahydropyranyl, phenyl, pyridyl, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng oxetan, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng morpholin, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng tetrazol, C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng piperidin, và C_{1-8} alkyl (tốt hơn nếu là methyl hoặc ethyl) được thế bằng xyclohexyl.

Tốt hơn, nếu R^1 được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế (tùy ý, từ 1 đến 4 nhóm thế) được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} ete alkyl, $-OR^A$, $-CN$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^A$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng $-OR^A$ hoặc một nguyên tử của nhóm R^1 được thế hai lần để tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh.

Theo các phương án, R¹ được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ: -OH, =O, -OMe, -CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, CF₃, Cl, F, -OBn, -CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)NMe₂, -C(O)NHOMe, pyridinyl, pyrrolidinyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrofuranyl hoặc một nguyên tử của nhóm R¹ được thế hai lần để tạo thành oxiran hoặc oxetan.

Tùy ý, R¹ được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế (tùy ý từ 1 đến 3 nhóm thế) được chọn từ: halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ ete alkyl, -OR^A, -CN, =O, -C(O)OR^A, C₁₋₄ alkyl được thế bằng -OR^A, C₁₋₄ alkoxy được thế bằng -OR^A. Theo các phương án, R¹ được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ: -OH, =O, -OMe, -CN, metyl, CF₃, Cl, F, -OBn, hoặc -CO₂Et.

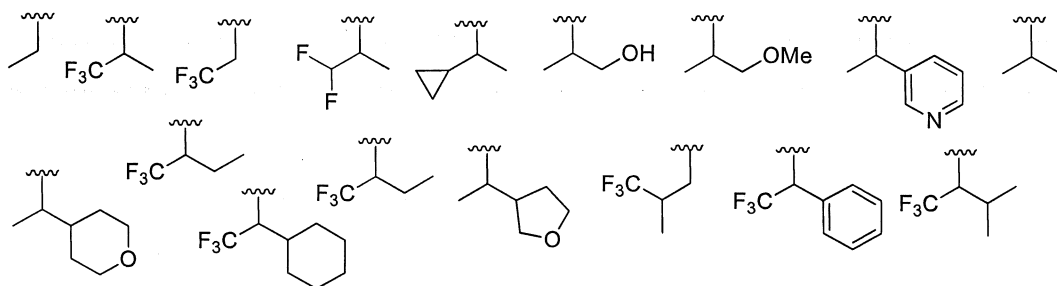
Theo các phương án, R¹ được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: metyl, etyl, iso-propyl, tert-hexyl, tert-butyl, trifloetyl, ete propyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, indanyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, oxetan, tetrahydropyranyl, phenyl, pyridyl, C₁₋₈ alkyl (tốt hơn nếu là metyl hoặc etyl) được thế bằng oxetan, C₁₋₈ alkyl (tốt hơn nếu là metyl hoặc etyl) được thế bằng morpholin, C₁₋₈ alkyl (tốt hơn nếu là metyl hoặc etyl) được thế bằng tetrazol, C₁₋₈ alkyl (tốt hơn nếu là metyl hoặc etyl) được thế bằng piperidin, và C₁₋₈ alkyl (tốt hơn nếu là metyl hoặc etyl) được thế bằng xyclohexyl,

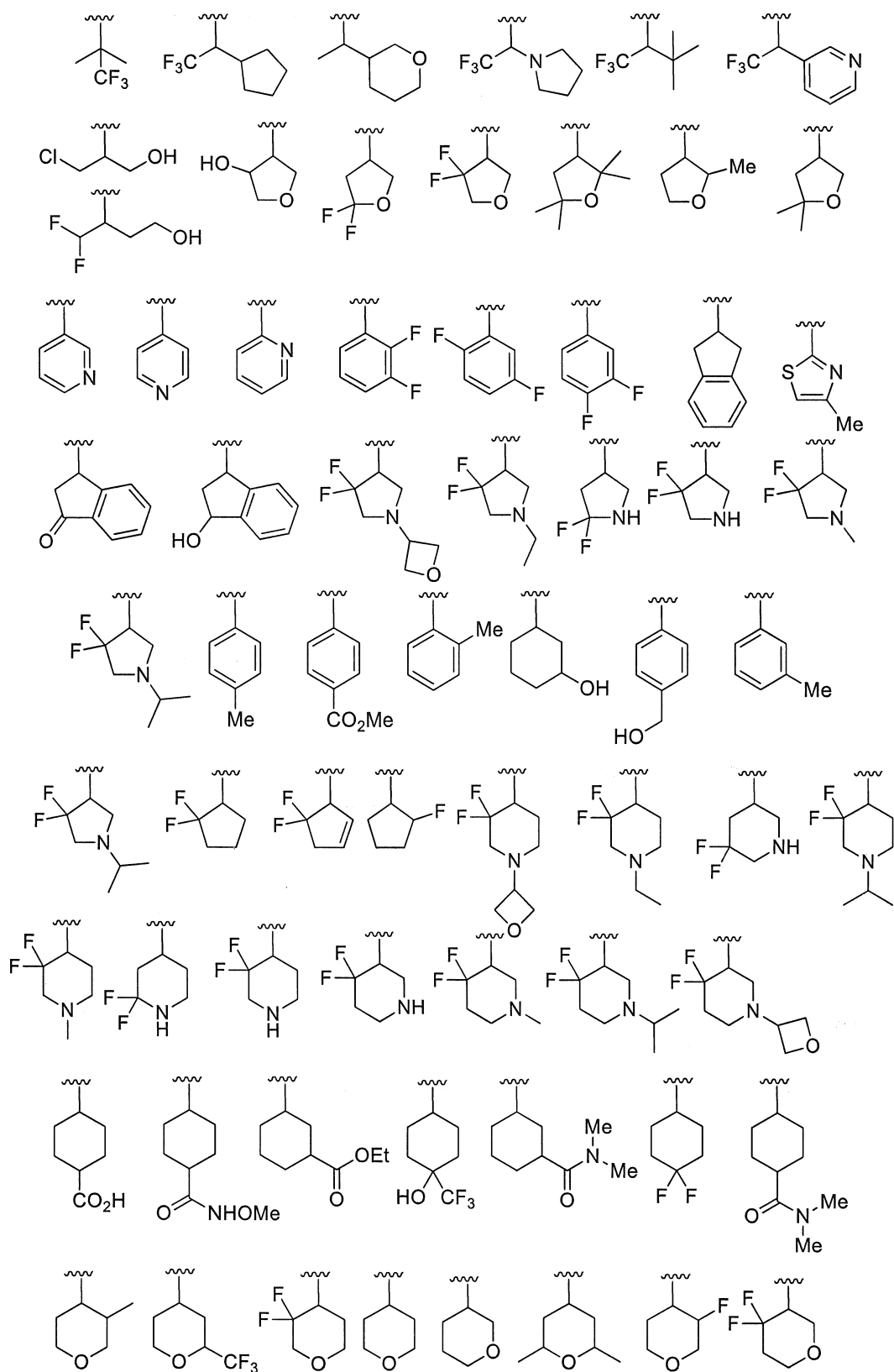
trong đó R¹ được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ: -OH, =O, -OMe, -CN, metyl, CF₃, Cl, F, -OBn, hoặc -CO₂Et.

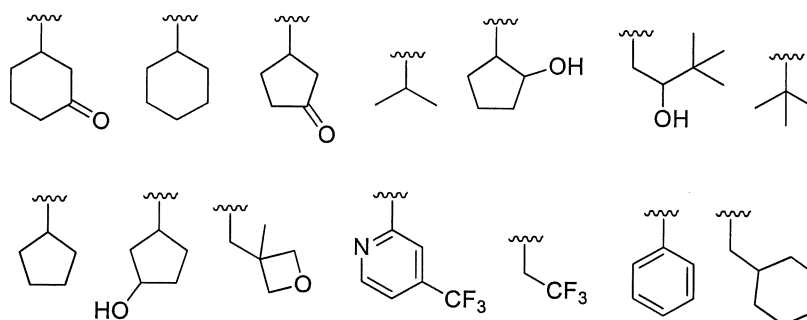
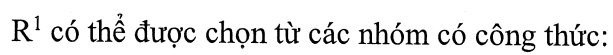
Theo các phương án, R¹ được chọn từ các nhóm được thế hoặc không được thế: metyl, etyl, iso-propyl, tert-hexyl, tert-butyl, trifloetyl,

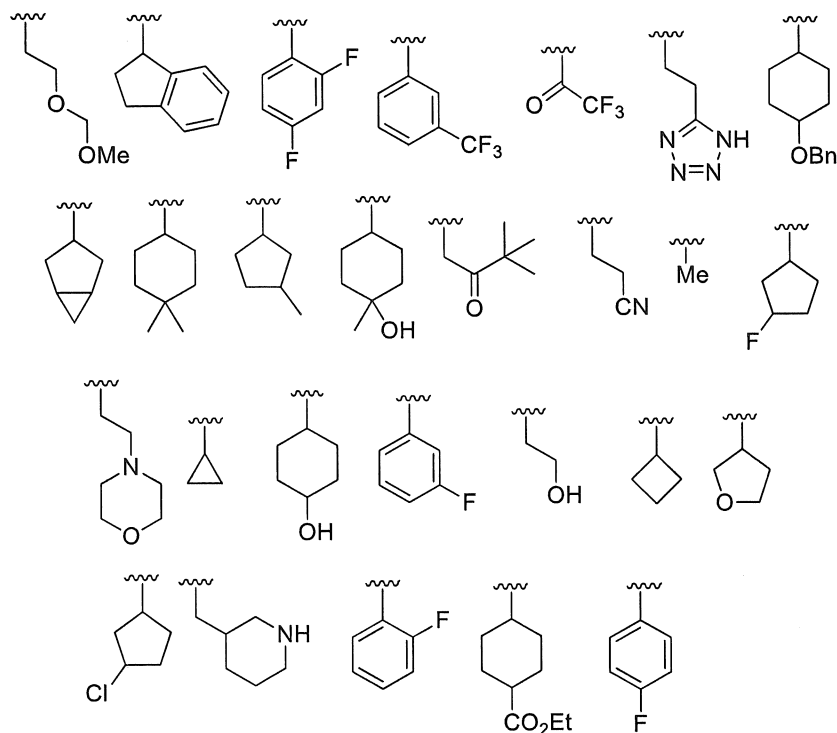
trong đó R¹ được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ: -OH, =O, -OMe, -CN, metyl, CF₃, Cl, F, -OBn, hoặc -CO₂Et.

R¹ có thể được chọn từ các nhóm có công thức:





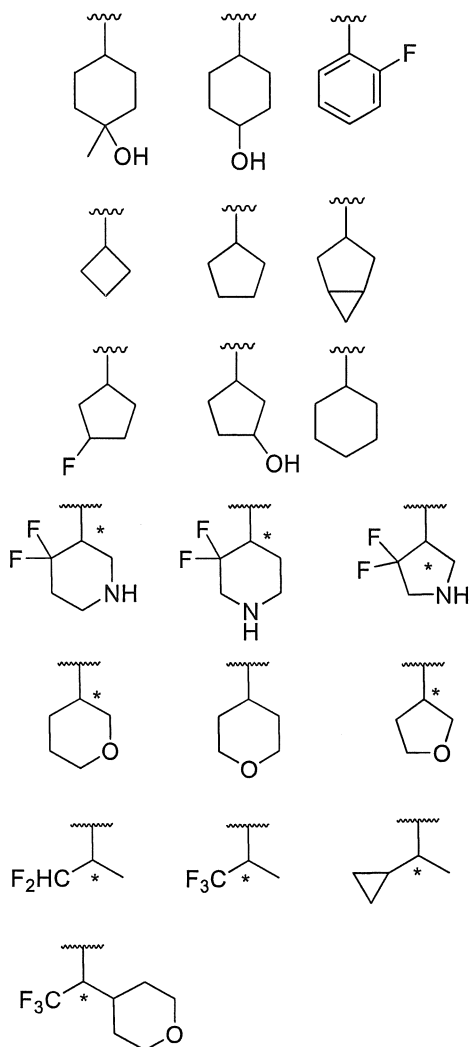




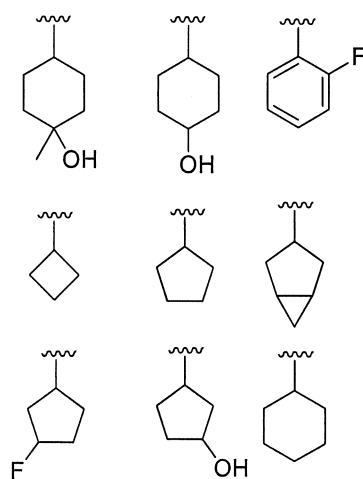
Theo các phương án, R^1 được chọn từ các nhóm được thể hoặc không được thể: nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, trong đó khi được thể, nhóm R^1 được thể bằng từ 1 đến 5 nhóm thể được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, hoặc $-OR^A$, trong đó R^A được chọn từ H hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo các phương án, R^1 được chọn từ các nhóm được thể hoặc không được thể: C_{3-6} xycloalkyl hoặc phenyl, trong đó khi được thể, nhóm R^1 được thể bằng từ 1 đến 5 nhóm thể được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, hoặc $-OR^A$, trong đó R^A được chọn từ H hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên, R^1 được chọn từ các nhóm được thể hoặc không được thể: xyclohexyl, phenyl, xyclobutyl, xyclopentyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, difloisopropyl, trifloisopropyl, (xyclopropyl)etyl, hoặc (tetrahydropyranyl)etyl. Do đó, R^1 có thể được chọn từ các nhóm có công thức:

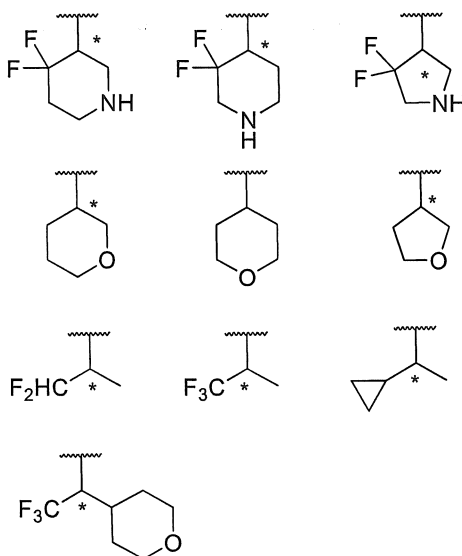


Theo các phương án được ưu tiên, R^1 được chọn từ các nhóm được thể hoặc không được thể: xyclohexyl, phenyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc bixyclo[3.1.0]hexyl. Tốt hơn, nếu R^1 có thể được chọn từ các nhóm có công thức:

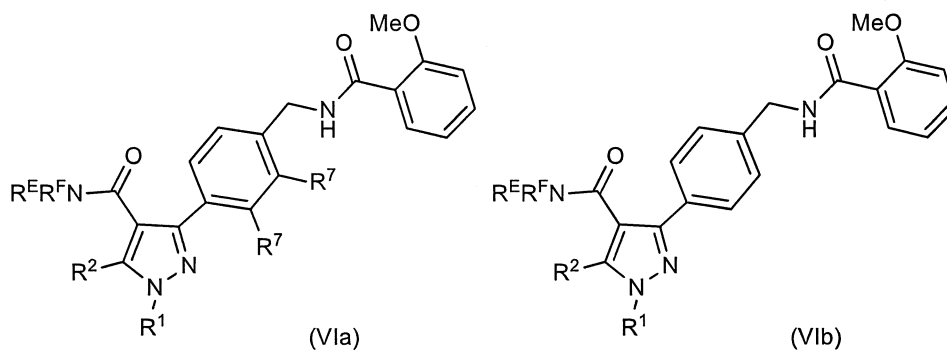


Theo các phương án được ưu tiên, R^1 được chọn từ các nhóm được thể hoặc

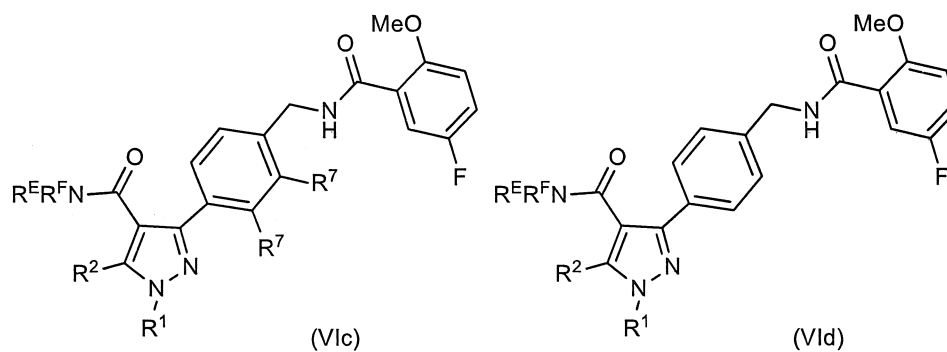
không được thể: piperidiny, pyrrolidiny, tetrahydropyrany, tetrahydrofurany, difloisopropyl, trifloisopropyl, (xyclopropyl)etyl, hoặc (tetrahydropyranyl)etyl. Do đó, R^1 có thể được chọn từ các nhóm có công thức:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (VIa) và (VIb) hoặc các muối được dụng của nó:

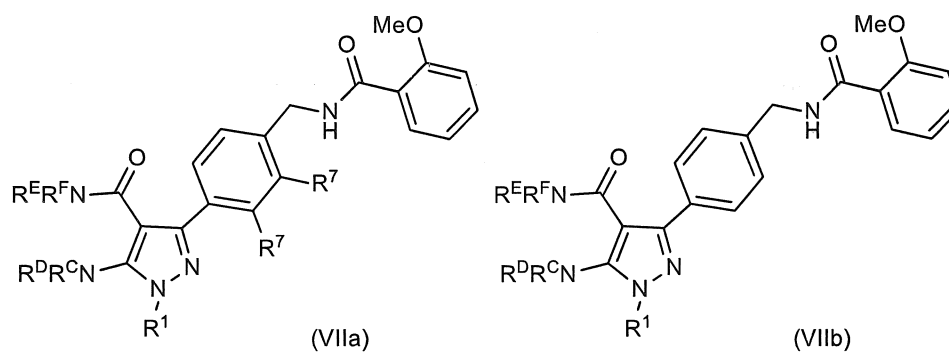


Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (VIc) và (VIđ) hoặc các muối được dụng của nó:

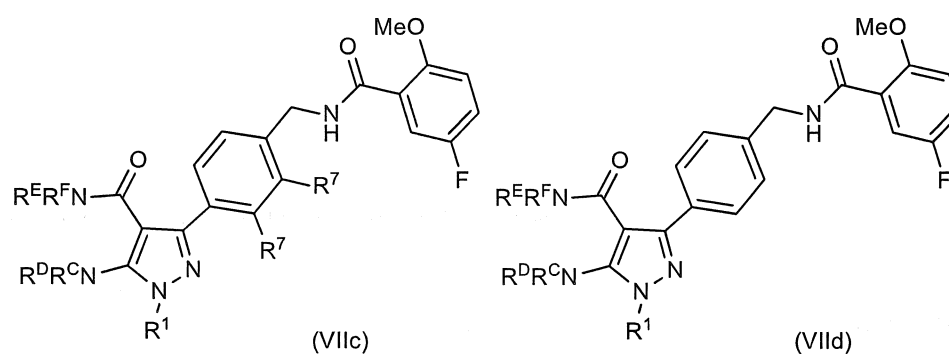


Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức

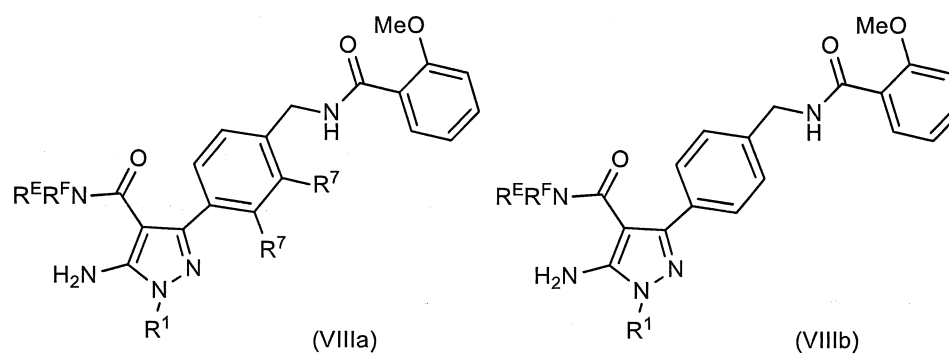
(VIIa) và (VIIb) hoặc các muối được dụng của nó:



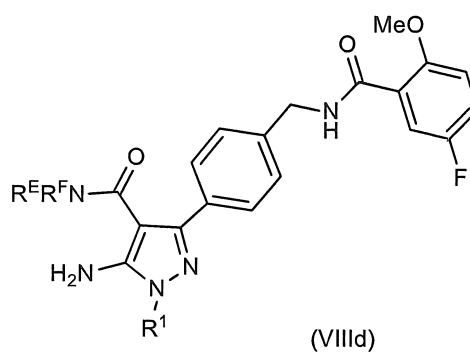
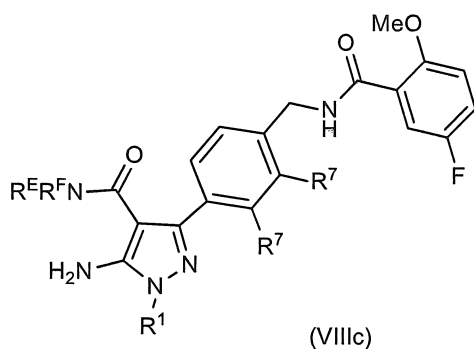
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (VIIc) và (VIId) hoặc các muối được dụng của nó:



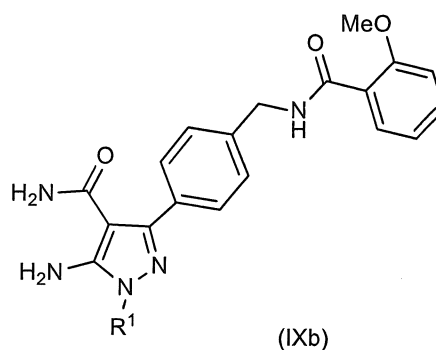
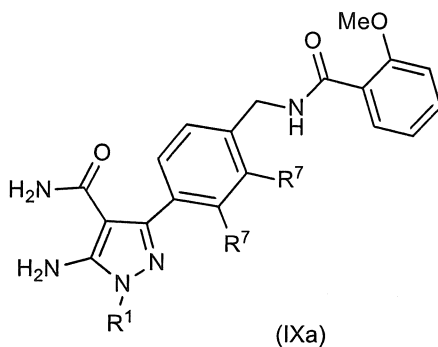
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (VIIIa) và (VIIIb) hoặc các muối được dụng của nó



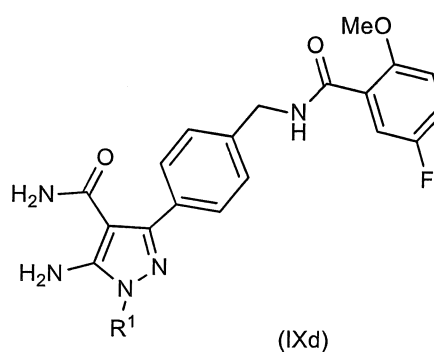
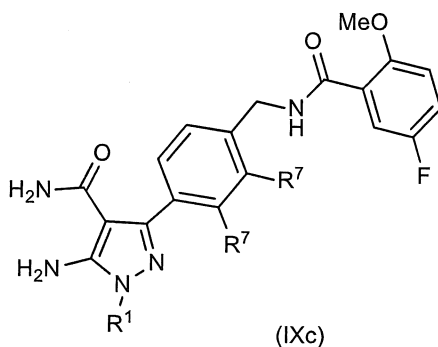
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (VIIIc) và (VIId) hoặc các muối được dụng của nó



Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (IXa) và (IXb) hoặc các muối được dụng của nó

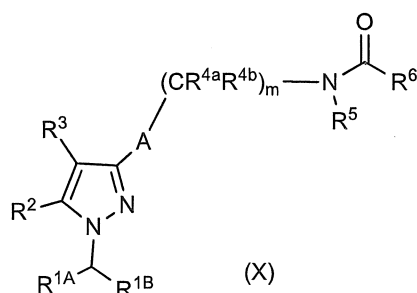


Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (IXc) và (IXd) hoặc các muối được dụng của nó



Đối với các hợp chất có công thức (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (VIc), (VIIc), (VIIIc), và (IXc), R^7 có thể là nhóm như được xác định trong bản mô tả này, tốt hơn nếu R^7 có thể được chọn từ: H, flo, metyl, metoxy, và $-CH_2OH$.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, R^1 là nhóm có công thức $R^{1A}-CH(R^{1B})-$. Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (X) hoặc muối được dụng của nó:

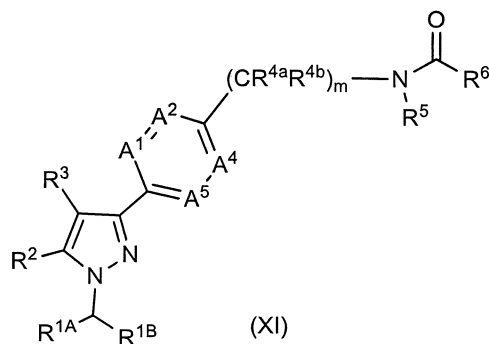


trong đó R^{1A} được chọn từ C_{1-2} alkyl hoặc C_{1-2} haloalkyl và R^{1B} được chọn từ C_{1-4} alkyl không được thế, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng OH, C_{1-4} alkyl được thế bằng OMe, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, hoặc nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon (như vòng xycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh); với điều kiện là khi R^{1A} là C_{1-2} alkyl thì R^{1B} không là nhóm C_{1-4} alkyl không được thế.

Tốt hơn, nếu R^{1A} được chọn từ metyl, diflometyl hoặc triflometyl, và R^{1B} được chọn từ metyl, etyl, propyl, triflometyl, diflometyl, trifloetyl, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OMe$, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyridnyl, phenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl; với điều kiện là khi R^{1A} không là metyl thì R^{1B} không là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo các phương án, R^{1A} là triflometyl.

Tốt hơn, nếu R^{1A} được chọn từ metyl hoặc triflometyl, và R^{1B} được chọn từ metyl, etyl, propyl, triflometyl, diflometyl, trifloetyl, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyridnyl, phenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl; với điều kiện là khi R^{1A} không là metyl thì R^{1B} không là metyl, etyl, hoặc propyl. Theo các phương án, R^{1A} là triflometyl.

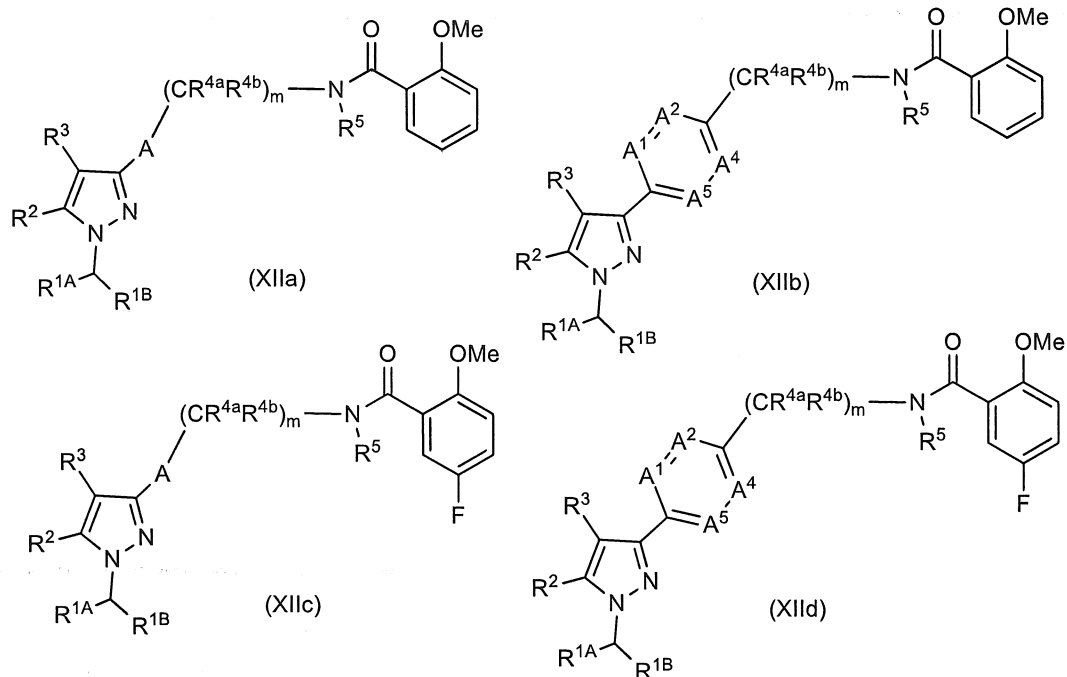
Các hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất có công thức (II) hoặc các muối được dụng của nó:



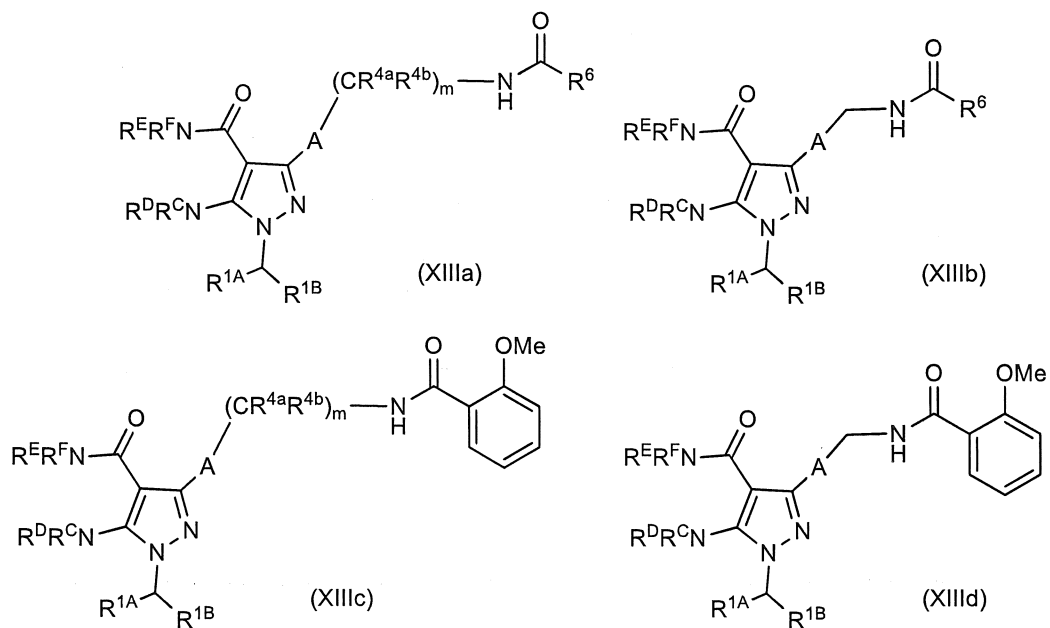
trong đó 0, 1 hoặc 2 nhóm trong số các nhóm A^1 , A^2 , A^4 và A^5 độc lập được

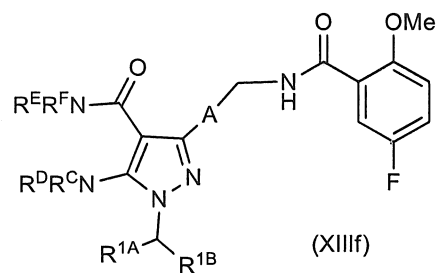
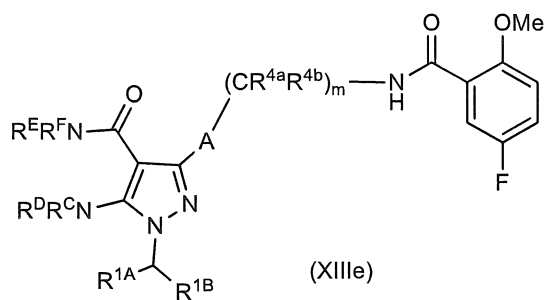
chọn từ N và nhóm còn lại là CR⁷.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) là các hợp chất có công thức (XIIa), (XIIb), (XIIc) và (XIId):

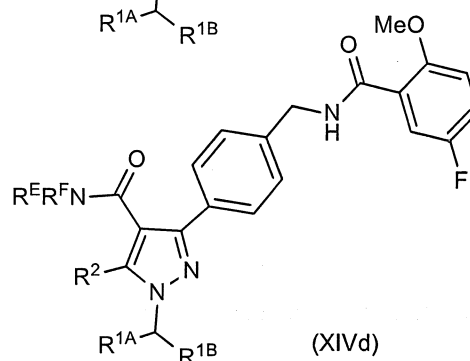
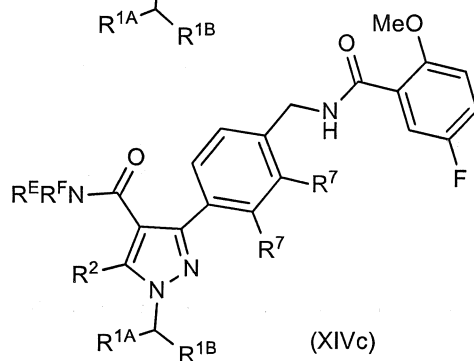
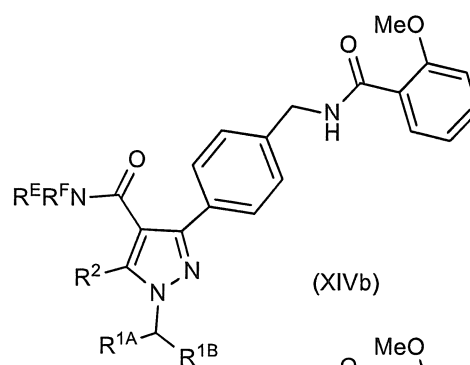
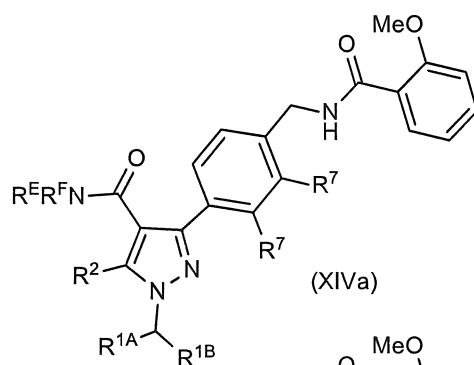


Theo các phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIId), (XIIIe) hoặc (XIIIf) hoặc các muối được dung của nó:

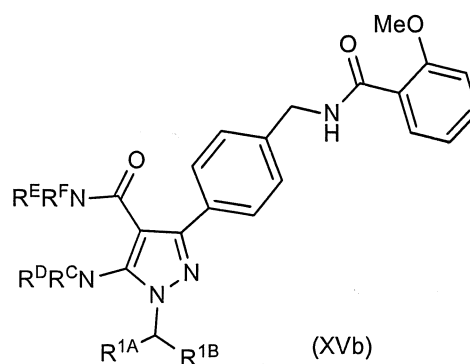
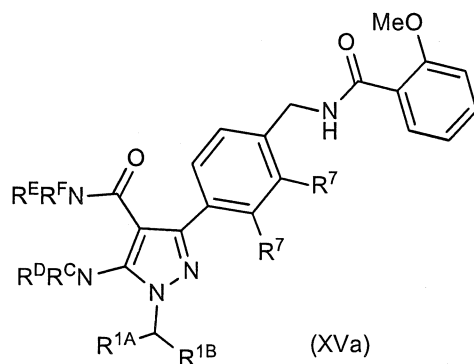


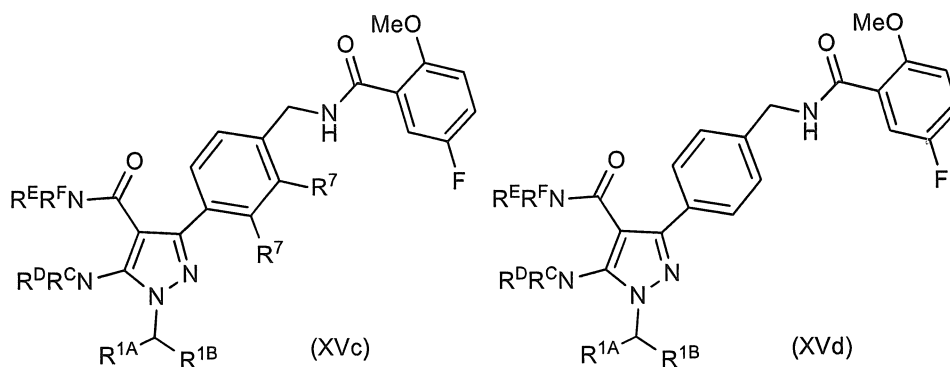


Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (XIVa), (XIVb), (XIVc) và (XIVd) hoặc các muối được dụng của nó:



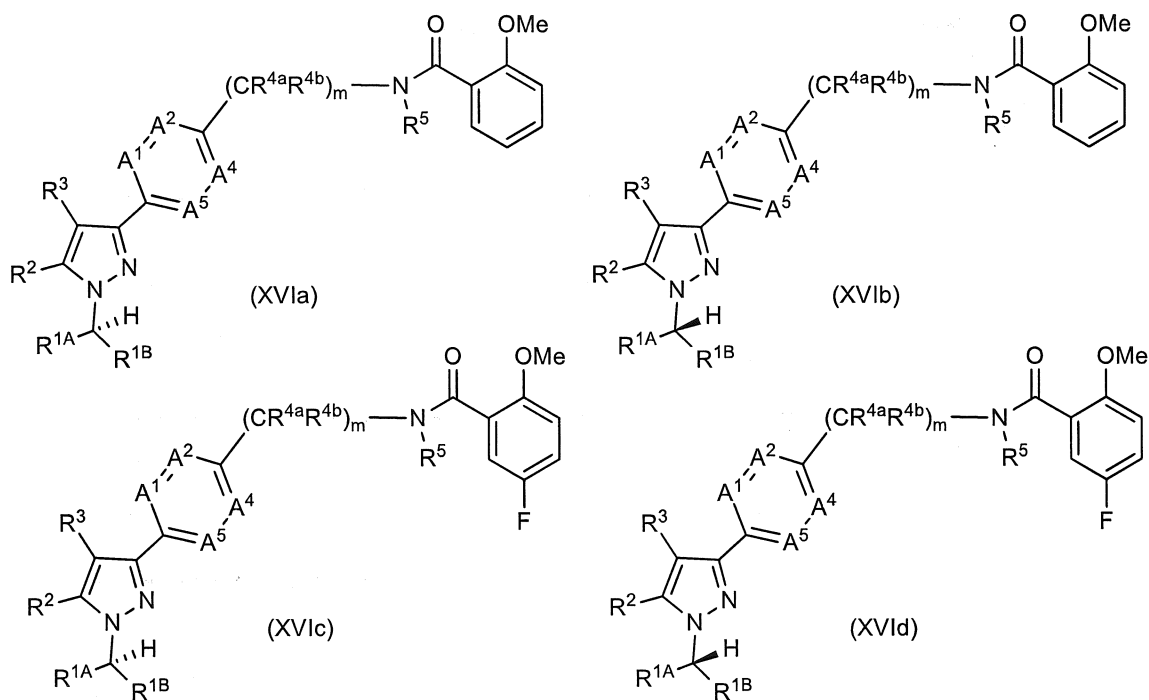
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (XVa), (XVb), (XVc) và (XVd) hoặc các muối được dụng của nó:





Trong các hợp chất có công thức (XVa), (XVb), (XVc) và (XVd), R^C và R^D có thể là H. Trong các hợp chất có công thức (XVa), (XVb), (XVc) và (XVd), R^E và R^F có thể là H. Trong các hợp chất có công thức (XVa), (XVb), (XVc) và (XVd), R^C và R^D có thể là H và R^E và R^F có thể là H.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể là các hợp chất có công thức (XVa), (XVb), (XVc) và (XVd) hoặc các muối được dụng của nó:

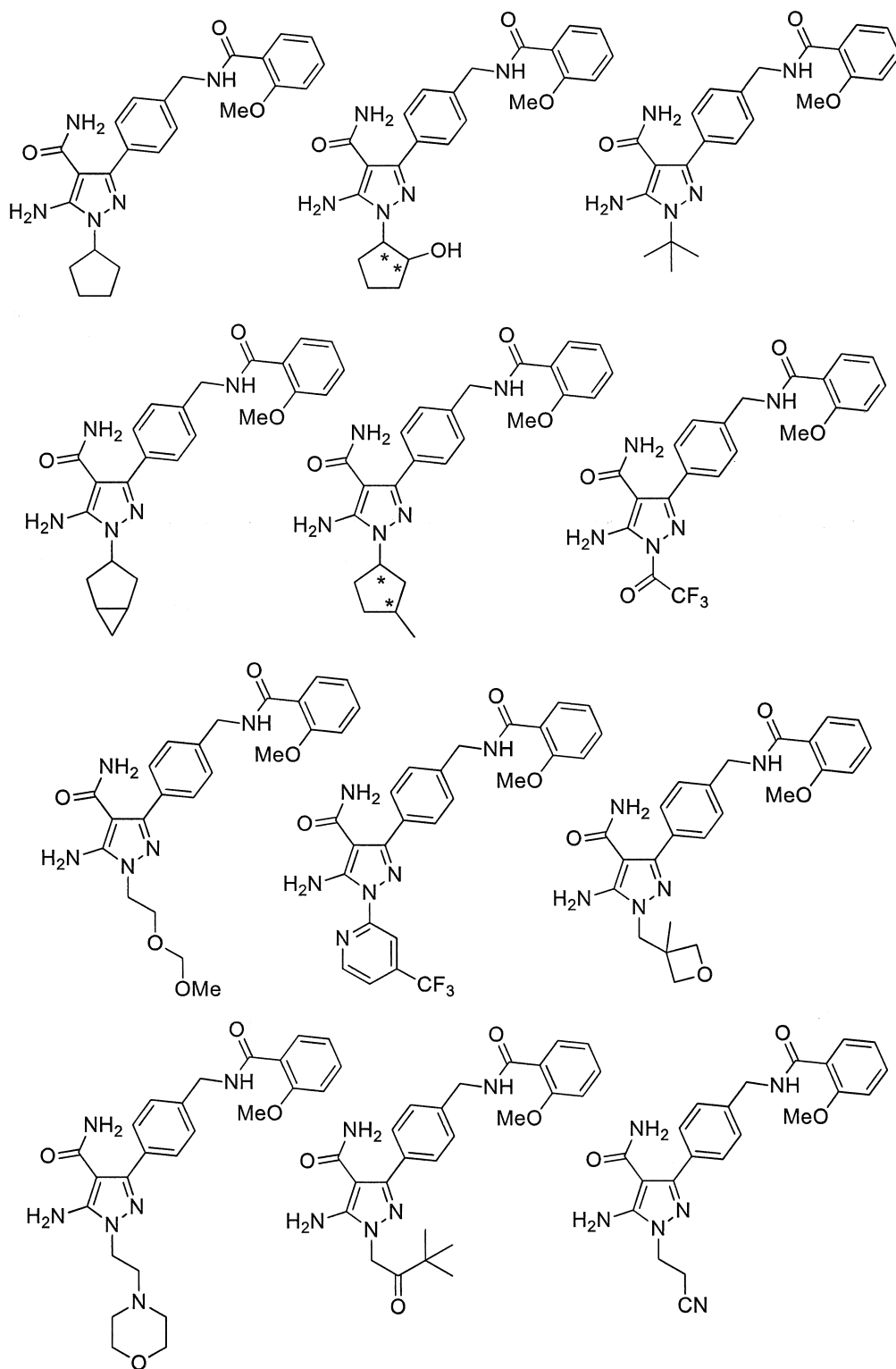


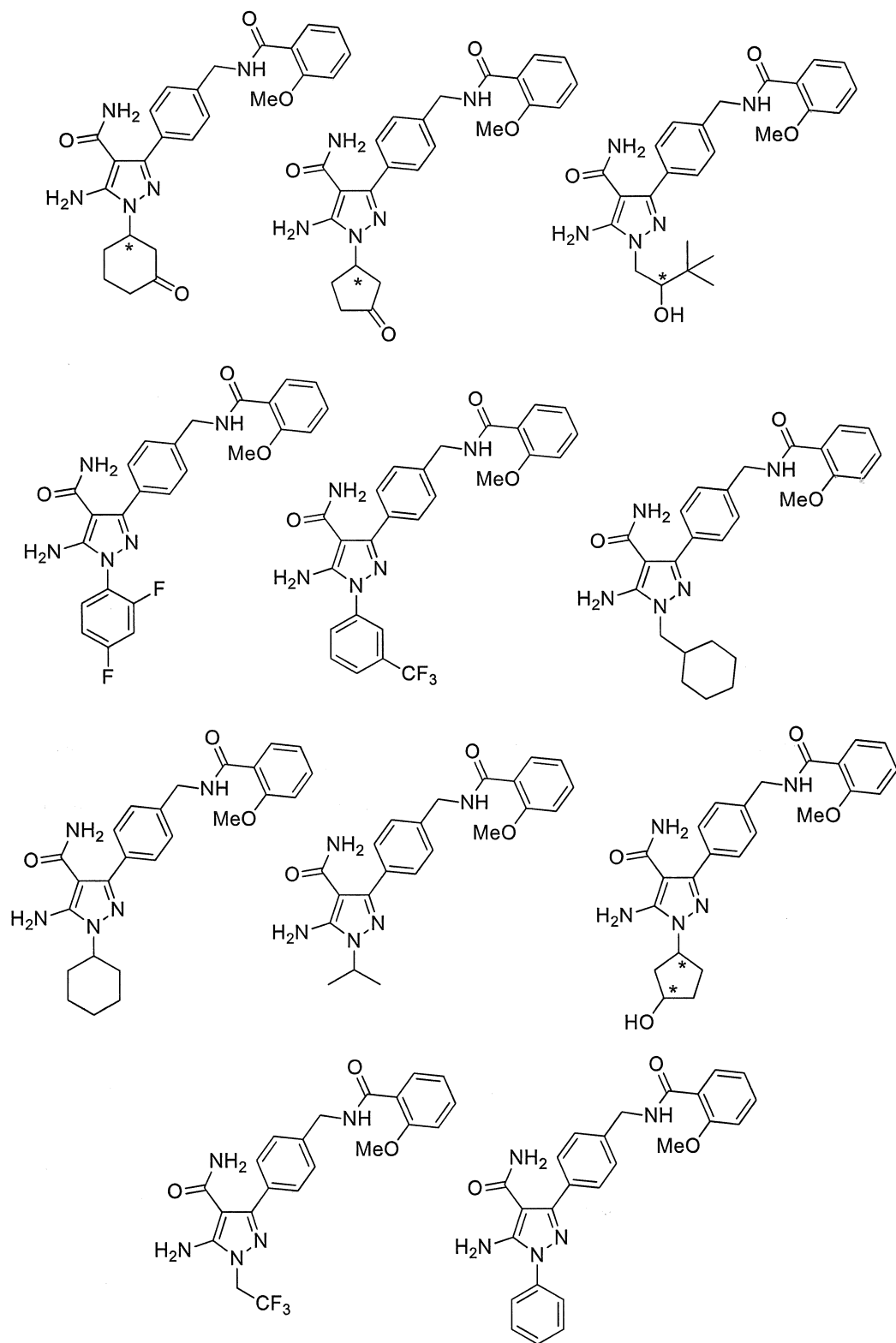
Theo các phương án của các hợp chất có công thức (XVIa), (XVIb), (XVIc) và (XVIId), A^1 , A^2 , A^4 và A^5 là CH, hoặc A^1 , A^4 và A^5 là CH và A^2 là CH, hoặc A^2 , A^4 và A^5 là CH và A^1 là CF.

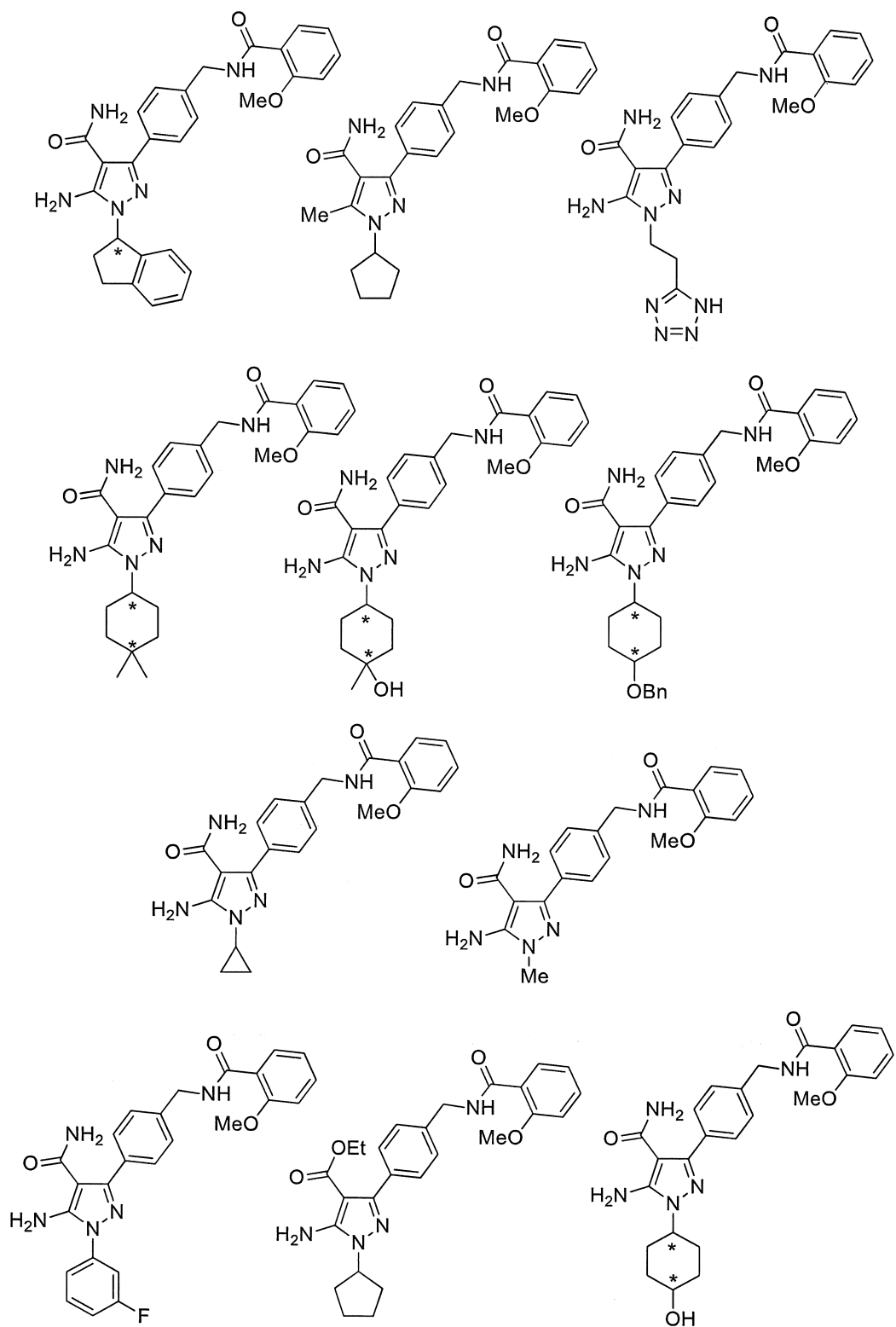
Theo các phương án của các hợp chất có công thức (XVIa), (XVIb), (XVIc) và (XVIId), R^2 là $-NR^C R^D$ và R^3 là $-C(O)NR^E R^F$. Tùy ý, R^C và R^D là H và R^E và R^F là H.

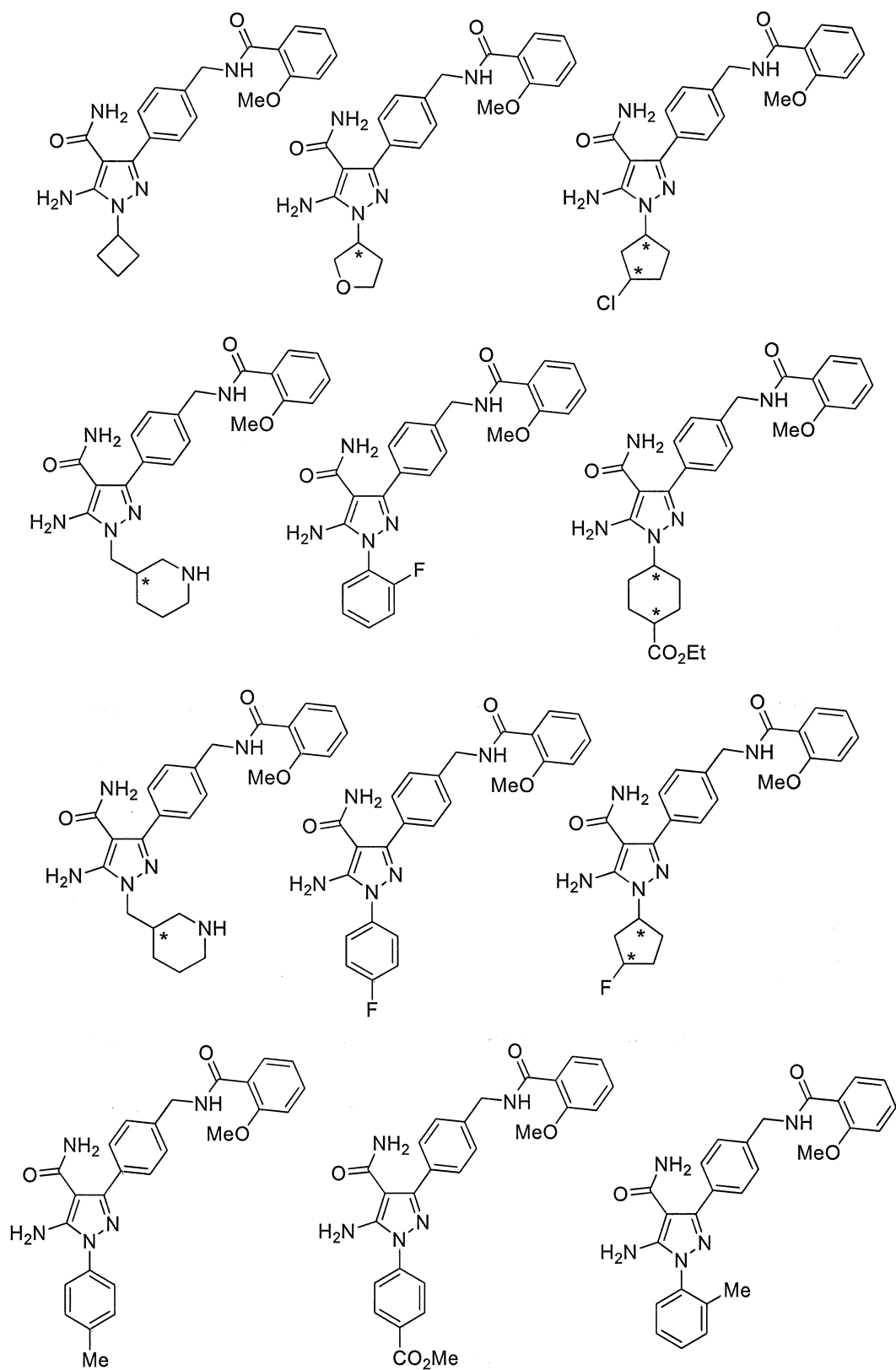
Nhóm các hợp chất được thể hiện bằng công thức (X), tức là trong đó R^1 là $-\text{CHR}^{1A}\text{R}^{1B}$, là nhóm hợp chất có hoạt tính.

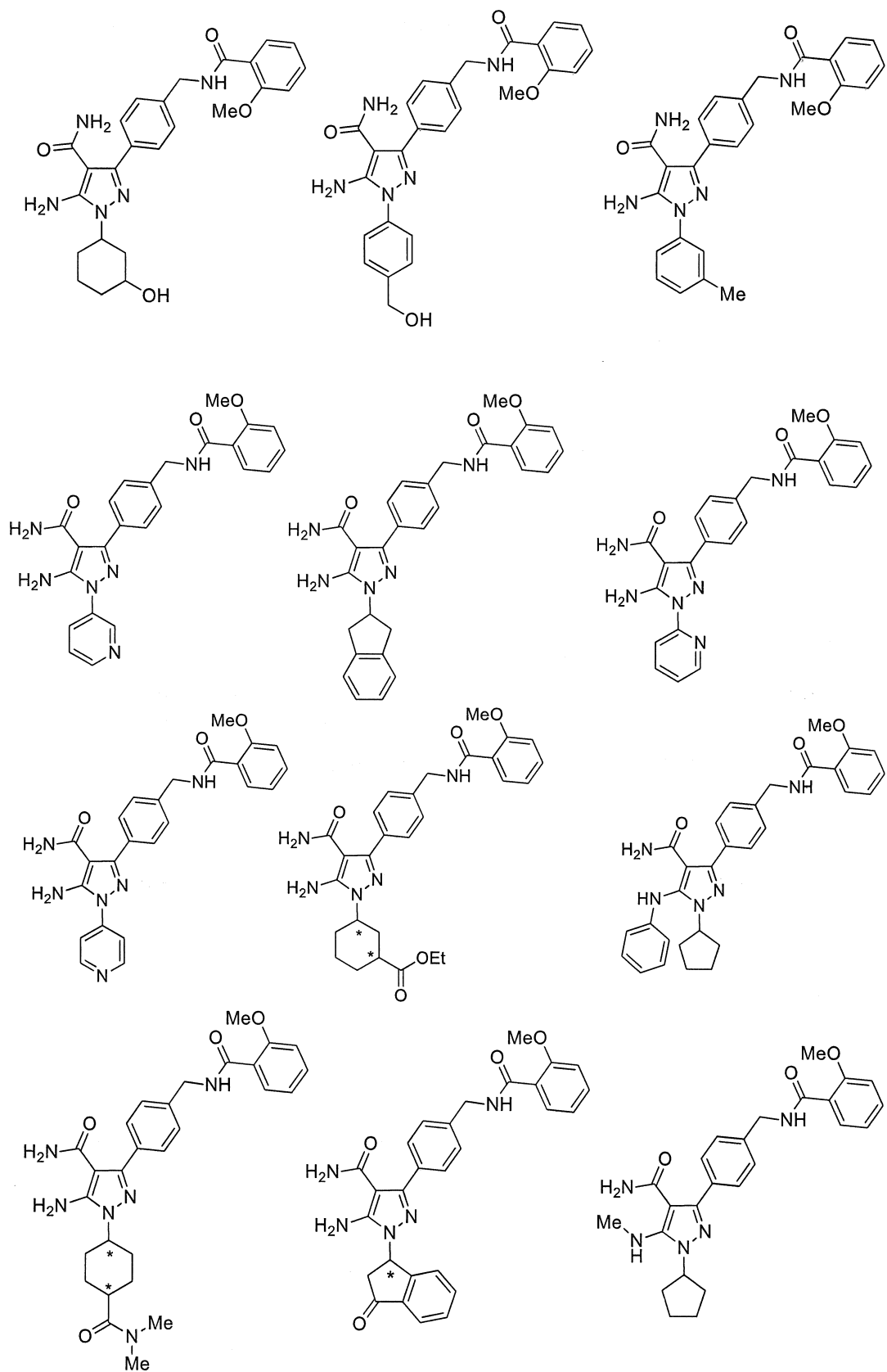
Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức:

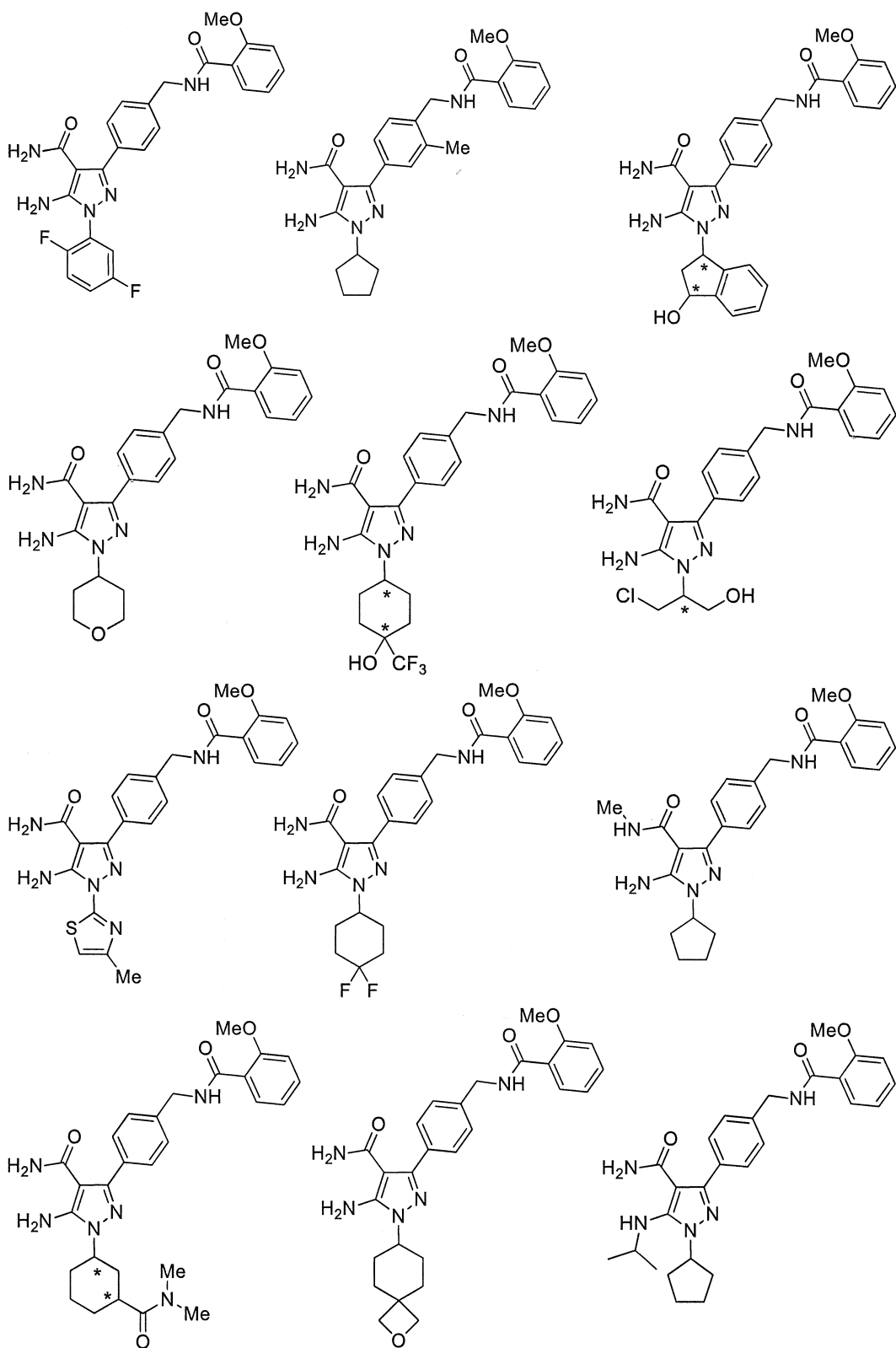


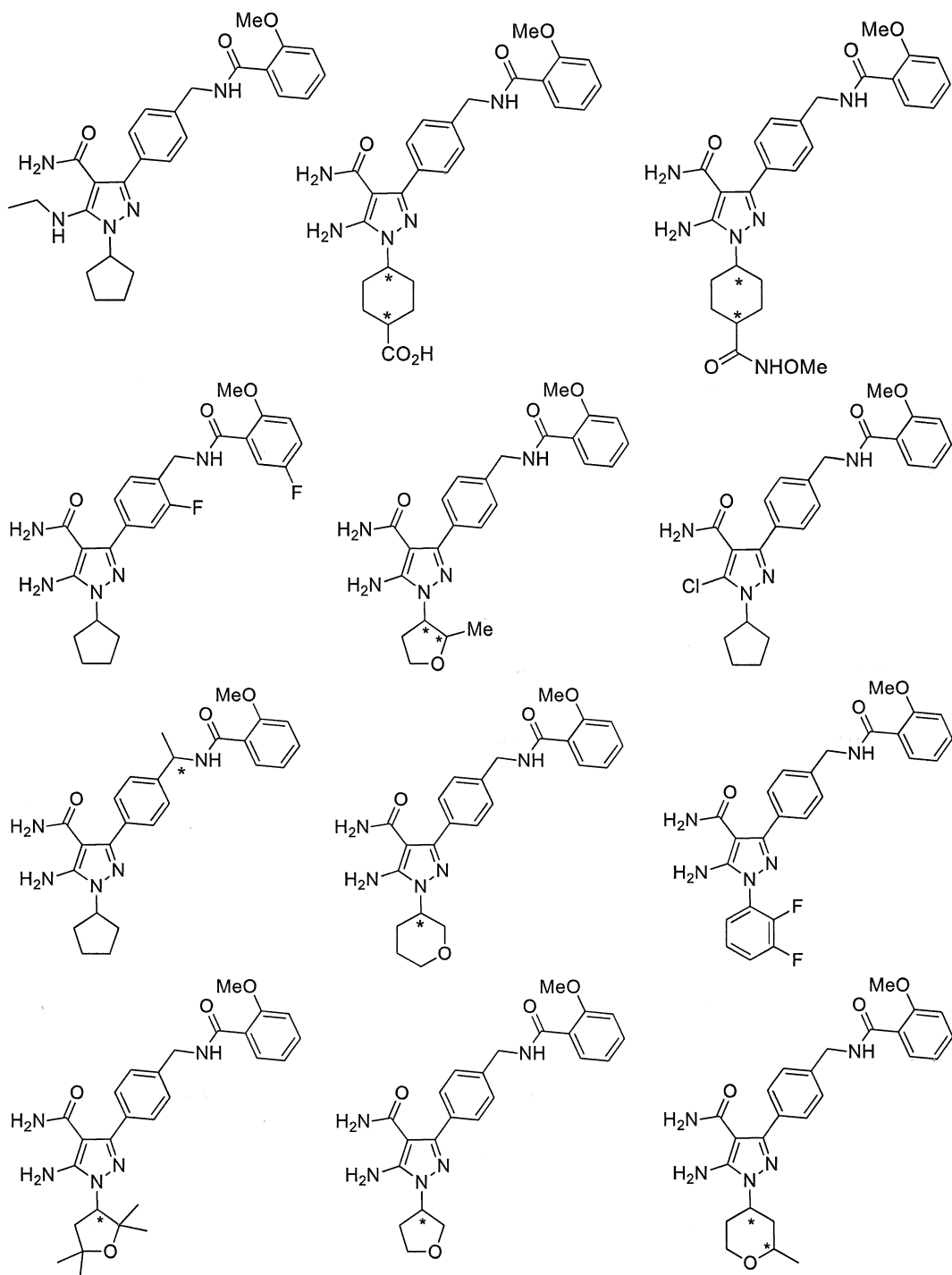


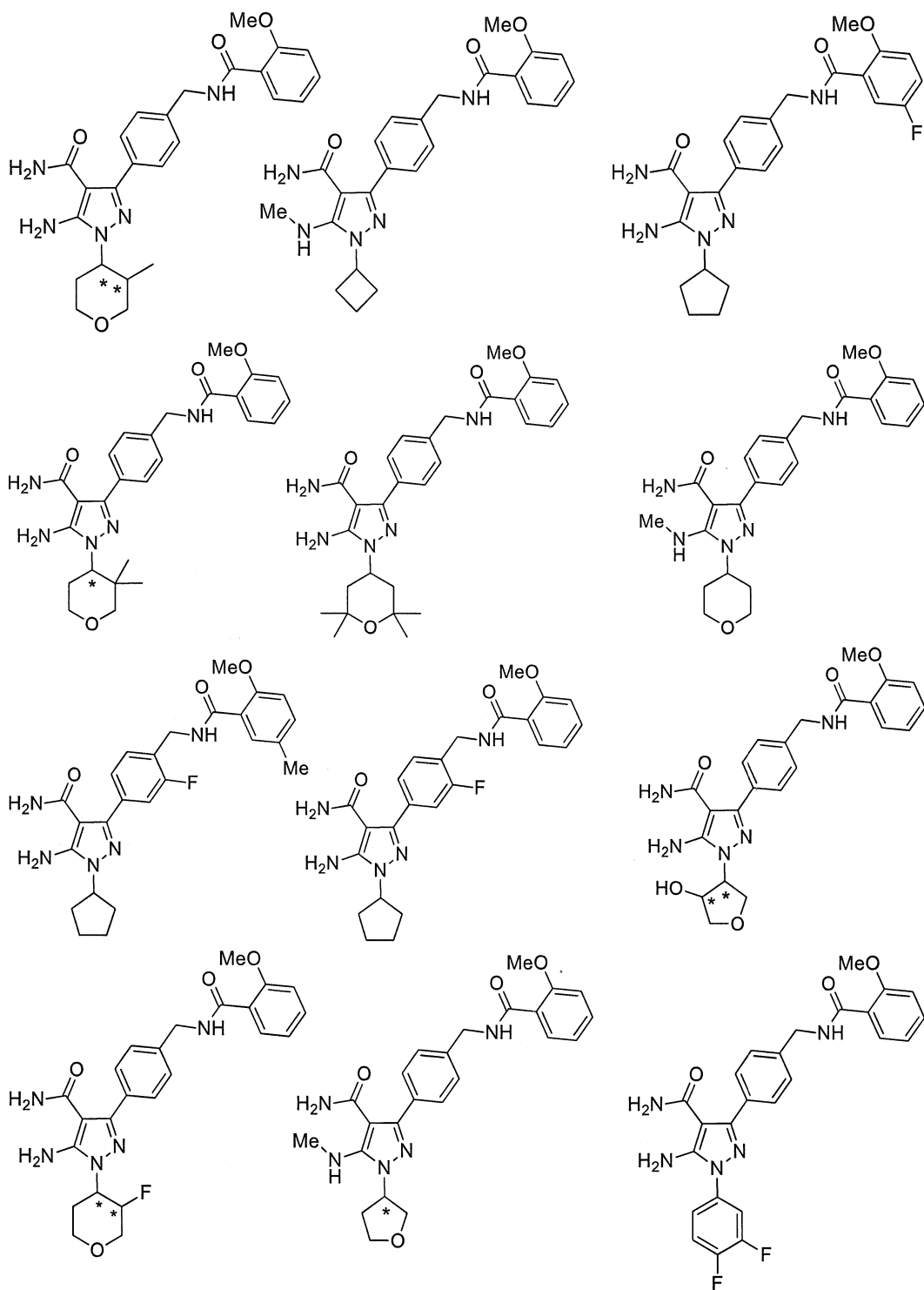


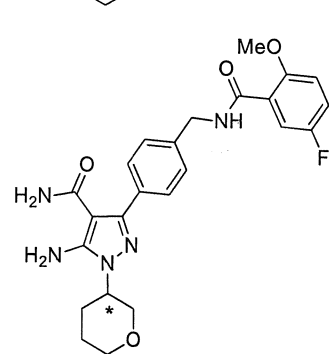
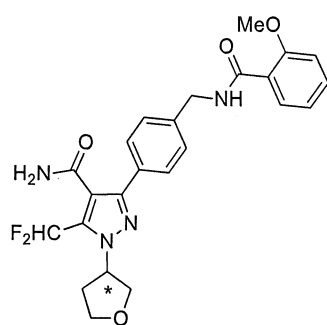
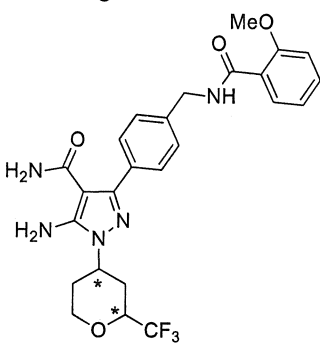
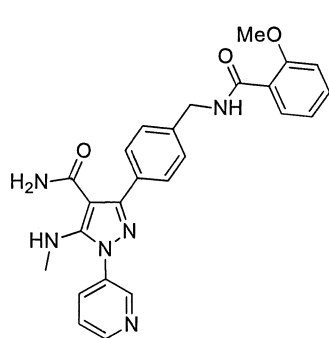
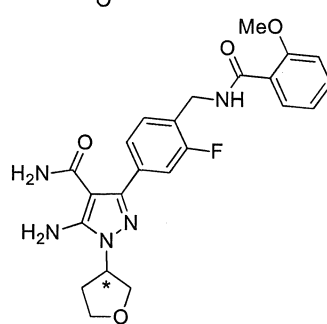
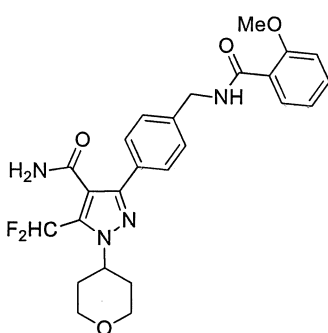
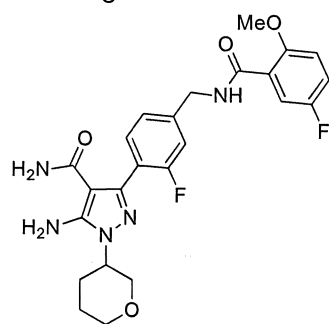
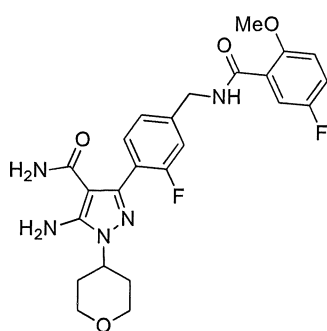
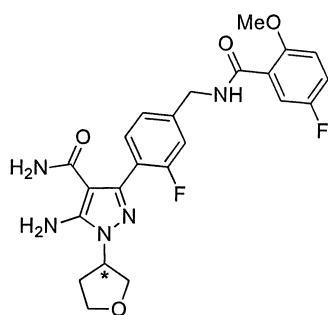
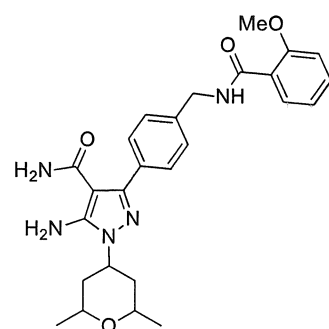
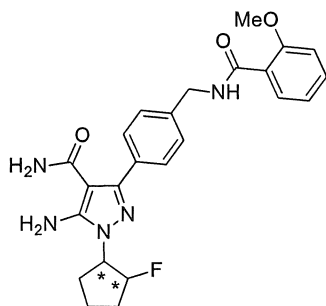
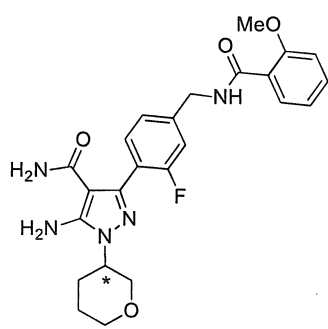
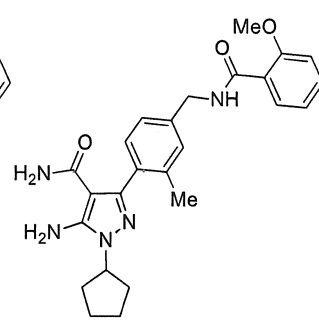
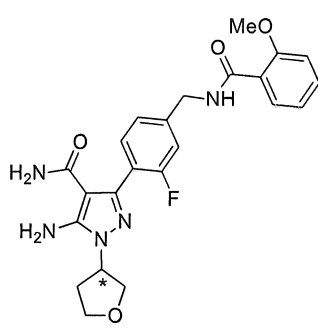
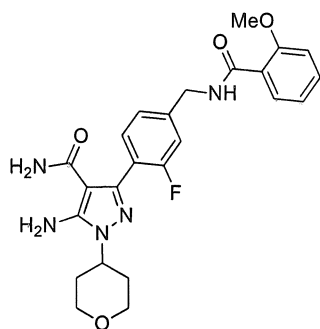


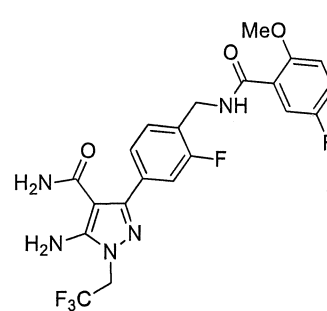


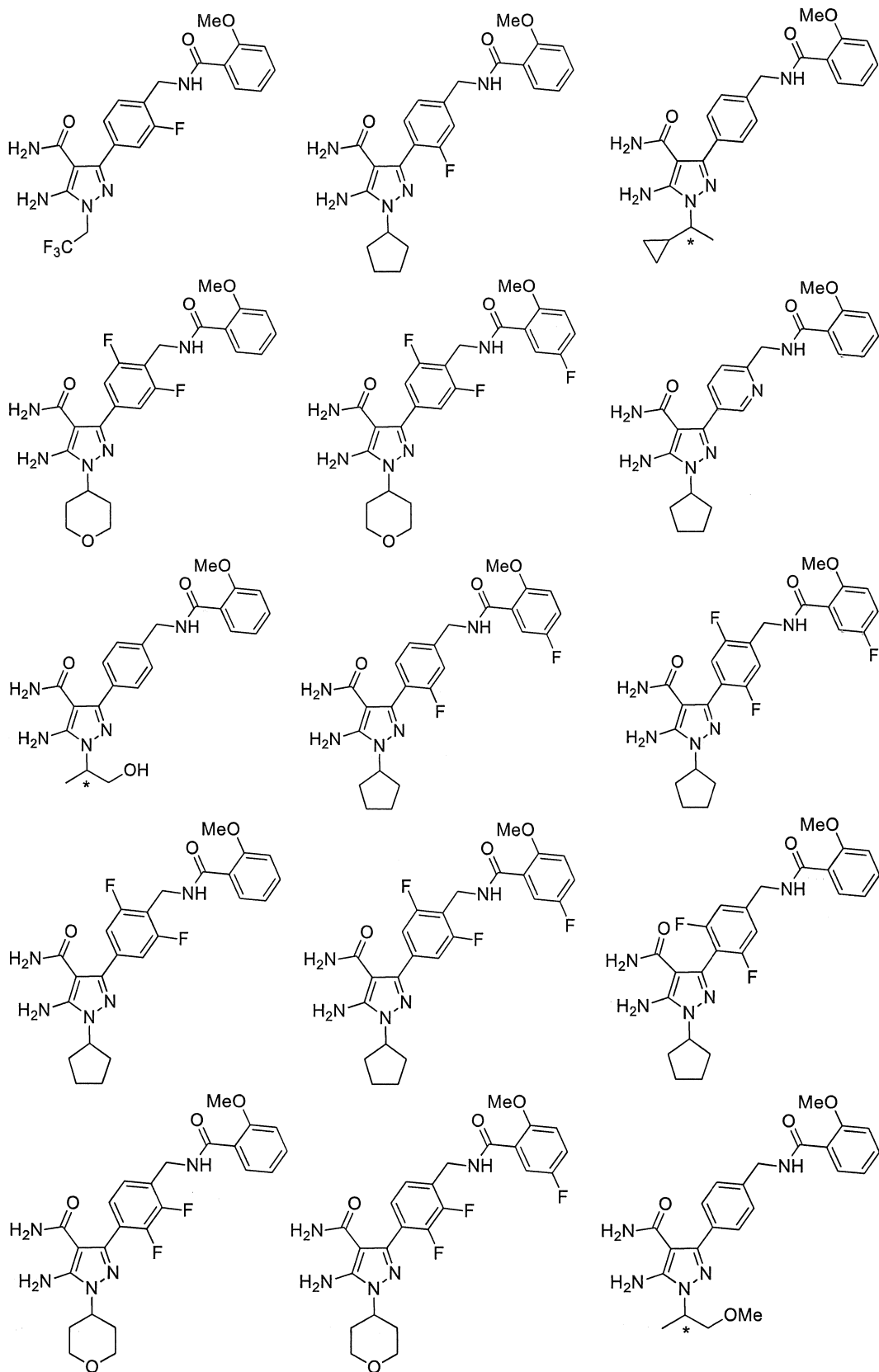


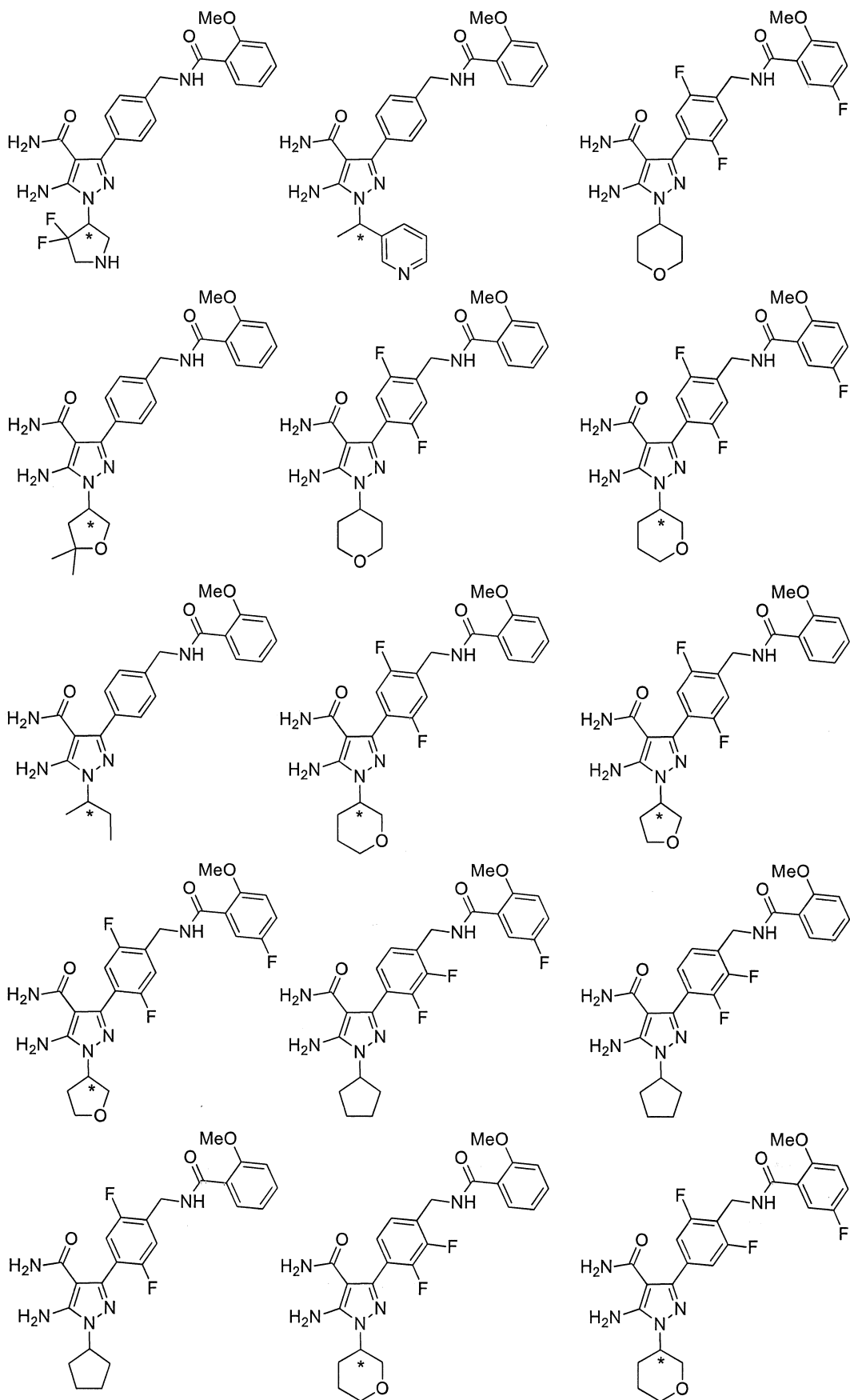


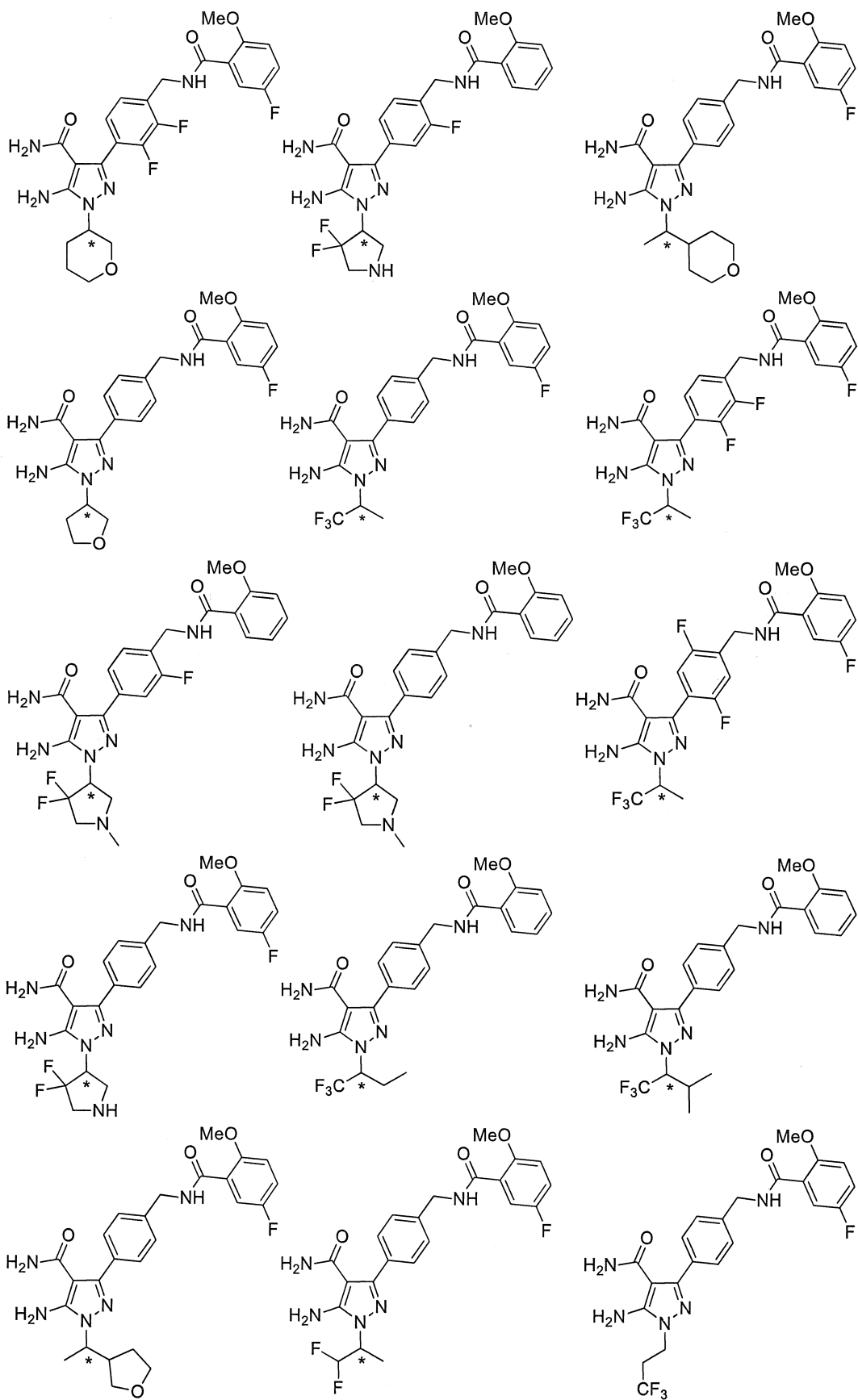


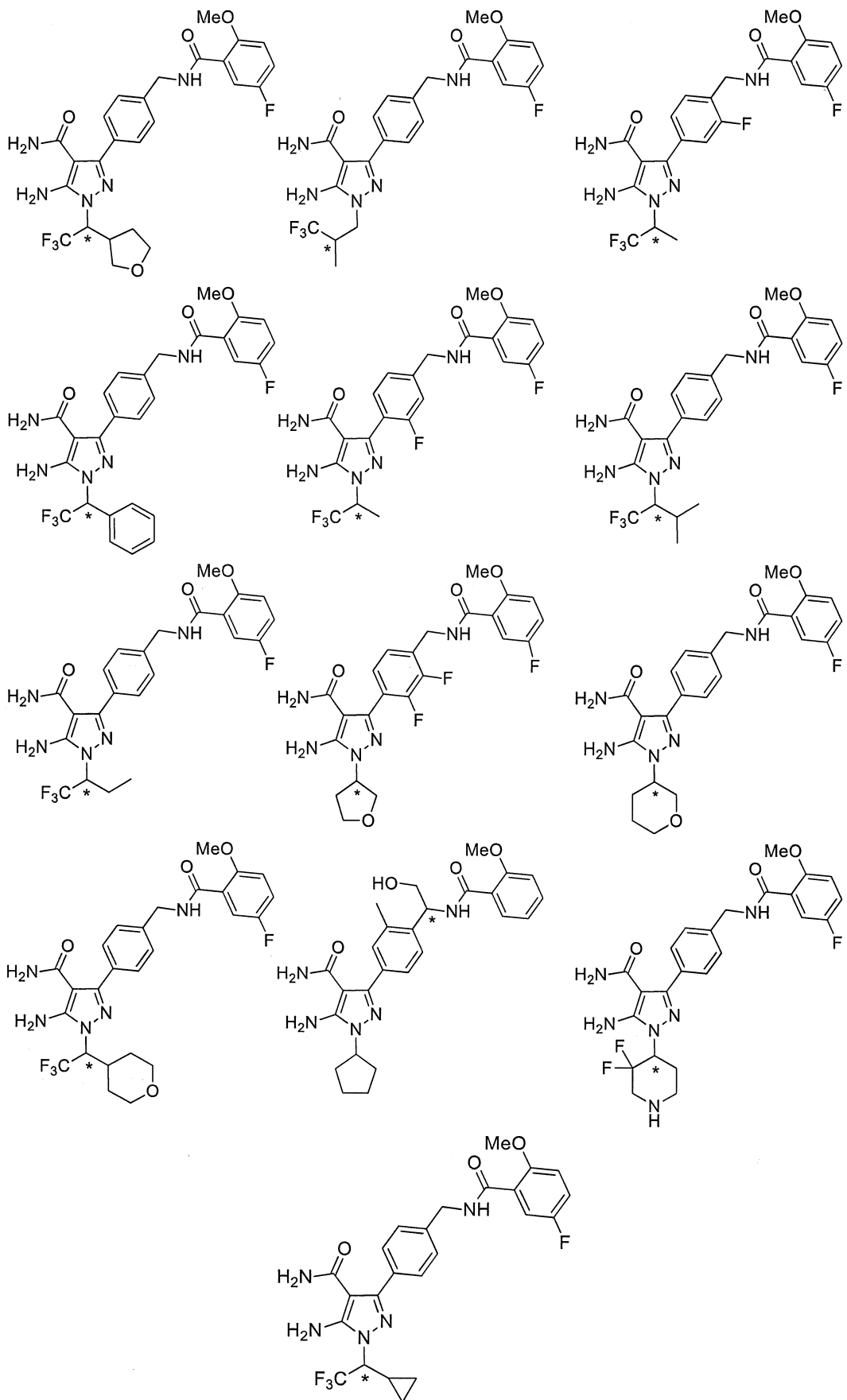


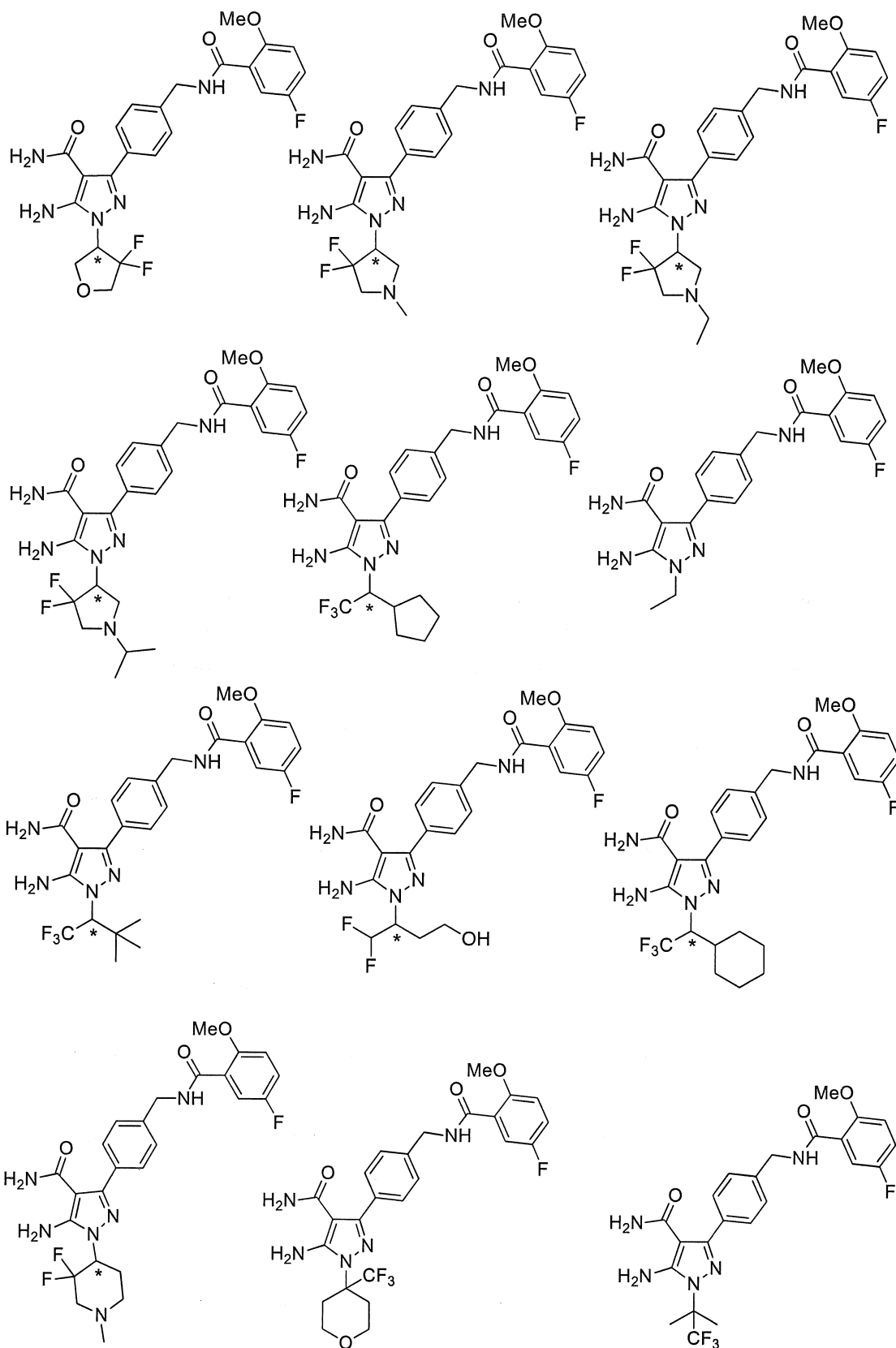




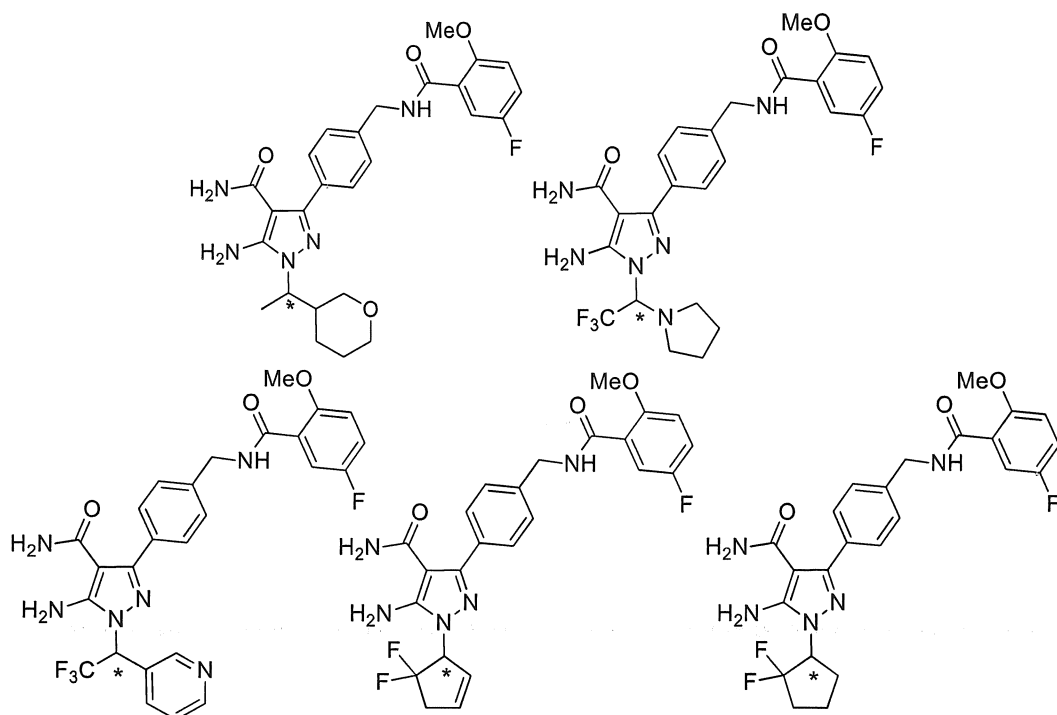




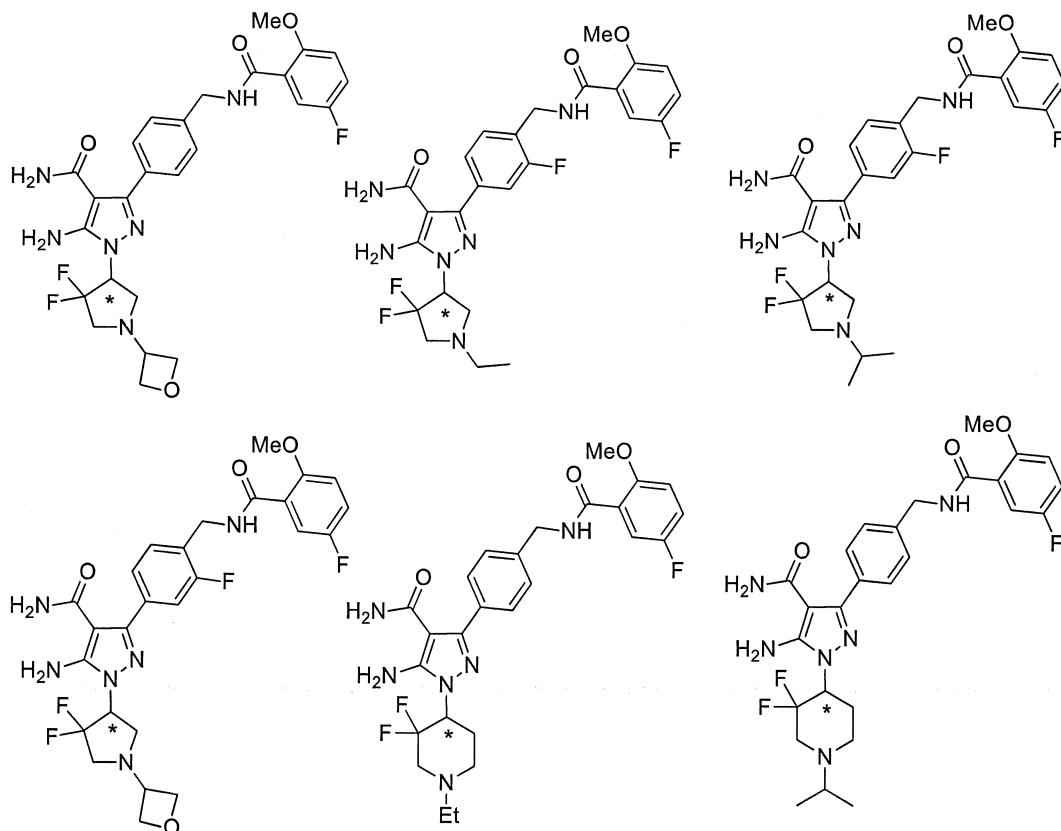


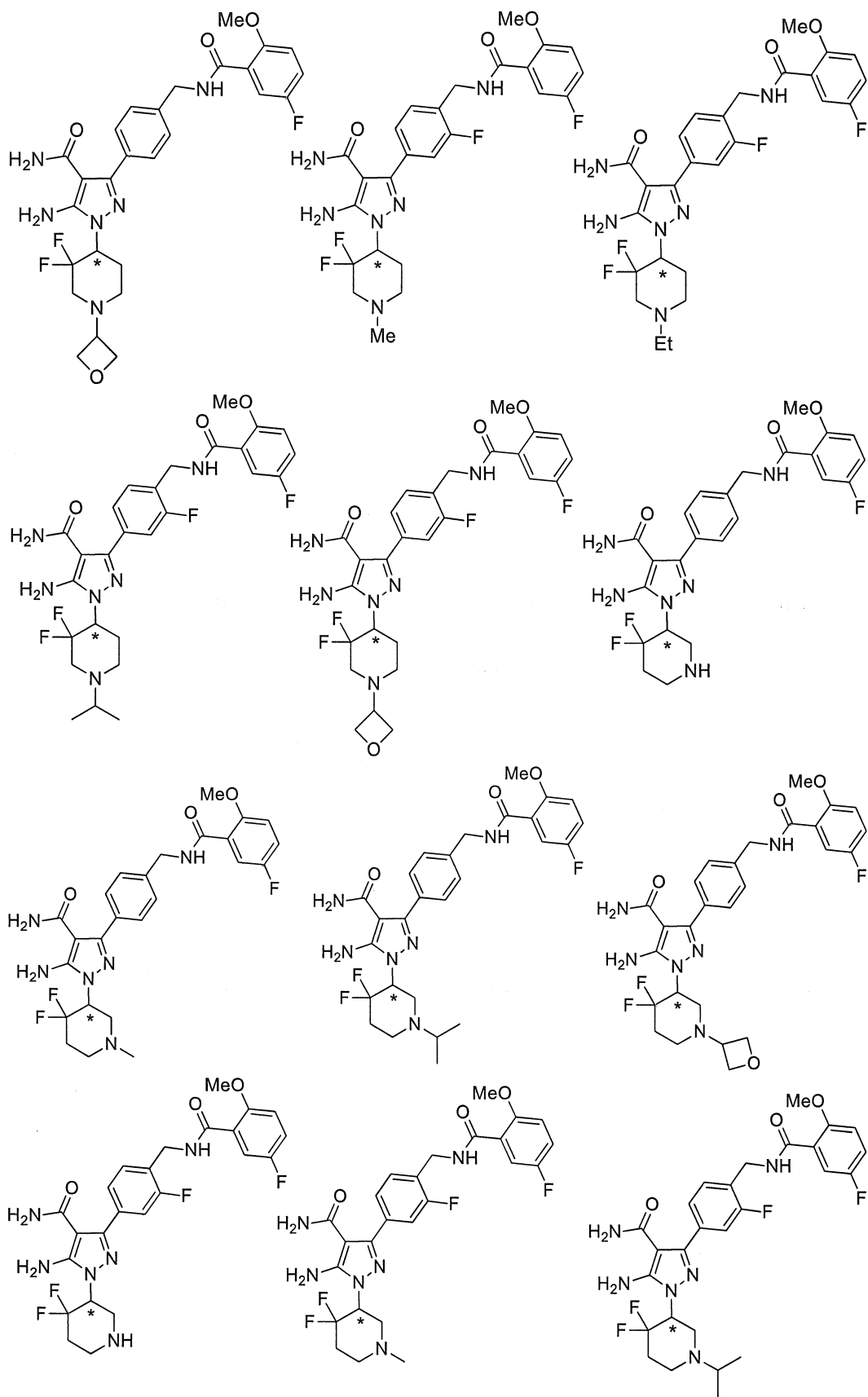


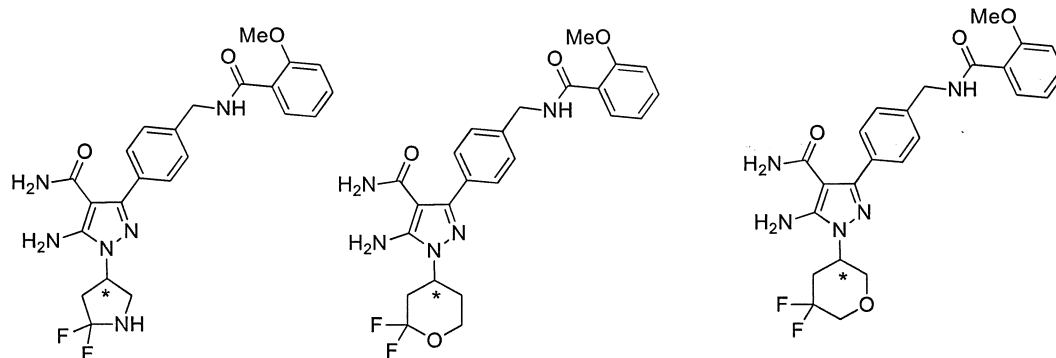
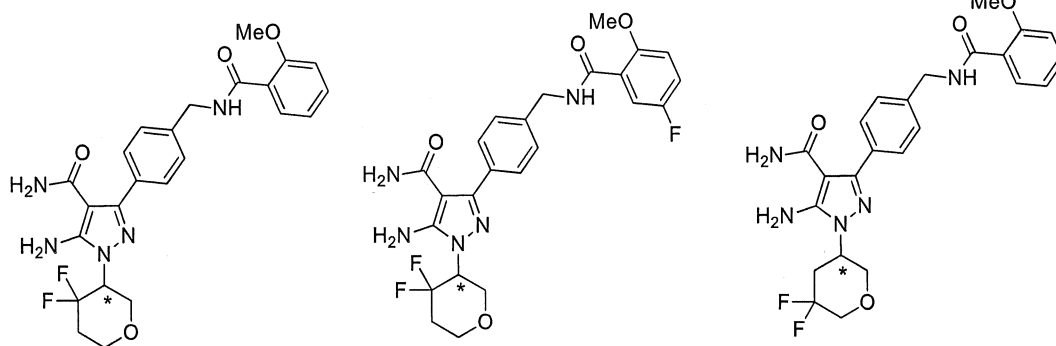
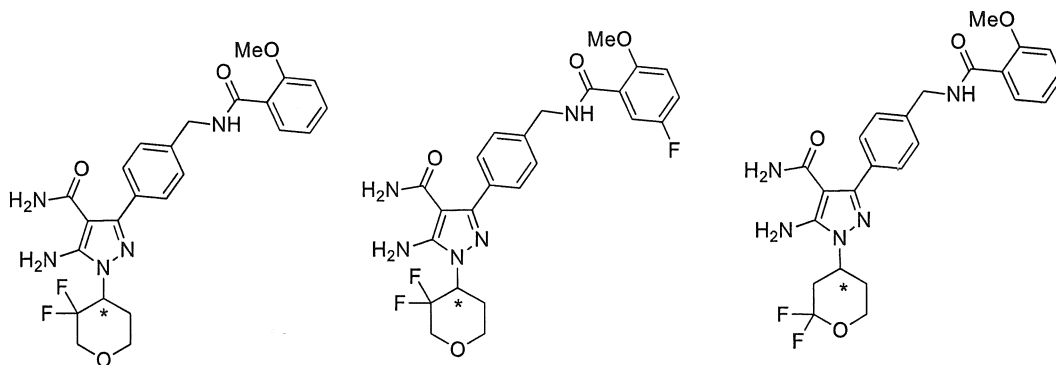
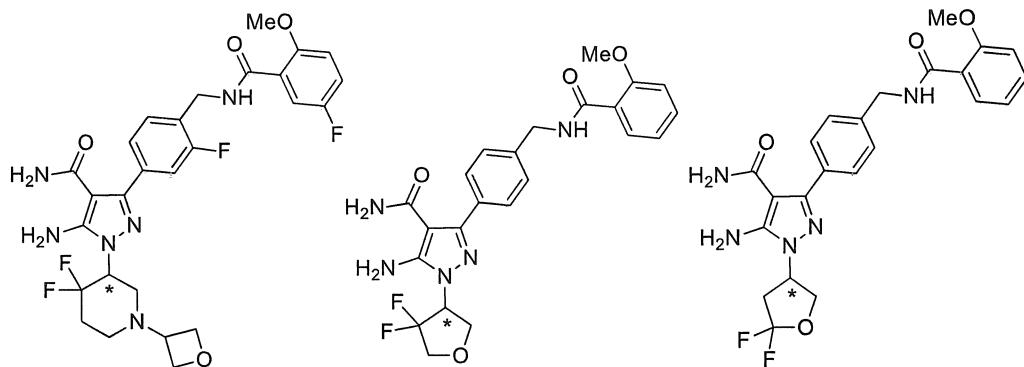
Hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức:

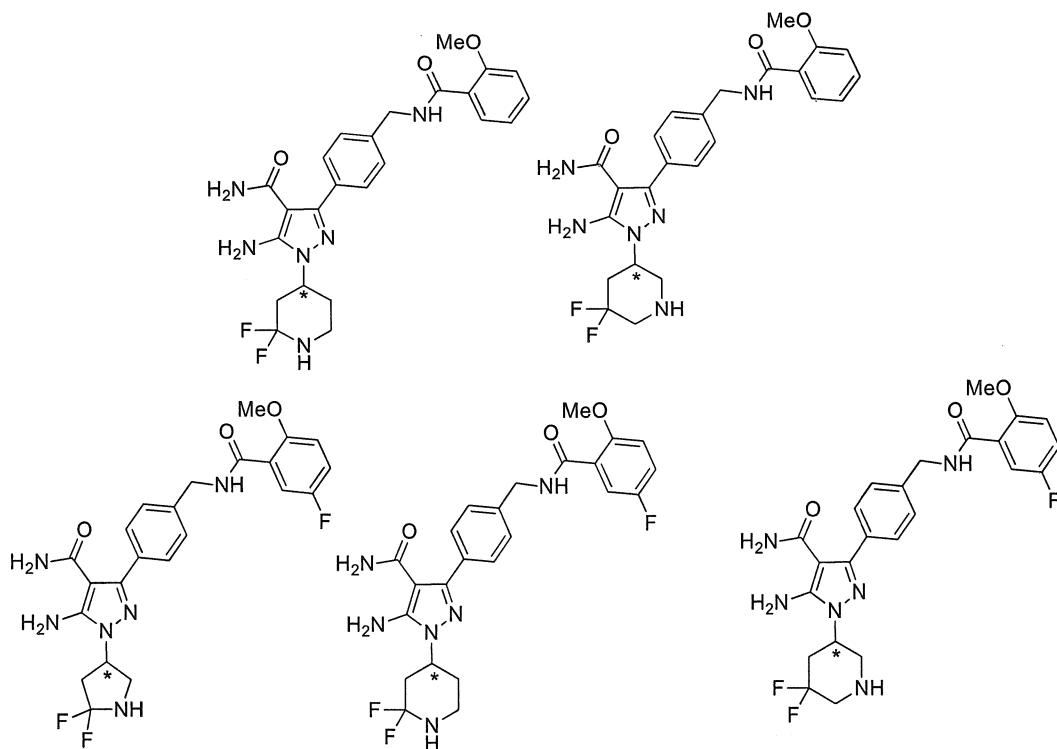


Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được chọn từ các hợp chất có công thức:



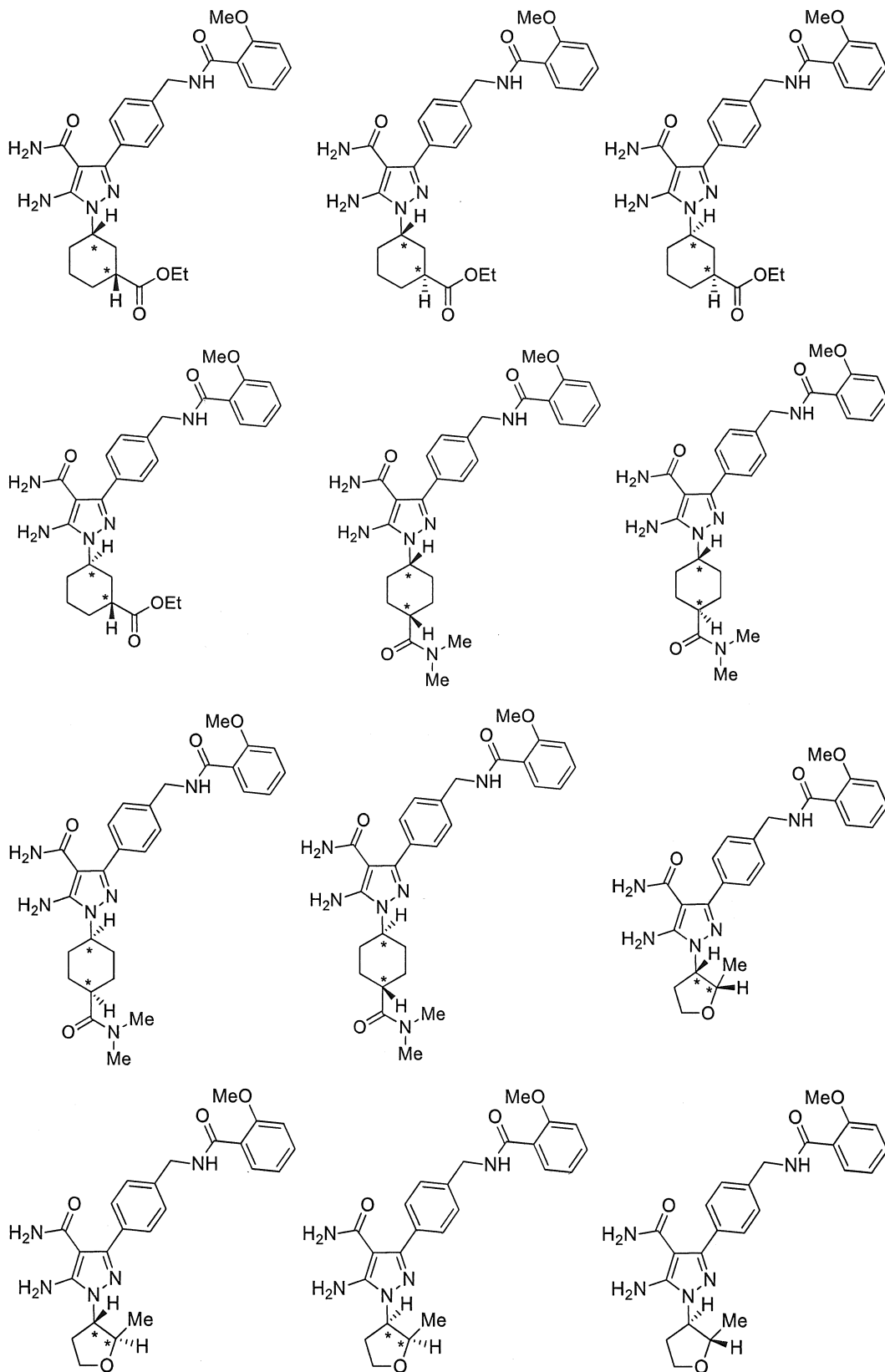


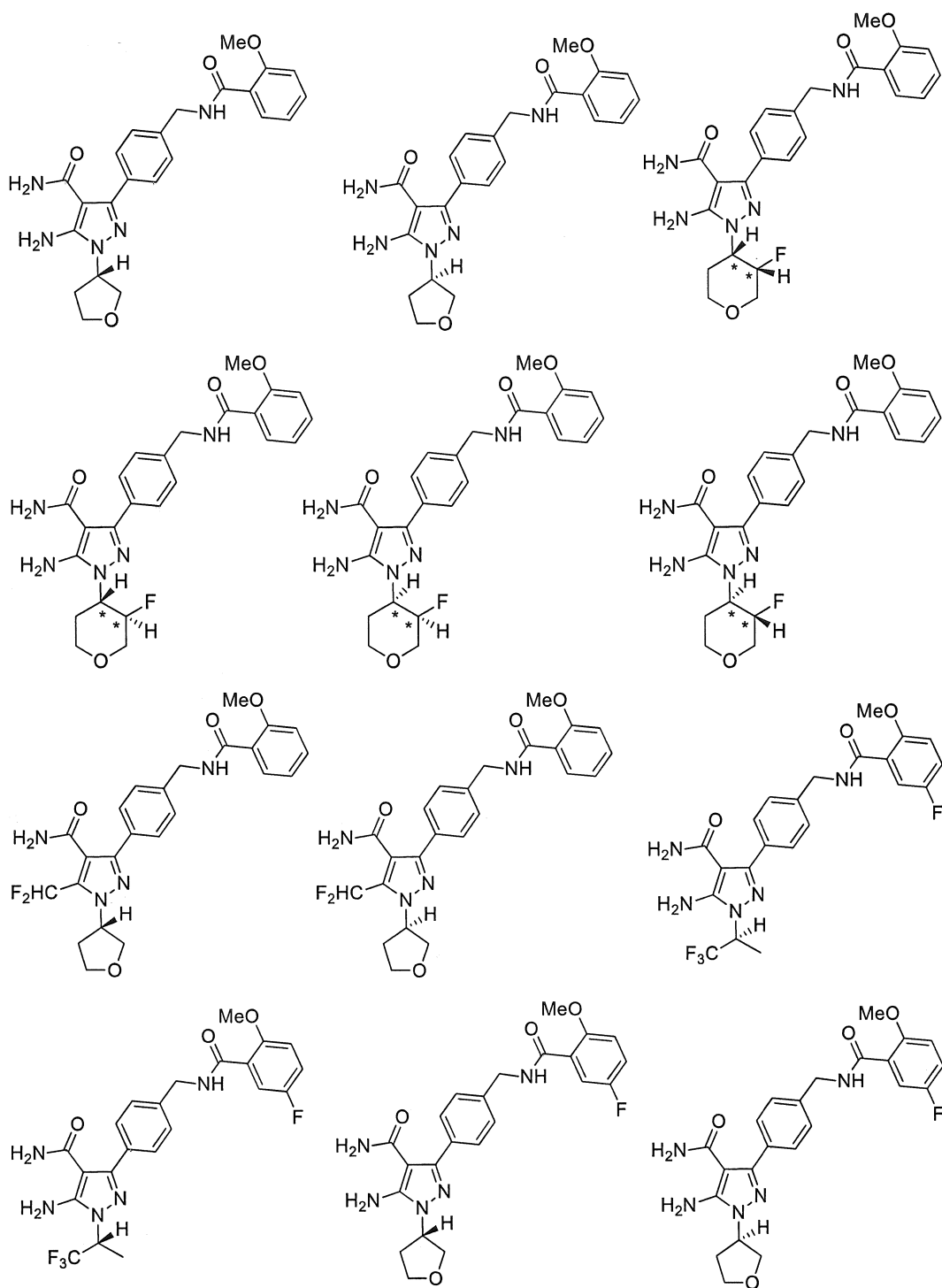




Một số hợp chất trong số các hợp chất trên đây có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, ví dụ, một hoặc hai tâm không đối xứng. Tất cả các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất trên đây đều thuộc phạm vi của sáng chế. Một số tâm không đối xứng được thể hiện trên các hợp chất trên đây với ký hiệu *. Các hợp chất này có thể có các tâm không đối xứng, ngoài các tâm không đối xứng được thể hiện với ký hiệu *. Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*R*) ở tâm lập thể. Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*S*) ở tâm lập thể. Khi các hợp chất có hai tâm lập thể, các tâm lập thể này có thể có cấu hình (*R*),(*R*), cấu hình (*S*),(*R*), cấu hình (*R*),(*S*) hoặc cấu hình (*S*),(*S*). Sáng chế cũng bao gồm cả hỗn hợp raxemic của các hợp chất này.

Các hợp chất có công thức (I) có thể là hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức:

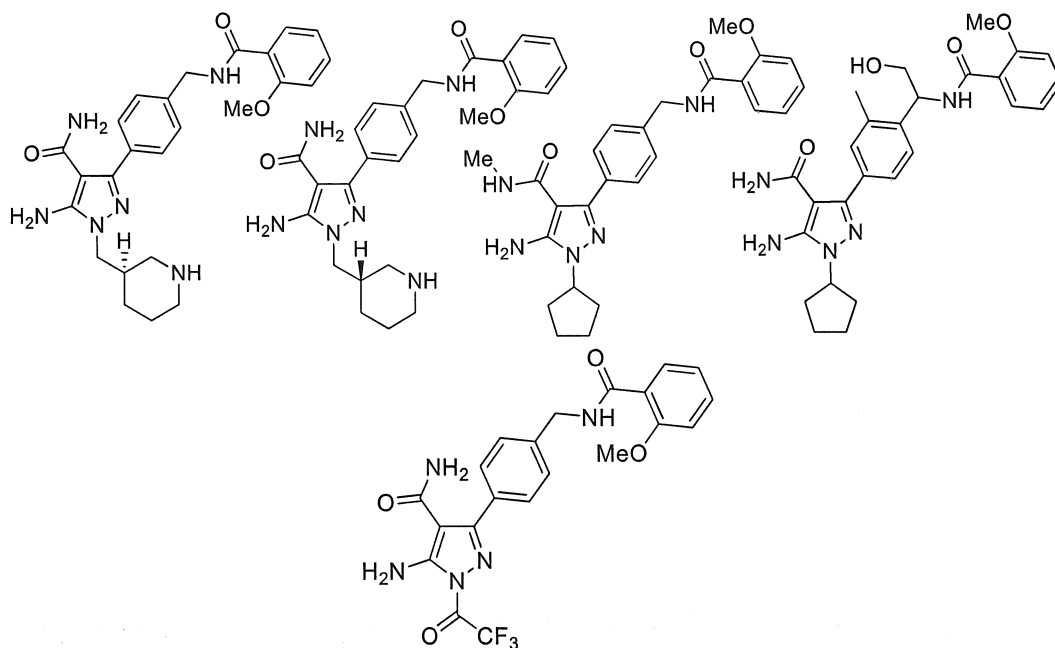




Hợp chất bất kỳ được mô tả trong các ví dụ cũng tạo thành một phần của sáng chế. Sáng chế này bao gồm các hợp chất thuộc phạm vi của công thức (I) và theo khía cạnh khác, hợp chất bất kỳ và tất cả các hợp chất trung gian mới trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (I) ít được ưu tiên hơn được thể hiện dưới đây. Theo

một số phương án, các hợp chất được thể hiện dưới đây không tạo thành một phần của sáng chế.



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ được bộc lộ ở đây để dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, hợp chất có công thức bất kỳ ở đây được dùng để điều trị bệnh được điều biến bởi tyrosin kinaza Bruton (BTK). Các bệnh thường được điều biến bởi BTK là các bệnh sẽ được điều trị bằng cách ức chế BTK bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế. Hợp chất có công thức bất kỳ được bộc lộ ở đây có thể dùng để điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế tyrosin kinaza Bruton (BTK).

Phương pháp ức chế BTK là phương pháp mới để điều trị nhiều bệnh khác nhau ở người liên quan đến sự hoạt hóa không thích hợp của các tế bào B, bao gồm các rối loạn tăng sinh tế bào B, bệnh ác tính tế bào B, các bệnh miễn dịch, ví dụ, bệnh tự miễn, tình trạng bệnh do dị miễn dịch, và rối loạn do viêm, hoặc bệnh xơ hóa. Cụ thể, phương pháp ức chế BTK là phương pháp mới để điều trị nhiều bệnh khác nhau ở người liên quan đến sự hoạt hóa không thích hợp của các tế bào B, bao gồm bệnh ác tính tế bào B, bệnh miễn dịch, ví dụ, bệnh tự miễn và rối loạn do viêm.

Theo các phương án, bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế BTK có thể được chọn từ: bệnh ung thư, u lymphô, bệnh bạch cầu, bệnh tự miễn, chứng rối loạn do viêm, tình trạng bệnh do dị miễn dịch, hoặc bệnh xơ hóa. Các bệnh cụ thể có thể điều trị bằng cách ức chế BTK có thể được chọn từ: bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào

B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vô, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư xương, bệnh di căn xương, u lymphô dạng nang, u lymphô tế bào lymphô mạn tính, bệnh bạch cầu tiền tế bào lymphô tế bào B, u lymphô tương bào lymphô, u lymphô vùng rìa lách, bệnh u tủy tương bào, u tương bào, u lymphô tế bào B vùng rìa ngoài hạch, u lymphô tế bào B vùng rìa hạch, u lymphô tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u lymphô tế bào B lớn trong mạch, u lymphô tràn dịch nguyên phát, bệnh bạch cầu/u lymphô Burkitt, bệnh u hạt dạng u lymphô, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp, bệnh luput, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm xương khớp, bệnh Still, bệnh viêm khớp tuổi thiếu niên, bệnh đái tháo đường, bệnh nhược cơ năng, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Ord, bệnh Graves hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não tủy cấp tính rải rác, bệnh Addison, hội chứng rung giật mắt-giật rung cơ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, hội chứng kháng thể kháng phospho-lipit, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh tiêu chảy mỡ, hội chứng Goodpasture, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh viêm dây thần kinh thị giác, bệnh cứng bì, bệnh xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn nóng, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, bệnh rụng tóc lông toàn thân, bệnh Behcet, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực thần kinh-cơ, bệnh cứng bì, chứng đau âm hộ mạn tính, bệnh mô ghép chống túc chủ, sự cấy ghép, sự truyền, bệnh phản vệ, bệnh dị ứng, chứng tăng nhạy cảm typ I, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm da dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm cổ tử cung, bệnh viêm đường mật, bệnh viêm túi mật, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm bàng quang, bệnh viêm tuyến lệ, bệnh viêm da, bệnh viêm da-cơ, bệnh viêm não, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm màng trong tử cung, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh viêm mồm lưỡi cầu, bệnh viêm mào tinh hoàn, bệnh viêm mạc, bệnh viêm mô xơ, chứng viêm dạ dày, bệnh viêm dạ

dày-ruột, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến mô hôi mừng mù, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm vú, bệnh viêm màng não, bệnh viêm tủy, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm cơ, bệnh viêm thận, bệnh viêm buồng trứng, bệnh viêm tinh hoàn, bệnh viêm xương, bệnh viêm tai, bệnh viêm tụy, bệnh viêm tuyến mang tai, bệnh viêm ngoài màng tim, bệnh viêm màng bụng, bệnh viêm họng, bệnh viêm màng phổi, bệnh viêm tĩnh mạch, bệnh viêm phổi khu trú, bệnh viêm phổi, bệnh viêm niêm mạc trực tràng, bệnh viêm tuyến tiền liệt, bệnh viêm thận-bể thận, bệnh viêm mũi, bệnh viêm vòi tử cung, bệnh viêm xoang, bệnh viêm miệng, bệnh viêm màng hoạt dịch, bệnh viêm gân, bệnh viêm amidan, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, bệnh viêm âm hộ, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP), bệnh phổi mô kẽ, bệnh viêm xơ phế nang vô căn (CFA), bệnh viêm tắc tiểu phế quản, chứng giãn phế quản, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh tuyến bã nhờn (ví dụ, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan ứ mật (ví dụ, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa do rượu gây ra, bệnh tổn thương đường mật, bệnh xơ hóa đường mật, bệnh ứ mật hoặc bệnh đường mật. Theo một số phương án, bệnh xơ hóa gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ hóa gan đi kèm với chứng nghiện rượu, bệnh nhiễm virus, ví dụ, bệnh viêm gan (ví dụ, bệnh viêm gan C, B hoặc D), bệnh viêm gan tự miễn, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh xơ hóa thể khối tiến triển, bệnh do tiếp xúc với độc tố hoặc chất kích thích (ví dụ, rượu, dược chất trong dược phẩm và các độc tố trong môi trường), bệnh xơ hóa thận (ví dụ, bệnh xơ hóa thận mạn tính), bệnh thận đi kèm với sự tổn thương/xơ hóa (ví dụ, bệnh thận mạn tính đi kèm với bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh thận do đái tháo đường)), bệnh luput, bệnh cứng bì thận, bệnh viêm cầu thận, bệnh xơ cứng cầu thận khu trú từng phần, bệnh xơ hóa thận-bệnh thận IgA đi kèm với bệnh thận mạn tính ở người (CKD), bệnh thận tiến triển mạn tính (CPN), bệnh xơ hóa kẽ ống thận, tắc niệu quản, bệnh ure-huyết mạn tính, bệnh viêm thận kẽ mạn tính, bệnh thận do tiếp xúc với bức xạ, bệnh xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh viêm thận-tiểu cầu tiến triển (PGN), sự tổn thương mao mạch do chứng huyết khối/nội mô, bệnh thận liên quan đến virus HIV, hoặc bệnh xơ hóa đi kèm với sự tiếp xúc với độc tố, chất kích thích, hoặc chất hóa trị liệu, bệnh xơ hóa đi kèm với bệnh cứng bì; bệnh xơ hóa ruột do sự bức xạ gây ra; bệnh xơ hóa đi kèm với rối loạn do viêm ở ruột trước như chứng viêm dạ dày mạn tính và thực quản Barrett, và/hoặc bệnh xơ hóa đi kèm với rối loạn do viêm ở ruột sau,

như bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh Crohn, bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi già, bệnh vồng mạc do sỏi thận đường, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non và bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới.

Bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư xương, bệnh di căn xương, u lymphô tế bào lymphô mạn tính, bệnh bạch cầu tiền tế bào lymphô tế bào B, u lymphô tương bào lymphô, u lymphô vùng rìa lách, bệnh u tủy tương bào, u tương bào, u lymphô tế bào B vùng rìa ngoài hạch, u lymphô tế bào B vùng rìa hạch, u lymphô tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u lymphô tế bào B lớn trong mạch, u lymphô tràn dịch nguyên phát, bệnh bạch cầu/u lymphô Burkitt, và bệnh u hạt dạng u lymphô là các ví dụ về bệnh ung thư, u lymphô và bệnh bạch cầu có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư xương và bệnh di căn xương là các ví dụ về bệnh ung thư, u lymphô và bệnh bạch cầu có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh viêm khớp, bệnh xơ cứng rải rác, chứng loãng xương, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh luput, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm xương khớp, bệnh Still, bệnh viêm khớp tuổi thiếu niên, bệnh sỏi thận đường, bệnh nhược cơ năng, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Ord, bệnh Graves, hội chứng Sjogren, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não tủy cấp tính rải rác, bệnh Addison, hội chứng rung giật mắt-giật rung cơ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, hội chứng kháng thể kháng phospho-lipit, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh tiêu chảy mỡ, hội chứng Goodpasture, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh viêm dây thần kinh thị giác, bệnh cứng bì, bệnh xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động

mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn nóng, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, bệnh rụng tóc lông toàn thân, bệnh Behcet, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực thần kinh-cơ, bệnh cứng bì, và chứng đau âm hộ mạn tính, bệnh hen, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm cổ tử cung, bệnh viêm đường mật, bệnh viêm túi mật, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm bàng quang, bệnh viêm tuyến lệ, bệnh viêm da, bệnh viêm da-cơ, bệnh viêm não, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm màng trong tử cung, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh viêm mòm lõi cầu, bệnh viêm mào tinh hoàn, bệnh viêm mạc, bệnh viêm mô xơ, chứng viêm dạ dày, bệnh viêm dạ dày-ruột, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến mồ hôi mung mủ, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm vú, bệnh viêm màng não, bệnh viêm tủy, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm cơ, bệnh viêm thận, bệnh viêm buồng trứng, bệnh viêm tinh hoàn, bệnh viêm xương, bệnh viêm tai, bệnh viêm tụy, bệnh viêm tuyến mang tai, bệnh viêm ngoài màng tim, bệnh viêm màng bụng, bệnh viêm họng, bệnh viêm màng phổi, bệnh viêm tĩnh mạch, bệnh viêm phổi khu trú, bệnh viêm phổi, bệnh viêm niêm mạc trực tràng, bệnh viêm tuyến tiền liệt, bệnh viêm thận-bể thận, bệnh viêm mũi, bệnh viêm vòi tử cung, bệnh viêm xoang, bệnh viêm miệng, bệnh viêm màng hoạt dịch, bệnh viêm gân, bệnh viêm amidan, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, bệnh viêm âm hộ, bệnh mô ghép chống túc chủ, sự cấy ghép, sự truyền, bệnh phản vệ, bệnh dị ứng, chứng tăng nhạy cảm typ I, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, và bệnh viêm da dị ứng là các ví dụ về bệnh miễn dịch có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh viêm khớp, bệnh hen, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm cổ tử cung, bệnh viêm đường mật, bệnh viêm túi mật, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm bàng quang, bệnh viêm tuyến lệ, bệnh viêm da, bệnh viêm da-cơ, bệnh viêm não, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm màng trong tử cung, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non-kết, bệnh viêm mòm lõi cầu, bệnh viêm mào tinh hoàn, bệnh viêm mạc, bệnh viêm mô xơ, chứng viêm dạ dày, bệnh viêm dạ dày-ruột, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến mồ hôi mung mủ, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm vú, bệnh viêm màng não, bệnh viêm tủy, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm cơ, bệnh viêm thận,

bệnh viêm buồng trứng, bệnh viêm tinh hoàn, bệnh viêm xương, bệnh viêm tai, bệnh viêm tụy, bệnh viêm tuyến mang tai, bệnh viêm ngoài màng tim, bệnh viêm màng bụng, bệnh viêm họng, bệnh viêm màng phổi, bệnh viêm tĩnh mạch, bệnh viêm phổi khu trú, bệnh viêm phổi, bệnh viêm niêm mạc trực tràng, bệnh viêm tuyến tiền liệt, bệnh viêm thận-bể thận, bệnh viêm mũi, bệnh viêm vòi tử cung, bệnh viêm xoang, bệnh viêm miệng, bệnh viêm màng hoạt dịch, bệnh viêm gân, bệnh viêm amidan, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, và bệnh viêm âm hộ là các ví dụ về rối loạn do viêm có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh luput và hội chứng Sjögren, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm xương khớp, bệnh Still, bệnh viêm khớp tuổi thiếu niên, bệnh đái tháo đường, bệnh nhược cơ năng, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Ord, bệnh Graves, hội chứng Sjogren, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não tủy cấp tính rải rác, bệnh Addison, hội chứng rung giật mắt-giật rung cơ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, hội chứng kháng thể kháng phospho-lipit, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh tiêu chảy mỡ, hội chứng Goodpasture, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh viêm dây thần kinh thị giác, bệnh cứng bì, bệnh xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn nóng, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, bệnh rụng tóc lông toàn thân, bệnh Behcet, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực thần kinh-cơ, bệnh cứng bì, và chứng đau âm hộ mạn tính là các ví dụ về bệnh tự miễn có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh mô ghép chống túc chủ, sự cấy ghép, sự truyền, bệnh phản vệ, bệnh dị ứng, chứng tăng nhạy cảm typ I, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, và bệnh viêm da dị ứng là các ví dụ về bệnh do dị miễn dịch có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh viêm phổi mô kẽ thông thường (UIP), bệnh phổi mô kẽ, bệnh viêm xơ phế nang vô căn (CFA), bệnh viêm tắc tiểu phế quản, chứng giãn phế quản, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh tuyến bã nhờn (ví dụ, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan ứ mật (ví dụ, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa do rượu gây ra, bệnh tổn thương

đường mật, bệnh xơ hóa đường mật, bệnh ứ mật hoặc bệnh đường mật. Theo một số phương án, bệnh xơ hóa gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ hóa gan đi kèm với chứng nghiện rượu, bệnh nhiễm virus, ví dụ, bệnh viêm gan (ví dụ, bệnh viêm gan C, B hoặc D), bệnh viêm gan tự miễn, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh xơ hóa thể khối tiến triển, bệnh do tiếp xúc với độc tố hoặc chất kích thích (ví dụ, rượu, dược chất trong dược phẩm và các độc tố trong môi trường), bệnh xơ hóa thận (ví dụ, bệnh xơ hóa thận mạn tính), bệnh thận đi kèm với sự tổn thương/xơ hóa (ví dụ, bệnh thận mạn tính đi kèm với bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh thận do đái tháo đường)), bệnh luput, bệnh cứng bì thận, bệnh viêm cầu thận, bệnh xơ cứng cầu thận khu trú từng phần, bệnh xơ hóa thận-bệnh thận IgA đi kèm với bệnh thận mạn tính ở người (CKD), bệnh thận tiến triển mạn tính (CPN), bệnh xơ hóa kẽ ống thận, tắc niệu quản, bệnh ure-huyết mạn tính, bệnh viêm thận kẽ mạn tính, bệnh thận do tiếp xúc với bức xạ, bệnh xơ cứng tiểu cầu thận, bệnh viêm thận-tiểu cầu tiến triển (PGN), sự tổn thương mao mạch do chứng huyết khối/nội mô, bệnh thận liên quan đến virus HIV, hoặc bệnh xơ hóa đi kèm với sự tiếp xúc với độc tố, chất kích thích, chất hóa trị liệu, bệnh xơ hóa đi kèm với bệnh cứng bì; bệnh xơ hóa ruột do sự bức xạ gây ra; bệnh xơ hóa đi kèm với rối loạn do viêm ở ruột trước như chứng viêm dạ dày mạn tính và thực quản Barrett, và/hoặc bệnh xơ hóa đi kèm với rối loạn do viêm ở ruột sau, như bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh Crohn, bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi già, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non và bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới là các ví dụ về bệnh xơ hóa có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh viêm khớp, bệnh xơ cứng rải rác, chứng loãng xương, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn và bệnh luput là các ví dụ về bệnh miễn dịch có thể điều trị bằng cách ức chế BTK. Bệnh khớp là ví dụ về rối loạn do viêm có thể điều trị bằng cách ức chế BTK. Bệnh luput và hội chứng Sjögren là ví dụ về bệnh tự miễn có thể điều trị bằng cách ức chế BTK.

Bệnh bất kỳ trong số các bệnh đã được bộc lộ trên đây là bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế BTK có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, hoặc có thể được điều trị theo phương pháp bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc có thể được điều trị bằng thuốc được sản xuất bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Theo các phương án, hợp chất theo sáng chế có thể dùng để điều trị: bệnh ung thư, u lymphô, bệnh bạch cầu, bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn và rối loạn do viêm. Hợp chất theo sáng chế có thể dùng để điều trị các bệnh cụ thể được chọn từ: bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư xương, bệnh di căn xương, bệnh viêm khớp, bệnh xơ cứng rải rác, chứng loãng xương, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, hội chứng Sjögren và bệnh luput. Các hợp chất này có thể cũng được sử dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến sự ghép thận.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể dùng để điều trị các bệnh cụ thể được chọn từ: bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh luput và bệnh khớp.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được điều biến bởi tyrosin kinaza Bruton, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Phương pháp điều trị có thể là phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị bằng cách ức chế tyrosin kinaza Bruton.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh được chọn từ: bệnh ung thư, u lymphô, bệnh bạch cầu, bệnh miễn dịch, bệnh tự miễn và rối loạn do viêm, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cụ thể được chọn từ: bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư xương, bệnh di căn xương, bệnh viêm khớp, bệnh xơ cứng rải rác, chứng loãng xương, hội chứng ruột

kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, hội chứng Sjögren và bệnh luput, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức bất kỳ được bộc lộ ở đây. Phương pháp này cũng có thể điều trị các rối loạn liên quan đến sự ghép thận.

Theo một phương án, phương pháp nêu trên có thể dùng để điều trị bệnh cụ thể được chọn từ: bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom, bệnh đa u tủy, bệnh khớp và bệnh luput.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm, trong đó được phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế và các tá được được dụng.

Theo một phương án, được phẩm có thể là sản phẩm kết hợp chứa chất có hoạt tính được lý bổ sung. Chất có hoạt tính được lý bổ sung có thể là chất kháng u được mô tả dưới đây

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần dưới đây là định nghĩa của các thuật ngữ được sử dụng trong đơn sáng chế này. Thuật ngữ bất kỳ không được định nghĩa ở đây có nghĩa thông thường như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu thuật ngữ này.

Thuật ngữ “halo” dùng để chỉ một trong số các halogen thuộc nhóm 17 của bảng tuần hoàn. Cụ thể, thuật ngữ này dùng để chỉ flo, clo, brom và iot. Tốt hơn, nếu thuật ngữ này dùng để chỉ flo hoặc clo.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, các thuật ngữ “C₁₋₈ alkyl” hoặc “C₁₋₆ alkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl và *n*-hexyl. Các nhóm alkylen cũng có thể có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh và có thể có hai vị trí gắn kết với phần còn lại của phân tử. Hơn nữa, nhóm alkylen có thể tương ứng với, ví dụ, một trong số các nhóm alkyl được liệt kê trong đoạn này. Các nhóm alkyl và alkylen có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm thế có thể sử dụng

là nhóm được mô tả dưới đây. Các nhóm thế của nhóm alkyl có thể là halogen, ví dụ, flo, clo, brom và iot, OH, =O, hoặc C₁₋₆ alkoxy.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl được liên kết với phân tử qua nguyên tử oxy. Nhóm này bao gồm các gốc trong đó phần alkyl có thể có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₆ alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl được liên kết với phân tử qua nguyên tử oxy chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl và *n*-hexyl. Do đó, nhóm alkoxy có thể là nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, *n*-pentoxy và *n*-hexoxy. Phần alkyl của nhóm alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm thế có thể sử dụng là nhóm được mô tả dưới đây. Nhóm thế của nhóm alkyl có thể là halogen, ví dụ, flo, clo, brom và iot, OH, C₁₋₆ alkoxy.

Thuật ngữ “ete alkyl” dùng để chỉ mạch alkyl có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh bị gián đoạn bởi một nguyên tử oxy để tạo ra ete. Ví dụ, các thuật ngữ “C₂₋₆ ete alkyl” hoặc “C₂₋₄ ete alkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon hoặc 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon với một nguyên tử oxy trong mạch, ví dụ, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂CH₃ hoặc -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen với mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ, ví dụ, flo, clo, brom và iot. Nguyên tử halogen có thể có mặt ở vị trí bất kỳ trên mạch hydrocacbon. Ví dụ, “C₁₋₆ haloalkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, clometyl, flometyl, triflometyl, cloetyl, ví dụ, 1-clometyl và 2-cloetyl, tricloetyl, ví dụ, 1,2,2-tricloetyl, 2,2,2-tricloetyl, floetyl, ví dụ, 1-flometyl và 2-floetyl, trifloetyl, ví dụ, 1,2,2-trifloetyl và 2,2,2-trifloetyl, clopropyl, triclopropyl, flopropyl, triflopropyl.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, thuật ngữ “C₂₋₆ alkenyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. (Các) liên kết đôi có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân *E* hoặc *Z*. Liên kết đôi có thể ở vị trí bất kỳ của mạch hydrocacbon. Ví dụ, “C₂₋₆ alkenyl” có thể là etenyl, propenyl, butenyl, butadienyl, pentenyl, pentadienyl,

hexenyl và hexadienyl.

Thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết ba. Ví dụ, thuật ngữ “C₂₋₆ alkynyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết ba có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Liên kết ba có thể ở vị trí bất kỳ của mạch hydrocacbon. Ví dụ, “C₂₋₆ alkynyl” có thể là etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl và hexynyl.

Thuật ngữ “heteroalkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S nằm giữa nguyên tử cacbon bất kỳ trong mạch hoặc ở đầu mạch này. Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₆ heteroalkyl” dùng để chỉ mạch hydrocacbon có dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S nằm giữa nguyên tử cacbon bất kỳ trong mạch hoặc ở đầu mạch này. Ví dụ, mạch hydrocacbon có thể chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại. Nhóm C₁₋₆ heteroalkyl có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ, nhóm “C₁₋₆ heteroalkyl” có thể là C₁₋₆ *N*-alkyl, C₁₋₆ *N,N*-alkyl, hoặc C₁₋₆ *O*-alkyl.

Thuật ngữ “vòng cacbon” dùng để chỉ hệ vòng chứa nguyên tử cacbon no hoặc không no. Thuật ngữ hệ “vòng cacbon” có thể là hệ vòng đơn hoặc hệ đa vòng ngưng tụ, ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng. Gốc của “vòng cacbon” có thể chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, ví dụ, từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong hệ vòng đơn và từ 7 đến 14 nguyên tử cacbon trong hệ đa vòng. “Vòng cacbon” bao gồm các gốc xycloalkyl, gốc xycloalkenyl, hệ vòng aryl và hệ vòng ngưng tụ bao gồm cả phần thơm.

Thuật ngữ “dị vòng” dùng để chỉ hệ vòng no hoặc không no chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S. Hệ “dị vòng” có thể chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại, ví dụ, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại. Hệ “dị vòng” có thể là hệ vòng đơn hoặc hệ đa vòng ngưng tụ, ví dụ, hai vòng hoặc ba vòng. Gốc “dị vòng” có thể chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, ví dụ, từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong hệ vòng đơn và từ 7 đến 14 nguyên tử cacbon trong hệ đa vòng. Nhóm “dị vòng” bao gồm các gốc heteroxycloalkyl, gốc heteroxycloalkenyl và gốc dị thơm. Ví dụ, nhóm dị vòng có thể là: oxiran, aziridin, azetidin, oxetan, tetrahydrofuran, pyrrolidin, imidazolidin, succinimit, pyrazolidin, oxazolidin, isoxazolidin, thiazolidin,

isothiazolidin, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, và tetrahydropyran.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon no. Nhóm “xycloalkyl” có thể được ký hiệu là “C₃₋₁₀ xycloalkyl” chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Hệ vòng có thể là vòng đơn hoặc hệ vòng có hai vòng hoặc hệ vòng có ba vòng. Ví dụ, thuật ngữ “xycloalkyl” có thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon không no và không là hệ vòng thơm. Nhóm “xycloalkenyl” có thể được ký hiệu là “C₃₋₁₀ xycloalkenyl”. Nhóm “C₃₋₁₀ xycloalkenyl” là hệ vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Vòng này có thể chứa nhiều hơn một liên kết đôi với điều kiện là hệ vòng này không là hệ vòng thơm. Hệ vòng có thể là vòng đơn hoặc hệ vòng có hai vòng hoặc hệ vòng có ba vòng. Ví dụ, nhóm “xycloalkenyl” có thể là xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptenyl, xycloheptadienyl, xyclooctenyl và xycloatadienyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon no có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S. Nhóm “heteroxycloalkyl” có thể được ký hiệu là “C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl”. Nhóm “C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl” là hệ vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử này là nguyên tử khác loại. Ví dụ, có thể có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại. Nhóm “heteroxycloalkyl” cũng có thể được thể hiện là “heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh”, nhóm này cũng là hệ vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử này là nguyên tử khác loại. Hệ vòng có thể là vòng đơn hoặc hệ vòng có hai vòng hoặc hệ vòng có ba vòng. Khi hệ vòng là hệ có hai vòng, một trong số các vòng này có thể là vòng thơm, ví dụ, như trong nhóm indan. Nhóm “heteroxycloalkyl” có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử khác loại. Nhóm “heteroxycloalkyl” có thể có một hoặc nhiều, ví dụ, một hoặc hai, liên kết với phần còn lại của phân tử: các liên kết này có thể là qua nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử trong vòng. Ví dụ, nhóm “heteroxycloalkyl” có thể là oxiran, aziridin, azetidin, oxetan, tetrahydrofuran, pyrrolidin, imidazolidin, succinimit, pyrazolidin, oxazolidin, isoxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, tetrahydropyran, và indan.

Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon không no, hệ này không là hệ vòng thơm, có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S. Nhóm “heteroxycloalkenyl” có thể được ký hiệu là “C₃₋₁₀ heteroxycloalkenyl”. Nhóm “C₃₋₁₀ heteroxycloalkenyl” là hệ vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử khác loại. Ví dụ, có thể có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, tùy ý, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại. Nhóm “heteroxycloalkenyl” cũng có thể được thể hiện là “heteroxycloalkenyl có từ 3 đến 10 cạnh”, nhóm này cũng là hệ vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử là nguyên tử khác loại. Hệ vòng có thể là vòng đơn hoặc hệ vòng có hai vòng hoặc hệ vòng có ba vòng. Khi hệ vòng là hệ có hai vòng, một trong số các vòng có thể là vòng thơm, ví dụ, như trong nhóm indolin và dihydrobenzofuran. Nhóm “heteroxycloalkenyl” có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử khác loại. Nhóm “heteroxycloalkenyl” có thể có một hoặc nhiều, ví dụ một hoặc hai, liên kết với phần còn lại của phân tử: các liên kết này có thể là qua nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử trong vòng. Ví dụ, nhóm “C₃₋₈ heteroxycloalkenyl” có thể là tetrahydropyridin, dihydropyran, dihydrofuran, pyrrolin, dihydrobenzofuran, dihydrobenzothiophen và indolin.

Thuật ngữ “thơm” khi được sử dụng với nhóm thế có nghĩa chung là đơn vòng hoặc hệ đa vòng có $4n + 2$ electron trong hệ π liên hợp trong vòng hoặc hệ vòng này mà trong đó tất cả các nguyên tử tạo thành hệ π liên hợp đều nằm trong cùng một mặt phẳng.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon thơm. Hệ vòng này có $4n + 2$ electron trong hệ π liên hợp trong vòng mà trong đó tất cả các nguyên tử tạo thành hệ π liên hợp đều nằm trong cùng một mặt phẳng. Hệ vòng này có thể là đơn vòng hoặc hệ vòng có hai vòng hoặc hệ vòng có ba vòng. Ví dụ, nhóm “aryl” có thể là phenyl và naphthyl. Chính hệ aryl có thể được thế bằng các nhóm khác.

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng đơn hoặc trong hệ vòng ngưng tụ, được chọn từ O, N và S. Vòng hoặc hệ vòng này có $4n + 2$ electron trong hệ π liên hợp mà trong đó tất cả các nguyên tử tạo thành hệ π liên hợp này đều nằm trong cùng một mặt phẳng. Hệ vòng này có thể là vòng đơn hoặc hệ vòng có hai vòng hoặc hệ vòng có ba vòng. Ví dụ, nhóm “heteroaryl” có thể là imidazol, thien, furan, thianthren, pyrol, benzimidazol,

pyrazol, pyrazin, pyridin, pyrimidin và indol.

Thuật ngữ “alkaryl” dùng để chỉ nhóm aryl, như được xác định trên đây, được liên kết với nhóm C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl này tạo ra sự liên kết với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “alkheteroaryl” dùng để chỉ nhóm heteroaryl, như được xác định trên đây, được liên kết với nhóm C_{1-4} alkyl, trong đó nhóm alkyl này tạo ra sự liên kết với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “halogen” ở đây bao gồm việc đề cập đến F, Cl, Br và I. Halogen có thể là Cl. Halogen có thể là F.

Sự ngắt mạch liên kết trong ký hiệu “” thể hiện rằng liên kết này được nối với nguyên tử khác không được thể hiện trong cấu trúc. Sự ngắt mạch liên kết bên trong cấu trúc vòng và không ngắt mạch ở nguyên tử của cấu trúc vòng thể hiện rằng liên kết này có thể được nối với nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử trong cấu trúc vòng theo hóa trị cho phép.

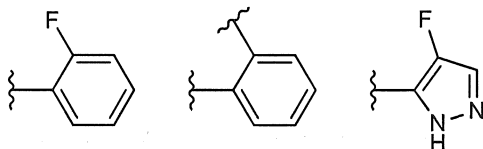
Khi một gốc được thế, gốc này có thể được thế ở vị trí bất kỳ trên gốc có thể về mặt hóa học và phù hợp với yêu cầu về hóa trị của nguyên tử. Gốc này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, ví dụ 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế; tùy ý có 1 hoặc 2 nhóm thế trên một nhóm. Khi có hai hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau. (Các) nhóm thế có thể được chọn từ: OH, NHR^9 , amidino, guanidino, hydroxyguanidino, formamidino, isothioureido, ureido, mercapto, $C(O)H$, axyl, axyloxy, carboxy, sulfo, sulfamoyl, carbamoyl, xyano, azo, nitro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl hoặc alkaryl. Khi nhóm cần được thế là nhóm alkyl, nhóm thế có thể là =O. Khi gốc được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm thế và hai nhóm thế này là nhóm liền kề, các nhóm thế liền kề có thể tạo thành vòng C_{4-8} cùng với các nguyên tử của gốc mà trên đó nhóm thế được thế, trong đó vòng C_{4-8} là vòng hydrocacbon no hoặc không no có 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử cacbon hoặc vòng hydrocacbon no hoặc không no có 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại.

Nếu có thể thế về mặt hóa học, nhóm thế vòng có thể được thế trên nhóm để tạo thành vòng spiro.

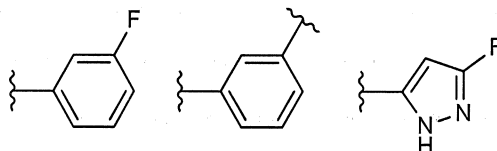
Các nhóm thế chỉ có mặt ở các vị trí mà chúng có thể thế về mặt hóa học, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định (bằng thực nghiệm hoặc

bằng lý thuyết) mà không cần cố gắng quá mức xem sự thay thế có thể thực hiện về mặt hóa học hay không.

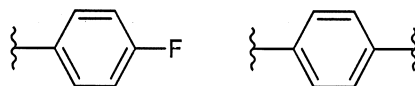
Sự thay thế ở vị trí ortho, meta và para là các thuật ngữ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Để tránh hiểu nhầm, sự thay thế ở vị trí “ortho” là kiểu thay thế trong đó các nguyên tử cacbon liền kề có nhóm thế, bất kể là một nhóm, ví dụ, nhóm flo trong ví dụ dưới đây, hoặc các vị trí khác của phân tử, như được thể hiện bằng đuôi liên kết trong ký hiệu “ $\sim$ ”.



Sự thay thế ở vị trí “meta” là kiểu thay thế trong đó hai nhóm thế ở trên các nguyên tử cacbon được tách khỏi nhau, nghĩa là có một nguyên tử cacbon ở giữa các nguyên tử cacbon được thế. Nói theo cách khác, có một nhóm thế trên nguyên tử thứ hai ngăn cách với nguyên tử có nhóm thế khác. Ví dụ, các nhóm dưới đây là nhóm được thế ở vị trí meta.



Sự thay thế ở vị trí “para” là kiểu thay thế trong đó hai nhóm thế ở trên các nguyên tử cacbon được tách khỏi nhau, nghĩa là có hai nguyên tử cacbon ở giữa các nguyên tử cacbon được thế. Nói theo cách khác, có một nhóm thế trên nguyên tử thứ ba ngăn cách với nguyên tử có nhóm thế khác. Ví dụ, các nhóm dưới đây là nhóm được thế ở vị trí para.



Thuật ngữ “axyl” có nghĩa là gốc hữu cơ có nguồn gốc từ, ví dụ, axit hữu cơ bằng cách loại bỏ nhóm hydroxyl, ví dụ, gốc có công thức $R-C(O)-$, trong đó R có thể được chọn từ H, nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, phenyl, benzyl hoặc phenetyl, ví dụ, R là H hoặc C_{1-3} alkyl. Theo một phương án, axyl là alkyl-cacbonyl. Ví dụ về các nhóm axyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, formyl, axetyl, propionyl và butyryl. Nhóm axyl cụ thể là axetyl.

Theo các phương án trong đó có một chất đồng phân đối ảnh trong số các hợp

chất theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể có độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh bằng ít nhất khoảng 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (enantiomeric excess: ee), ít nhất khoảng 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), ít nhất khoảng 98% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), ít nhất khoảng 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), hoặc 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee). Theo các phương án trong đó có hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể là hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp khác bất kỳ của các chất đồng phân đối ảnh, ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể có độ tinh khiết của chất đồng phân đối ảnh bằng ít nhất khoảng 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), ít nhất khoảng 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), ít nhất khoảng 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), ít nhất khoảng 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), ít nhất khoảng 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee), hoặc ít nhất khoảng 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee).

Trong toàn bản mô tả này, phần mô tả hợp chất còn bao gồm các muối được dụng, các solvat và chất đồng phân lập thể của chúng. Khi một hợp chất có tâm lập thể, cả chất đồng phân lập thể (*R*) và (*S*) đều được dự định thuộc phạm vi của sáng chế, hỗn hợp cân bằng của các chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp raxemic được hoàn thành bởi đơn sáng chế này. Khi hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm lập thể, sự kết hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể (*R*) và (*S*) được dự định thuộc phạm vi của sáng chế. Sự kết hợp của các chất đồng phân lập thể (*R*) và (*S*) có thể tạo thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang đơn. Các hợp chất theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn hoặc có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, ví dụ, hỗn hợp raxemic và hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh khác, và hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. Khi hỗn hợp này là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể là lượng dư bất kỳ trong khoảng lượng dư đã được bộc lộ trên đây. Khi hợp chất là chất đồng phân lập thể đơn, các hợp chất có thể vẫn chứa các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh khác dưới dạng tạp chất. Do đó, chất đồng phân lập thể đơn không nhất thiết phải có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (e.e.) hoặc lượng dư chất đồng phân không đối quang (diastereomeric excess: d.e.) bằng 100% nhưng có thể có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (e.e.) hoặc lượng dư chất đồng phân không đối quang (d.e.) bằng khoảng ít nhất 85%.

Sáng chế dự định bao gồm cả các muối được dụng của các hợp chất có công thức (I). Các muối này bao gồm các muối cộng axit và muối bazơ của các hợp chất này. Các muối này có thể là muối cộng axit và muối bazơ của hợp chất. Ngoài ra, sáng chế dự tính bao gồm cả các solvat của hợp chất. Các dạng này có thể là dạng hydrat hóa hoặc dạng solvat hóa khác của hợp chất.

Các muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ các axit để tạo thành các muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 1,5-naphtalendisulfonat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, sacarar, stearat, succinat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Các muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ để tạo ra các 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. Các dạng nửa muối của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, các muối hemisulfat và hemicanxi. Để tham khảo về các muối thích hợp, xem tài liệu "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, và Use" của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Các muối được dụng của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng một hoặc nhiều phương pháp trong số ba phương pháp sau:

- (i) cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn;
- (ii) loại bỏ nhóm bảo vệ không bền với axit hoặc bazơ ra khỏi tiền chất thích hợp của hợp chất có công thức (I) hoặc mở vòng của tiền chất dạng vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc
- (iii) chuyển hóa một muối của hợp chất có công thức (I) thành hợp chất khác bằng cách cho phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp.

Cả ba phản ứng này thường được tiến hành trong dung dịch. Muối tạo thành có thể kết tủa và được thu hồi bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối tạo thành có thể thay đổi từ dạng được ion

hóa hoàn toàn thành dạng gần như không được ion hóa.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở cả dạng không được solvat hóa và dạng được solvat hóa. Thuật ngữ 'solvat hóa' được sử dụng ở đây để mô tả phức hợp phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và lượng theo hệ số tỷ lệ lượng của một hoặc nhiều phân tử dung môi được dùng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat hóa' được sử dụng khi dung môi này là nước.

Phạm vi của sáng chế bao gồm các phức chất như clathrat, phức chất thành phần lồng nhau được chất-chất chủ trong đó, trái ngược với các solvat nêu trên, được chất và chất chủ có mặt với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lệ lượng. Phạm vi của sáng chế còn bao gồm các phức chất của được chất chứa hai hoặc nhiều thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ, các thành phần này có thể có mặt với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lệ lượng. Các phức chất tạo thành có thể được ion hóa, được ion hóa một phần, hoặc không được ion hóa. Để tham khảo về các phức chất này, xem tài liệu: J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 của Haleblan (tháng 8 năm 1975).

Tất cả các phần dưới đây đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ bao gồm cả sự đề cập đến các muối, solvat và phức chất của chúng và các solvat và phức chất của các muối của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức như được xác định ở đây, bao gồm tất cả các dạng đa hình và các ngoại dạng tinh thể của nó, các tiền được chất và chất đồng phân của nó (bao gồm cả các chất đồng phân dị cấu quang học, chất đồng phân dị hình và chất đồng phân tautome) như được xác định dưới đây và các hợp chất được đánh dấu đồng vị của sáng chế.

Trước khi tinh chế, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, tùy thuộc vào phương pháp tổng hợp được sử dụng. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, sáng chế bao gồm cả các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt cũng như hỗn hợp của chúng.

Đối với một số bước của quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), có thể cần phải bảo vệ chức năng về khả năng phản ứng tiềm năng là các chức năng không muốn phản ứng, và cần phải tách các nhóm bảo vệ này sau đó. Trong trường hợp này, gốc bảo vệ tương hợp được bất kỳ có thể được sử dụng. Cụ thể, các phương pháp để bảo vệ và khử bảo vệ như các phương pháp được mô tả trong tài liệu của T.W.

GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley- Interscience Publication, 1981) hoặc tài liệu của P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994), có thể được sử dụng. Tất cả các phản ứng trong số các phản ứng trên đây và bước điều chế các chất ban đầu mới được sử dụng trong phương pháp trước đó là các chất phản ứng và điều kiện phản ứng thông thường và thích hợp cho tính năng và việc điều chế chúng cũng như các phương pháp để tách các sản phẩm mong muốn sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ dựa vào các tài liệu đã biết và các ví dụ và phương pháp điều chế trong đó.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng như các hợp chất trung gian để điều chế của chúng có thể được tinh chế theo các phương pháp đã được biết rõ, ví dụ như phương pháp kết tinh hoặc sắc ký.

Phương pháp điều trị hoặc hợp chất dùng để điều trị bệnh ung thư, u lymphô, bệnh bạch cầu hoặc bệnh miễn dịch như được xác định trên đây có thể được sử dụng dưới dạng liệu pháp duy nhất hoặc dưới dạng liệu pháp kết hợp với chất có hoạt tính bổ sung.

Phương pháp điều trị hoặc hợp chất dùng để điều trị bệnh ung thư, u lymphô hoặc bệnh bạch cầu có thể liên quan đến, ngoài hợp chất theo sáng chế, phương pháp phẫu thuật hoặc liệu pháp xạ trị hoặc liệu pháp hóa trị thông thường. Liệu pháp hóa trị này có thể bao gồm một hoặc nhiều loại chất kháng u sau đây:

(i) dược chất chống tăng sinh/chống ung thư và hỗn hợp của chúng, như các chất alkyl hoá (ví dụ, cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, hoi cay nitơ, bendamustin, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide và nitrosourea); các chất chống chuyển hóa (ví dụ, gemcitabine và antifolat như các hợp chất flopyrimidin, ví dụ, 5-flouraxil và tegafur, raltitrexed, methotrexate, pemetrexed, cytosine arabinoside, và hydroxyurea); các chất kháng sinh (ví dụ, anthracyclin như adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin và mithramycin); các chất chống phân bào (ví dụ, vinca alkaloid như vincristine, vinblastine, vindesine và vinorelbine và taxoid như taxol và taxotere và chất ức chế polokinaza); chất ức chế proteasom, ví dụ, carfilzomib và bortezomib; liệu pháp interferon; và chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, epipodophylotoxin như etoposide và teniposide, amsacrine, topotecan, mitoxantrone và camptothecin);

(ii) các chất kìm hãm tế bào như các chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen,

fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene và iodoxifene), các chất kháng androgen (ví dụ, bicalutamide, flutamide, nilutamide và cyproterone axetat), chất đối kháng LHRH hoặc chất chủ vận LHRH (ví dụ, goserelin, leuprorelin và buserelin), progestogen (ví dụ, megestrol axetat), chất ức chế aromatasza (ví dụ như anastrozole, letrozole, vorazol và exemestane) và chất ức chế enzym 5α -reductaza như finasteride;

(iii) các chất chống xâm lấn, ví dụ, dasatinib và bosutinib (SKI-606), và chất ức chế metalloproteinaza, chất ức chế chức năng của thụ thể hoạt hóa urokinaza plasminogen hoặc các kháng thể với Heparanaza;

(iv) chất ức chế chức năng của yếu tố sinh trưởng: ví dụ, các chất ức chế này bao gồm các kháng thể của yếu tố sinh trưởng và các kháng thể của thụ thể yếu tố sinh trưởng, ví dụ, kháng thể trastuzumab kháng erbB2 [Herceptin™], kháng thể panitumumab kháng EGFR, kháng thể cetuximab kháng erbB1, chất ức chế tyrosin kinaza, ví dụ, các chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng biểu bì (ví dụ, các chất ức chế tyrosin kinaza của họ EGFR như gefitinib, erlotinib và 6-acrylamido-*N*-(3-clo-4-flophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amin (CI 1033), chất ức chế erbB2 tyrosin kinaza như lapatinib); chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng tế bào gan; chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng insulin; các chất điều biến của chất điều hòa protein của sự chết tế bào theo chương trình (ví dụ, chất ức chế Bcl-2); chất ức chế họ yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu như imatinib và/hoặc nilotinib (AMN107); chất ức chế serin/threonin kinaza (ví dụ, các chất ức chế sự truyền tín hiệu Ras/Raf như chất ức chế farnesyl transferaza, ví dụ, sorafenib, tipifarnib và lonafarnib), chất ức chế sự truyền tín hiệu của tế bào qua MEK và/hoặc AKT kinaza, chất ức chế c-kit, chất ức chế abl kinaza, chất ức chế PI3 kinaza, chất ức chế Plt3 kinaza, chất ức chế CSF-1R kinaza, thụ thể IGF, chất ức chế kinaza; chất ức chế aurora kinaza và chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin như chất ức chế CDK2 và/hoặc CDK4;

(v) các chất chống tạo mạch như các chất có tác dụng ức chế sự tác động của yếu tố sinh trưởng nội mô mạch, [ví dụ, kháng thể bevacizumab (Avastin™) của yếu tố sinh trưởng tế bào nội mô chống tạo mạch; thalidomide; lenalidomide; và ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza của thụ thể VEGF như vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib và pazopanib;

(vi) phương pháp liệu pháp gen, ví dụ, bao gồm các phương pháp thay thế các gen bất thường như gen p53 bất thường hoặc gen BRCA1 hoặc BRCA2 bất thường;

(vii) phương pháp liệu pháp miễn dịch, bao gồm, ví dụ, liệu pháp kháng thể như alemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) và ofatumumab; interferon như interferon α ; intolokin như IL-2 (aldesleukin); các chất ức chế intolokin, ví dụ, chất ức chế IRAK4; các vaccin dùng cho bệnh ung thư bao gồm các vaccin dùng để phòng bệnh và điều trị như các vaccin HPV, ví dụ, Gardasil, Cervarix, Oncophage và Sipuleucel-T (Provenge); và các chất điều biến thụ thể giống toll, ví dụ, các chất chủ vận TLR-7 hoặc TLR-9; và

(viii) các chất gây độc tế bào, ví dụ, fludaribine (fludara), cladribine, pentostatin (Nipent™);

(ix) các chất steroid như corticosteroid, bao gồm cả glucocorticoid và mineralocorticoid, ví dụ, aclometasone, aclometasone dipropionat, aldosterone, amcinonide, beclomethasone, beclomethasone dipropionat, betamethasone, betamethasone dipropionat, betamethasone natri phosphat, betamethasone valerat, budesonide, clobetasone, clobetasone butyrat, clobetasol propionat, cloprednol, cortisone, cortisone axetat, cortivazol, deoxycortone, desonide, desoximetasone, dexamethasone, dexamethasone natri phosphat, dexamethasone isonicotinat, difluorocortolone, fluclorolone, flumethasone, flunisolide, fluocinolone, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocortin butyl, fluorocortisone, fluorocortolone, fluocortolone caproat, fluocortolone pivalat, fluorometholone, fluprednidene, fluprednidene axetat, flurandrenolone, fluticasone, fluticasone propionat, halcinonide, hydrocortisone, hydrocortisone axetat, hydrocortisone butyrat, hydrocortisone aceponat, hydrocortisone buteprat, hydrocortisone valerat, icomethasone, icomethasone enbutat, meprednisone, methylprednisolone, mometasone paramethasone, mometasone furoate monohydrat, prednicarbate, prednisolone, prednisone, tixocortol, tixocortol pivalat, triamcinolone, triamcinolone acetonide, rượu triamcinolon và các dẫn xuất được dùng tương ứng của chúng. Hỗn hợp của các chất steroid có thể được sử dụng, ví dụ, hỗn hợp của hai hoặc nhiều steroid được nêu trong đoạn này;

(x) các liệu pháp điều trị hướng đích, ví dụ, chất ức chế PI3Kd, ví dụ, idelalisib và perifosine.

Phương pháp điều trị hoặc hợp chất dùng để điều trị các bệnh miễn dịch có thể bao gồm, ngoài hợp chất theo sáng chế, các chất có hoạt tính bổ sung. Các chất có hoạt

tính bổ sung này có thể là một hoặc nhiều chất có hoạt tính được sử dụng để điều trị bệnh được điều trị bằng hợp chất có công thức (I) và chất có hoạt tính bổ sung. Các chất có hoạt tính bổ sung có thể bao gồm một hoặc nhiều chất có hoạt tính sau:

(i) các chất steroid như corticosteroid, bao gồm cả glucocorticoid và mineralocorticoid, ví dụ, aclometasone, aclometasone dipropionat, aldosterone, amcinonide, beclomethasone, beclomethasone dipropionat, betamethasone, betamethasone dipropionat, betamethasone natri phosphat, betamethasone valerat, budesonide, clobetasone, clobetasone butyrat, clobetasol propionat, cloprednol, cortisone, cortisone axetat, cortivazol, deoxycortone, desonide, desoximetasone, dexamethasone, dexamethasone natri phosphat, dexamethasone isonicotinat, difluorocortolone, flucolorolone, flumethasone, flunisolide, fluocinolone, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocortin butyl, fluorocortisone, fluorocortolone, fluocortolone caproat, fluocortolone pivalat, fluorometholone, fluprednidene, fluprednidene axetat, flurandrenolone, fluticasone, fluticasone propionat, halcinonide, hydrocortisone, hydrocortisone axetat, hydrocortisone butyrat, hydrocortisone aceponat, hydrocortisone butepurat, hydrocortisone valerat, icomethasone, icomethasone enbutat, meprednisone, methylprednisolone, mometasone paramethasone, mometasone furoate monohydrat, prednicarbate, prednisolone, prednisone, tixocortol, tixocortol pivalat, triamcinolone, triamcinolone acetonide, rượu triamcinolon và các dẫn xuất được dụng tương ứng của chúng. Hỗn hợp của các chất steroid có thể được sử dụng, ví dụ, hỗn hợp của hai hoặc nhiều steroid được nêu trong đoạn này;

(ii) các chất ức chế TNF, ví dụ, etanercept; các kháng thể đơn dòng (ví dụ, infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi)); các protein dung hợp (ví dụ, etanercept (Enbrel)); và các chất chủ vận 5-HT_{2A} (ví dụ, 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine, TCB-2, diethylamit axit lysergic (LSD), dimethylazetidit axit lysergic);

(iii) các dược chất kháng viêm, ví dụ, các dược chất kháng viêm không phải steroid;

(iv) các chất ức chế dihydrofolat reductaza/antifolat, ví dụ, methotrexate, trimethoprim, brodimoprim, tetroxoprim, iclaprim, pemetrexed, ralitrexed và pralatrexate; và

(v) các chất ức chế miễn dịch, ví dụ, cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, chất ức chế angiotensin II (ví dụ, Valsartan, Telmisartan, Losartan, Irbesartan, Azilsartan, Olmesartan, Candesartan, Eprosartan) và chất ức chế ACE, ví dụ, chất chứa sulfhydryl (ví dụ, Captopril, Zofenopril), chất chứa dicarboxylat (ví dụ, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazepril, Imidapril, Zofenopril, Trandolapril), chất chứa phosphat (ví dụ, Fosinopril), casokinin, lactokinin và lactotripeptit.

Phương pháp điều trị kết hợp có thể đạt được bằng cách sử dụng liều của các thành phần điều trị riêng biệt theo cách đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ. Các sản phẩm kết hợp này sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong khoảng liều hữu hiệu điều trị được mô tả trên đây và chất có hoạt tính được lý khác trong khoảng liều dùng đã được chấp thuận của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó như được xác định trên đây và chất có hoạt tính bổ sung. Chất có hoạt tính bổ sung này có thể là chất kháng u như được xác định trên đây để điều trị kết hợp bệnh được điều biến bởi BTK.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh được điều biến bởi BTK bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó theo cách đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ với chất kháng u bổ sung, như được xác định trên đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để sử dụng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ với chất kháng u bổ sung như được xác định trên đây, để điều trị bệnh được điều biến bởi BTK.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với chất kháng u như được mô tả trên đây. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ với chất kháng u bổ sung. Việc sử dụng này có thể là trong một sản phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (I) và chất kháng u.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra sản phẩm kết hợp, trong đó phương pháp này bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (I) theo cách đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ với chất kháng u, như được xác định trên đây. Phương pháp này có thể bao gồm bước kết hợp hợp chất có công thức (I) và chất kháng u ở dạng liều dùng đơn. Theo phương án khác, phương pháp này có thể bao

gồm bước tạo ra chất kháng u dưới dạng các liều dùng riêng biệt.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra sản phẩm kết hợp, trong đó phương pháp này bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (I) theo cách đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ với chất kháng u, như được xác định trên đây. Phương pháp này có thể bao gồm bước kết hợp hợp chất có công thức (I) và chất kháng u ở dạng liều dùng đơn. Theo phương án khác, phương pháp này có thể bao gồm bước tạo ra chất kháng u dưới dạng các liều dùng riêng biệt.

Bệnh được điều biến bởi BTK đã mô tả trên đây có thể là bệnh ung thư, bệnh bạch cầu hoặc bệnh ung thư. Cụ thể hơn, bệnh được điều biến bởi BTK có thể được chọn từ: bệnh ác tính tế bào B, u lymphô tế bào B, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu dạng tế bào lymphô mạn tính, u lymphô không Hodgkin, ví dụ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa-tế bào B hoạt hóa (ABC-DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô dạng nang, bệnh bạch cầu tế bào tua, u lymphô không Hodgkin tế bào B, bệnh macroglobulin-huyết Waldenstrom và bệnh đa u tủy.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đơn tinh thể hoặc trong hỗn hợp của các dạng tinh thể hoặc chúng có thể ở dạng vô định hình. Do vậy, các hợp chất theo sáng chế được dự định để sử dụng trong dược phẩm có thể được sử dụng dưới dạng tinh thể hoặc sản phẩm vô định hình. Chúng có thể thu được, ví dụ, dưới dạng chất rắn, bột, hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, sấy khô ở nhiệt độ thấp, hoặc sấy phun, hoặc làm khô bằng bay hơi. Phương pháp làm khô bằng lò vi sóng hoặc tần số vô tuyến có thể được sử dụng cho mục đích này.

Đối với các hợp chất theo sáng chế nêu trên, tất nhiên là liều dùng được sử dụng sẽ thay đổi theo hợp chất được sử dụng, chế độ sử dụng, việc điều trị mong muốn và rối loạn được chỉ định. Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng, liều dùng hằng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,01 microgam/kg thể trọng ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 miligam/kg thể trọng (mg/kg).

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng một mình nhưng sẽ thường được sử dụng ở dạng dược phẩm trong đó các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất phụ trợ, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng. Các phương pháp thông thường để chọn và bào chế dược phẩm thích hợp được mô tả trong tài liệu, ví dụ, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Tuỳ thuộc vào cách sử dụng của các hợp chất theo sáng chế, tốt hơn nếu được phẩm được sử dụng chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 99% khối lượng, tốt hơn nữa nếu chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 80% khối lượng, vẫn tốt hơn nữa nếu chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,10 đến 70% khối lượng, và đặc biệt tốt hơn nếu chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,10 đến 50% khối lượng, toàn bộ phần trăm khối lượng được tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Các dược phẩm có thể được sử dụng khu trú (ví dụ, cho da) ở dạng, ví dụ, kem, gel, nước xức, dung dịch, hỗn dịch, hoặc qua đường toàn thân, ví dụ, bằng cách sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén, viên nang, xi-rô, bột hoặc hạt; hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hóa ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô khuẩn dùng để tiêm (bao gồm sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc tiêm truyền); sử dụng qua đường trực tràng ở dạng các thuốc đạn; hoặc bằng cách hít ở dạng khí dung.

Để sử dụng qua đường miệng, các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với chất phụ trợ hoặc chất mang, ví dụ, lactoza, sacaroza, sorbitol, manitol; tinh bột, ví dụ, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô hoặc amylopectin; dẫn xuất xenluloza; chất kết dính, ví dụ, gelatin hoặc polyvinylpyrrolidon; và/hoặc chất làm trơn, ví dụ, magie stearat, canxi stearat, polyetylen glycol, sáp, parafin, và chất tương tự, và sau đó được ép thành viên nén. Nếu cần có viên nén được bao, lớp nhân, được bào chế như đã mô tả trên đây, có thể được bao bằng dung dịch đường đặc, dung dịch này có thể chứa, ví dụ, gôm arabic, gelatin, bột talc và titan dioxit. Theo phương án khác, viên nén có thể được bao bằng polyme thích hợp được hòa tan trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi.

Để bào chế viên nang gelatin mềm, các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với, ví dụ, dầu thực vật hoặc polyetylen glycol. Viên nang gelatin cứng có thể chứa các hạt hợp chất bằng cách sử dụng các tá dược dùng cho viên nén nêu trên. Ngoài ra, sản phẩm dạng lỏng hoặc nửa rắn của hợp chất theo sáng chế có thể được nạp vào viên nang gelatin cứng. Sản phẩm dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng có thể là dạng xi-rô hoặc hỗn dịch, ví dụ, dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế, lượng còn lại là đường và hỗn hợp của etanol, nước, glyxerol và propylen glycol. Tùy ý, sản phẩm dạng lỏng này có thể chứa chất tạo màu, chất tạo hương, chất làm ngọt (như sacarin), chất bảo quản và/hoặc carboxymetylxenluloza làm chất làm đặc hoặc các tá dược khác

mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch (ngoài đường tiêu hóa), các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch dạng dầu hoặc dung dịch nước vô khuẩn.

Tất nhiên là lượng liều dùng cho mục đích điều trị của hợp chất theo sáng chế sẽ thay đổi theo tính chất và mức độ nặng của bệnh, độ tuổi và giới tính của động vật hoặc bệnh nhân và đường sử dụng, theo nguyên tắc y học đã được biết rõ.

Mức độ dùng liều, tần suất liều dùng, và khoảng thời gian điều trị của hợp chất theo sáng chế được dự kiến khác nhau, tùy thuộc vào dạng sản phẩm và chỉ định lâm sàng, độ tuổi, và tình trạng y tế của sự xuất hiện đồng thời hai hoặc nhiều bệnh cùng một lúc. Khoảng thời gian điều trị tiêu chuẩn bằng hợp chất theo sáng chế được dự định thay đổi trong khoảng từ một đến bảy ngày đối với phần lớn các chỉ định lâm sàng. Có thể cần kéo dài khoảng thời gian điều trị nhiều hơn bảy ngày trong các trường hợp nhiễm khuẩn tái phát hoặc nhiễm khuẩn liên quan đến các mô hoặc nguyên liệu cấy mà ở đó có sự cung cấp máu kém bao gồm xương/khớp, đường hô hấp, màng trong tim, và các mô răng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ sau đây có nghĩa là: “Boc” dùng để chỉ *tert*-butoxycarbonyl; “DCM” dùng để chỉ diclometan; “DIPEA” dùng để chỉ *N,N*-diisopropyletylamin; “EtOAc” dùng để chỉ etyl axetat; “LCMS” dùng để chỉ phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối lượng; “MIM” dùng để chỉ khối lượng của đồng vị đơn; “min” dùng để chỉ phút; “DMF” dùng để chỉ *N,N*-dimetylformamit; “Pet. Ete” dùng để chỉ ete dầu mỏ; “TLC” dùng để chỉ phương pháp sắc ký lớp mỏng; “Rf” dùng để chỉ hệ số duy trì; “RT” dùng để chỉ nhiệt độ trong phòng; “SCX” dùng để chỉ sự trao đổi cation mạnh; “TEA” dùng để chỉ trietylamin; “TFA” dùng để chỉ axit trifloaxetic; “THF” dùng để chỉ tetrahydrofuran; và “TBME” dùng để chỉ *tert*-butyl metyl ete.

Các dung môi, chất phản ứng và chất ban đầu được mua từ các nhà cung cấp trên thị trường và được sử dụng ngay, trừ khi được mô tả theo cách khác. Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

Việc kiểm tra độ tinh khiết và độ đồng nhất của hợp chất được thực hiện bằng

phương pháp LCMS UV sử dụng thiết bị Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081). Chiều dài bước sóng của thiết bị phát hiện dãy diot bằng 254nm và phương pháp MS ở chế độ điện tử electron dương và âm (m/z : 150-800). 2 μ l phần phân ước được phun lên cột bảo vệ (các bộ lọc 0,2 μ m $\times$ 2mm) và cột UPLC (C18, 50 $\times$ 2,1mm, < 2 μ m) theo trình tự được duy trì ở nhiệt độ 40°C. Các mẫu được rửa giải với tốc độ dòng bằng 0,6ml/phút với hệ pha động gồm A (axit formic 0,1% (theo thể tích) trong nước) và B (axit formic 0,1% (theo thể tích) trong axetonitril) theo gradien được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Thời gian lưu RT được thống kê theo phút.

Bảng 1

Có tính axit mạch dài		
Thời gian (phút)	% A	% B
0	95	5
1,1	95	5
6,1	5	95
7	5	95
7,5	95	5
8	95	5
Có tính axit mạch ngắn		
Thời gian (phút)	% A	% B
0	95	5
0,3	95	5
2	5	95
2,6	95	5
3	95	5

Việc kiểm tra độ đồng nhất của hợp chất cũng được thực hiện bằng phương pháp LCMS UV bằng cách sử dụng thiết bị Waters Alliance 2695 micromass ZQ (K98SM4 512M-LAA434). Bước sóng của thiết bị phát hiện dãy diot bằng 254nm và phương pháp MS theo chế độ phun điện tử dương và âm (m/z : 150-650). 10 μ l phần phân ước được phun lên cột HPLC (C18, 75 $\times$ 4,6mm, 2,5 μ m) ở nhiệt độ trong phòng, nhiệt độ này được kiểm soát ở 19°C. Các mẫu được rửa giải với tốc độ dòng bằng 0,9ml/phút với hệ pha động gồm A (axit formic 0,1% (theo thể tích) trong hỗn hợp nước: axetonitril với tỷ lệ 95:5 (theo thể tích)) và B (axit formic 0,1% (theo thể tích)

trong hỗn hợp axetonitril: nước với tỷ lệ 95:5 (theo thể tích)) theo gradien được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây. Thời gian lưu RT được tính theo phút.

Bảng 2

Phương pháp 1		
Thời gian (phút)	% A	% B
0	100	0
5,5	0	100
6,0	5	100
6,5	100	0
7	100	0

Việc kiểm tra độ đồng nhất của hợp chất cũng được thực hiện bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu đến hạn (Supercritical Fluid Chromatography: SFC) phân tích bằng cách sử dụng thiết bị SFC phân tích Agilent 1260 (SFC-A). 10µl phân phân ước được phun lên cột HPLC (C18, 75 × 4,6mm, 2,5µm) ở nhiệt độ trong phòng, nhiệt độ này được kiểm soát ở 19°C. Các mẫu được rửa giải với tốc độ dòng bằng 3ml/phút với hệ pha động bao gồm A là CO₂ và B là metanol (DEA 0,05%, theo thể tích) rửa giải bằng gradien của pha B từ 5% đến 40% trong 3,6 phút.

Phương pháp NMR cũng được sử dụng để xác định tính chất của các hợp chất cuối. Phổ NMR thu được trên thiết bị Bruker AVIII 400 Nanobay với đầu dò BBFO 5mm. Tùy ý, các giá trị R_f của hợp chất trên các đĩa sắc ký lớp mỏng (TLC) trên silic oxit được xác định.

Việc tinh chế hợp chất được thực hiện bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silic oxit hoặc bằng phương pháp LCMS điều chế. Việc tinh chế bằng LCMS được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện khối lượng Waters 3100 ở chế độ phun điện tử dương và âm (m/z : 150-800) cùng với thiết bị phát hiện Waters 2489 UV/Vis. Các mẫu được rửa giải với tốc độ dòng bằng 20ml/phút trên cột XBridge™ C18 prep 5µM OBD 19 × 100mm với hệ pha động bao gồm A (axit formic 0,1% (theo thể tích) trong nước) và B (axit formic 0,1% (theo thể tích) trong axetonitril) theo gradien được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Thời gian (phút)	% A	% B
0	90	10
1,5	90	10
11,7	5	95
13,7	5	95
14	90	90
15	90	90

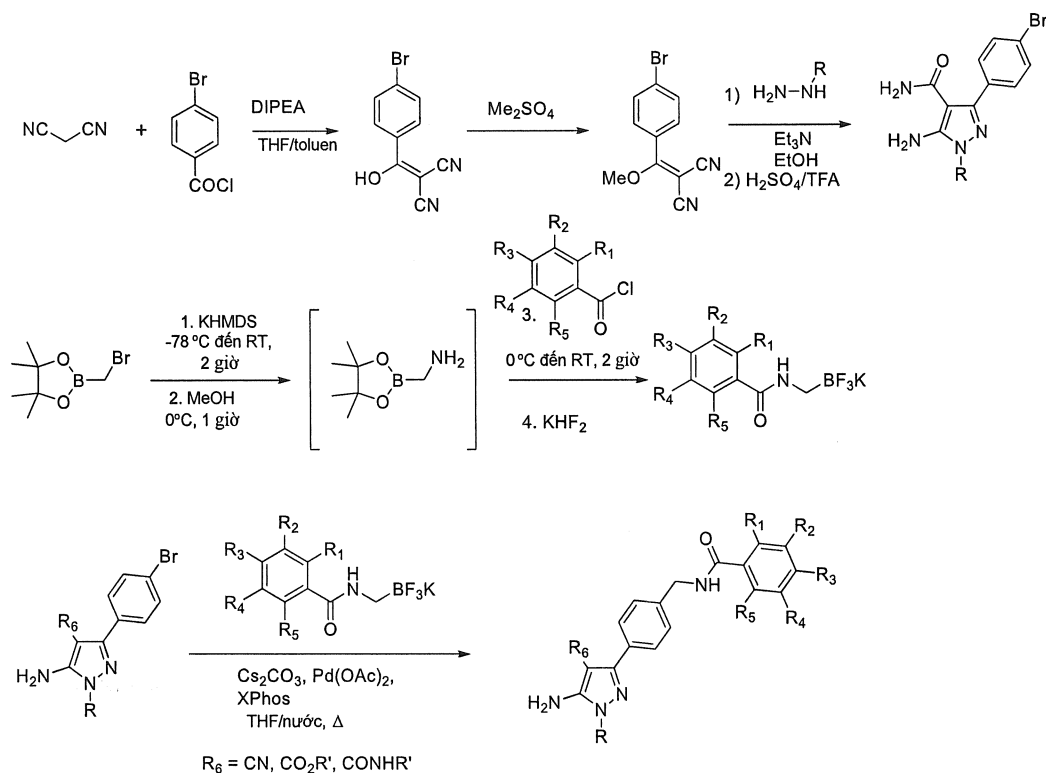
Việc tinh chế hợp chất cũng được thực hiện bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu đến hạn (SFC) điều chế. Việc tinh chế bằng phương pháp SFC được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị SFC điều chế Waters 80Q (SFC-B). Các mẫu được rửa giải với tốc độ dòng bằng 50 g/phút trên cột ChiralPak OJ-H, 250×30mm I.D. với cỡ hạt 5µm có hệ pha động bao gồm A là CO₂ và B là metanol (NH₃H₂O 0,1%) trong điều kiện rửa giải bằng dung môi có thành phần không đổi (pha B 25%).

Các tên hóa học trong tài liệu này được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình mol2nam - phần mềm chuyển đổi cấu trúc thành tên của công ty OpenEye Scientific Software. Các chất ban đầu được mua từ các nguồn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các phương pháp trong tài liệu chuyên ngành.

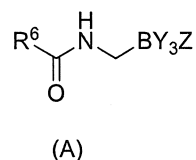
Các sơ đồ chung

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các sơ đồ chung được thể hiện dưới đây, Sơ đồ chung 1 hoặc Sơ đồ chung 2.

Sơ đồ chung 1



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



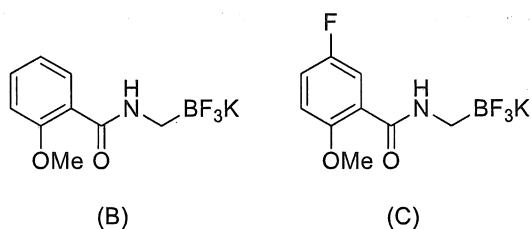
trong đó R^6 là nhóm như được định nghĩa ở trong bản mô tả này, tùy ý trong đó R^6 là phenyl được thế hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó khi được thế, R^6 chứa từ 1 đến 5 nhóm thế với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: halo, $-\text{OR}^I$, $-\text{NR}^I\text{R}^J$, $-\text{CN}$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-\text{OR}^I$;

Y là nhóm halo, ví dụ, flo; và

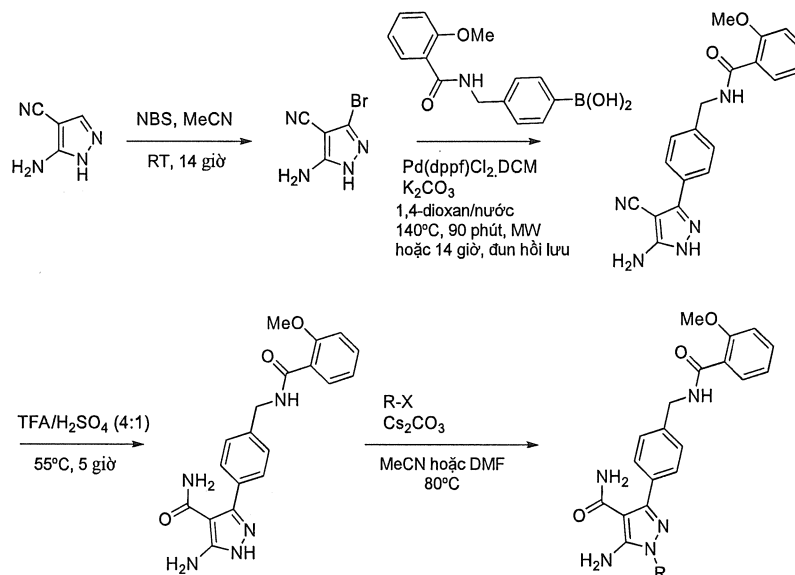
Z là ion kim loại, ví dụ, kim loại nhóm 1 như kali hoặc natri.

Theo khía cạnh nêu trên của sáng chế, tốt hơn nếu R^6 được thế bằng nhóm methoxy và từ 0 đến 4 nhóm thế bổ sung với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: halo, $-\text{OR}^I$, $-\text{NR}^I\text{R}^J$, $-\text{CN}$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-\text{OR}^I$.

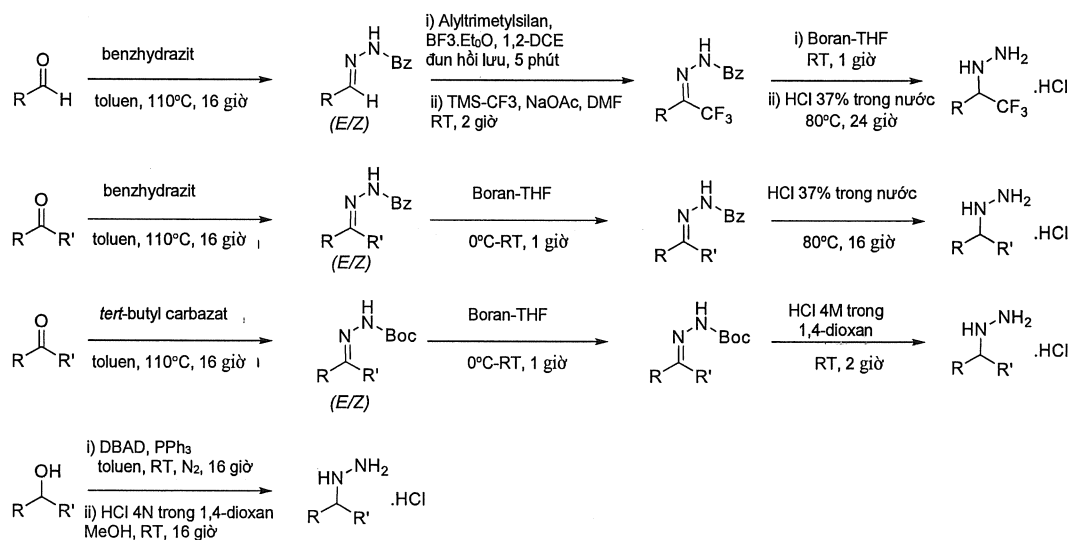
Theo một phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (A) là hợp chất có công thức (B) hoặc (C):



Sơ đồ chung 2



Sơ đồ chung 3



Các phương pháp chung

Phương pháp chung A

Huyền phù chứa hydroclorua của axit 4-(aminometyl)phenyl]boronic (1,1

đương lượng) và axit benzoic tương ứng (1,0 đương lượng) trong THF khan (0,49M), trong môi trường nitơ được cho thêm lần lượt *N,N*-diisopropyletylamin (5,0 đương lượng) và dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc) (1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 70°C trong 14 giờ kèm theo khuấy. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và DCM, sau đó được phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM (×2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được axit boronic mong muốn. Không cần tinh chế thêm và sản phẩm này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Phương pháp chung B

Huyền phù chứa hydroclorua của axit 4-(aminometyl)phenyl]boronic (1,0 đương lượng) và DIPEA (3,0 đương lượng) trong THF khan (0,2M) trong môi trường nitơ được cho thêm dung dịch chứa dẫn xuất benzoyl clorua tương ứng (1,1 đương lượng) trong THF khan (0,2M). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước và sau đó được chiết vào etyl axetat (×3). Các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc, sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được dẫn xuất axit boronic mong muốn. Không cần tinh chế thêm và sản phẩm này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Phương pháp chung C

Hỗn hợp chứa halogenua (1,0 đương lượng), axit boronic hoặc este pinacol (1,5 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan và nước (3:1, 0,1M) được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua đó trong 25 phút. Phức chất 1,1'-*bis*(diphenylphosphin)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (0,05 đương lượng) được cho thêm vào và hỗn hợp này được loại khí lại bằng cách sục khí nitơ qua đó trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®. Bánh lọc được rửa bằng DCM. Cho thêm nước vào phần nước lọc và các lớp được phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM (×2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu sẫm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Phương pháp chung D

Hỗn hợp chứa halogenua (1,0 đương lượng), axit boronic hoặc este pinacol (1,5 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan và nước (3:1, 0,1M) được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua đó trong 15 phút. Phức chất 1,1'-*bis*(diphenylphosphin)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (0,05 đương lượng) được cho thêm vào và hỗn hợp này được loại khí lại bằng cách sục khí nitơ qua đó trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120 đến 140°C trong thời gian từ 60 đến 90 phút. Hỗn hợp phản ứng hoặc được tinh chế bằng cột SCX SPE và được sử dụng ngay hoặc được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sau, trừ khi được nêu rõ là sử dụng ở dạng thô. Hỗn hợp này được lọc qua tấm Celite®. Bánh lọc được rửa bằng DCM. Cho thêm nước vào phần nước lọc và các lớp được phân bổ. Lớp nước được chiết bằng DCM (×2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu sẫm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất mong muốn.

Phương pháp chung E

Dung dịch chứa keton (1,0 đương lượng) trong MeOH (0,2M) được cho thêm hydrazin tương ứng (1,05 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dẫn xuất Boc-hydrazon dạng thô.

Phương pháp chung F

Dung dịch metanol chứa dẫn xuất Boc-hydrazon (1,00 đương lượng) được xử lý bằng 10% paladi trên cacbon (0,02 đương lượng), axit axetic (0,01 đương lượng) và được thổi khí H₂. Dung dịch này được khuấy trong môi trường H₂ (1 atm (101,3 kPa)) qua đêm trước khi được lọc qua Celite®. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hydrazin được bảo vệ bằng nhóm Boc tương ứng.

Phương pháp chung G

Dung dịch chứa hydrazin được bảo vệ bằng nhóm Boc (1,0 đương lượng) trong MeOH (0,5M) được cho thêm HCl 4N trong 1,4-dioxan (8,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Ete dietyl được cho thêm vào và chất kết tủa tạo thành được thu hồi bằng cách lọc để thu được hợp chất trung gian hydrazin mong muốn. Theo phương án khác, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được sử dụng ngay.

Phương pháp chung H

Dung dịch chứa 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,0 đương lượng) và TEA (3,0 đương lượng) trong EtOH (0,6M) được cho thêm dẫn xuất hydrazin tương ứng (1,2 đương lượng) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian từ 2 đến 14 giờ ở nhiệt độ 100°C. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước và etyl axetat được cho thêm vào phần cặn, lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Phương pháp chung I

Dung dịch khuấy chứa rượu (1,0 đương lượng) trong DCM (0,9M), được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, được cho thêm triethylamin (1,1 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 10 phút trước khi cho thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, tôi bằng nước, và chiết bằng DCM (×2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mesyl hóa mong muốn.

Phương pháp chung J

Cho axit clohydric (1M, 3,0 đương lượng) vào huyền phù chứa dẫn xuất 1,3-dioxolan (1,0 đương lượng) trong THF (1M), hỗn hợp này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp được bazơ hóa cẩn thận bằng dung dịch natri cacbonat bão hoà và lớp nước được chiết bằng DCM (× 3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất cacbonyl dạng thô.

Phương pháp chung K

Hỗn hợp chứa dẫn xuất halogenua (1,0 đương lượng), muối Molander (1,0 đương lượng), xesi cacbonat (3,0 đương lượng) và XPhos (0,1 đương lượng) trong THF và nước (10:1, 0,06M) được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua đó trong 15 phút. Sau đó, paladi axetat (0,05 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp này được loại khí lại bằng cách sục khí nitơ qua đó trong 5 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 85°C trong 16 giờ, lọc qua Celite®. Bánh lọc được rửa bằng DCM. Cho thêm

nước vào phần nước lọc và các lớp được phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 2$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất mong muốn.

Phương pháp chung L

Cho hydrido(axit dimethylphosphinous kP) [hydro *bis*(dimethylphosphinito-kP)]platin (II) (0,07g, 0,163mmol) vào dung dịch chứa dẫn xuất nitril (1,0 đương lượng) trong EtOH/nước (2:1, 0,8M). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm, sau đó cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, phần cặn được phân bố giữa DCM và nước. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất amit dạng thô mong muốn.

Phương pháp chung M

Dung dịch chứa axit sulfuric (10 đương lượng) và axit trifloaxetic (40 đương lượng) được cho vào dẫn xuất nitril (1 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C trong 5 giờ. Khi đã nguội, hỗn hợp này được rót vào hỗn hợp nước- nước đá, trung hòa cẩn thận bằng natri bicacbonat và sau đó chiết bằng EtOAc ($\times 3$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được hợp chất amit mong muốn.

Phương pháp chung N

Xesi cacbonat (1,5 đương lượng) được cho vào hỗn hợp chứa 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (1 đương lượng) và dẫn xuất halogenua (1,2 đương lượng) trong DMF (0,1M). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel hoặc bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng để thu được sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung O

Dung dịch chứa hydrazon (1 đương lượng) trong THF (0,5M) trong môi trường nitơ được cho thêm dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (BH_3 -THF, 1,0M trong THF, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm trở lại đến RT,

khuấy trong 14 giờ, và sau đó được tôi bằng metanol (1ml) và nước. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Hydroclorua trong dioxan (4M, 10 đương lượng) được cho thêm vào phần cặn và hỗn hợp này được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan bằng etanol (0,2M). Hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,5-1,0 đương lượng) và TEA (5 đương lượng) được cho thêm vào và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước và DCM được cho thêm vào phần cặn và các lớp được phân bổ. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 2$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel thu được sản phẩm mong muốn.

Phương pháp chung P

Cho thêm nhỏ giọt phức chất boran THF 1M (5,0 đương lượng) trong môi trường nitơ vào dung dịch khuấy chứa dẫn xuất nitril (1,0 đương lượng) trong THF khan (0,10M). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ trước khi được làm nguội đến RT. Metanol được cho thêm nhỏ giọt cẩn thận vào cho đến khi sự giải phóng chất khí ngừng lại. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong metanol và được xử lý bằng dung dịch HCl đậm đặc. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt hồi lưu trong 10 phút và sau đó được làm nguội đến RT. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được xử lý cẩn thận bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước với lượng dư. Huyền phù tạo thành được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được amin tương ứng.

Phương pháp chung Q

Dung dịch chứa axit (1,1 đương lượng) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (1,1 đương lượng) và *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimide hydroclorua (1,1 đương lượng) trong DMF (0,5M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được xử lý bằng amin tương ứng (1,0 đương lượng), tiếp đó xử lý bằng triethylamin (5,0 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, được rót vào nước muối và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 0,2 M và nước muối. Tiếp đó, lớp hữu cơ được làm khô,

lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được amit dạng thô mong muốn.

Phương pháp chung R

Dung dịch đã loại khí bằng nitơ chứa kali axetat (3,0 đương lượng), *bis*(pinacolato)dibor (1,5 đương lượng) và dẫn xuất halogenua (1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,12M) được cho thêm phức chất 1,1'-*bis*(diphenylphosphin)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (0,05 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 5 phút nữa và tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Khi đã nguội, hỗn hợp được lọc qua Celite®. Cho thêm nước vào phần nước lọc và hỗn hợp được phân bố. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được sử dụng ngay ở dạng thô hoặc được tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel để thu được este pinacol mong muốn.

Phương pháp chung S

Dung dịch chứa benzhydrazit (1 đương lượng) trong toluen (0,5M) được cho thêm keton (1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong khoảng thời gian từ 10 đến 18 giờ, sau đó được làm nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và sau đó được lọc. Chất rắn được rửa bằng nước và được làm khô thêm để thu được hợp chất hydrazone dạng thô mong muốn.

Phương pháp chung T

Dung dịch chứa hydrazone (1 đương lượng) trong THF (0,2-0,4M), được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, được cho thêm boran - THF (1M, 2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian từ 3 đến 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C, được tôi bằng MeOH và để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được nghiền thành bột với dung môi thích hợp (ete dầu mỏ, Et₂O hoặc EtOAc) để thu được hợp chất hydrazin mong muốn hoặc được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel.

Phương pháp chung U

Dung dịch chứa benzohydrazit (1 đương lượng) trong MeOH (0,7M) được cho

thêm hydroclorua 37% trong nước (16 đương lượng). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. EtOAc được cho thêm vào và chất kết tủa được lọc và được rửa hai lần bằng EtOAc để thu được muối hydrazin dạng thô.

Phương pháp chung W

Dung dịch chứa malononitril (1 đương lượng) trong toluen (0,5M) và THF (0,5M) được cho thêm benzoyl clorua tương ứng (1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C và sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (2 đương lượng) được cho thêm nhỏ giọt trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn -10°C. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được phân bố. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M, sau đó rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn.

Phương pháp chung X

Dung dịch chứa dinitril (1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,5M) được cho thêm natri cacbonat (2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó dimetyl sulfat (1,25 đương lượng) được cho thêm nhỏ giọt. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 14 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Cho thêm nước vào phần cặn thô và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất mong muốn.

Phương pháp chung Y

Cho alyltrimetylsilan (1,5 đương lượng) và bo triflorua dietyl eterat (1,5 đương lượng) vào dung dịch khuấy chứa alken (1,0 đương lượng) trong DCE (0,5M). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt hồi lưu trong 5 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được hòa tan bằng DMF (0,5M). Tiếp đó, cho thêm lần lượt trimetyl(triflometyl)silan (2,0 đương lượng) và natri axetat (4,0 đương lượng) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được tôi bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hoà và pha loãng bằng nước. Sau đó, dung dịch nước được chiết bằng ete dietyl (×2), làm khô bằng tấm xốp kỵ nước, và cô dưới áp suất giảm để thu

được dẫn xuất mong muốn.

Axit [4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]boronic

Theo phương pháp chung A, từ axit 2-metoxycarbonyl (13,32ml, 89,45mmol) và hydrochlorua của axit [4-(aminomethyl)phenyl]boronic (15,24g, 81,32mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20,70g, 72,61mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,31 phút, m/z 286,1 [M+H]⁺

N-[[4-(5-amino-4-cyano-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamide

Theo phương pháp chung C, từ hỗn hợp chứa 5-amino-3-bromo-1H-pyrazol-4-carbonitril (6,04g, 32,32mmol) và axit [4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]boronic (12,90g, 45,25mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất N-[[4-(5-amino-4-cyano-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamide (6,45g, 18,57mmol, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 348,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-4-carboxamide

Dung dịch đã loại khí chứa N-[[4-(5-amino-4-cyano-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamide (6,25g, 17,99mmol) được cho thêm dung dịch chứa axit sulfuric (9,59ml, 179,92mmol) và axit trifluoroacetic (55,3ml, 719,68mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp nước-nước đá, trung hòa cẩn thận bằng natri bicacbonat và sau đó chiết bằng EtOAc (x3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM để thu được hợp chất 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamide (5,00g, 13,68mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt và hợp chất 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-4-carboxamide (0,37g, 0,80mmol, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,26 phút, m/z 366,2 [M+H]⁺

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 462,1 [M+H]⁺

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,31 phút, m/z 462,2 [M+H]⁺

Kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]boronate

Cho thêm nhỏ giọt kali bis(trimethylsilyl)amit trong toluen (0,5M, 23,8ml, 11,9mmol) vào dung dịch chứa 2-(bromomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (2,5g, 11,3mmol) trong THF khô (25ml) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy trong 25 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp này được để ấm đến RT và metanol khan (1,3ml, 32,1mmol) được thêm vào. 2-Metoxycarbonyl chloride (3,4ml, 22,6mmol) được cho thêm từ từ sau 1 giờ và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Huyền phù tạo thành được lọc và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn thu được được pha loãng trong metanol (25ml), tiếp đó cho thêm dung dịch kali hydrofluorua bão hòa trong nước (3,5g, 45,3mmol). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được rửa bằng axeton nóng ($\times 4$). Các pha axeton được lọc và phần nước lọc cô dưới áp suất giảm cho đến khi phần lớn lượng axeton bay hơi. Sau đó, cho thêm Et₂O, sản phẩm được kết tủa và thu hồi, thu được hợp chất kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]boronate (1,50g, 5,53mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,03 phút, m/z 232,1 [M-K]⁺

2-[(4-Bromophenyl)-hydroxy-methyl]propandinitril

Dung dịch chứa 4-bromobenzoyl chloride (7,00g, 31,9mmol) và malononitril (2,32g, 35,1mmol) trong toluen (40ml) và THF (8,6ml), được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C trong môi trường nitơ, được cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa *N,N*-diisopropyletylamin (11,11ml, 63,8mmol) trong toluen (30ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong bằng -10°C. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Axit clohydric (1M) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được phân bố với EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl (1M), nước muối, làm khô bằng natri sulfate, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-hydroxy-methyl]propandinitril (7,72g, 31,0mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,58 (dt, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 2H), 7,52 (dt, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 2H).

2-[(4-Bromophenyl)-hydroxy-methyl]propandinitril

Bình phản ứng có dung tích 2 lít được lắp nhiệt kế và trong môi trường nitơ

được cho thêm 4-bromobenzoyl clorua (200g, 911mmol), toluen (1000ml) và THF (200ml) và malononitril (63ml, 1003mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C và sau đó *N,N*-diisopropyletylamin (318ml, 1823mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng để duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn -10°C (bằng chất lưu làm lạnh ở nhiệt độ -20°C) trong 45 phút. Sau khi cho thêm xong, vỏ bình phản ứng được điều chỉnh đến nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, sau đó điều chỉnh đến nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách có dung tích 7 lít và bình phản ứng được rửa sạch lần lượt bằng dung dịch HCl 1M (1,5 lít) và EtOAc (1,5 lít) mỗi khi được chuyển vào phễu tách. Các lớp được phân bố và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M (250ml), sau đó rửa bằng nước muối (250ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm thành huyền phù đặc. Sau đó huyền phù này được tạo huyền phù đặc với ete dầu mỏ (500ml) và được lọc. Chất rắn được rửa bằng ete dầu mỏ lạnh (100ml) để thu được sản phẩm 2-[(4-bromophenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril dạng thô (232g) sau khi làm khô trong không khí. Chất này được tạo huyền phù đặc với lượng tối thiểu của EtOAc lạnh và được lọc, rửa bằng lượng EtOAc tối thiểu và ete dietyl để thu được hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (210g, 843mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

2-[(4-Bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Dung dịch chứa 2-[(4-bromophenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (7,00g, 28,11mmol) trong THF (17ml) được cho thêm nhỏ giọt vào huyền phù chứa natri hydrua (1,24g, 30,92mmol) trong THF (20ml), được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C , dimetyl sulfat (7,98ml, 84,32mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM 20-80% trong heptan thu được hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (3,58g, 13,61mmol, hiệu suất 48%) dưới dạng tinh thể chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, m/z 263,4 $[\text{M}]^+$

2-[(4-Bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Dung dịch chứa 2-[(4-bromophenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (210g, 843mmol) trong 1,4-dioxan (1500ml) được cho thêm natri cacbonat (179g, 1686mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó dimetyl sulfat (100ml, 1054mmol) được cho thêm nhỏ giọt trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ, được làm nguội và phân bố giữa nước (1,5 lít) và DCM (1,5 lít). Tiếp đó, lớp nước được chiết bằng DCM (1 lít) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (500ml) và nước muối (500ml), làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu cam. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM 50-100% trong ete dầu mỏ, sau đó bằng EtOAc 25% trong DCM để thu được chất rắn màu cam nhạt, chất này được tạo huyền phù đặc với ete dầu mỏ (500ml) và được lọc để thu được hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (153g, 582mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

5-Flo-2-metoxyl-benzoyl clorua

Oxalyl clorua (124ml, 1469mmol) được cho thêm vào huyền phù khuấy chứa axit 5-flo- 2-metoxylbenzoic (125g, 735mmol) và DMF (2,7g, 37mmol) trong DCM (1750ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5-flo-2-metoxyl-benzoyl clorua dạng thô (138g, 732mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được kết tinh nhanh.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, m/z: 1,46 phút [M+H]⁺ (sản phẩm cộng este metyl)

Kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxyl-benzoyl)amino]metyl]boranuide

Kali *bis*(trimetylsilyl)amit 0,7M trong toluen (174ml, 770mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-(bromometyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (170g, 770mmol) trong THF khô (1200ml) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy trong 25 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Metanol khan (99g, 3078mmol) được cho thêm vào ở nhiệt độ trong phòng và chất kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm trong khi duy trì bề nước ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp này được làm bay hơi đồng thời với THF (2 × 250ml). Phần cặn được hòa tan

bằng THF khan (750ml) và sau đó 5-flu-2-metoxi-benzoyl clorua (138g, 731 mol) trong THF (250ml) được cho thêm từ từ vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, và tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được hòa tan bằng MeOH được làm lạnh bằng nước đá (1000ml), sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C trước khi cho thêm dung dịch kali hydro florua bão hòa (264g, 3386mmol trong nước (600ml)). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 15 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cất đồng sôi hai lần bằng toluen (3×500ml) để loại bỏ nước. Sau đó, phần cặn được rửa bằng TBME lạnh và lọc. Chất rắn màu trắng được rửa bằng axeton lạnh (750ml), sau đó rửa bằng MeOH 25% nóng trong axeton (3 × 2000ml). Các phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Khi phần lớn dung môi được loại bỏ, TBME (500ml) được cho thêm vào và chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng TBME lạnh để thu được hợp chất kali triflo-[[[(5-flu-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (198g, 411mmol, hiệu suất 53%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ: 7,80-7,71 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 9,8, 3,4Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,2, 4,4Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H).

4-Bromo-2,6-diflo-benzoyl clorua

Huyền phù chứa axit 4-bromo-2,6-diflobenzoic (2g, 8,44mmol) trong DCM (30ml) được cho thêm oxalyl clorua (0,80ml, 9,28mmol) và DMF (0,1ml, 1,30mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Cho thêm tiếp oxalyl clorua (0,79ml, 9,28mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4-bromo-2,6-diflo-benzoyl clorua (1,58g, 6,19mmol, hiệu suất 73%).

UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, *m/z* 250,9 [M]⁺ (sản phẩm cộng este metyl)

2-[(4-Bromo-2,6-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung W, từ hợp chất malononitril (450mg, 6,80mmol) và 4-bromo-2,6-diflo-benzoyl clorua (1,58g, 6,19mmol) thu được hợp chất 2-[(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (2g, 7,05mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng dầu đặc màu vàng.

UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,13 phút, *m/z* 286,7 [M+2]⁺

2-[(4-Bromo-2,6-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung X, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (2,01g, 7,05mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM 20-80% trong heptan, thu được hợp chất 2-[(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,48g, 4,95mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 300,9 $[M+2]^+$

2-[(4-Clo-3,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung W, từ hợp chất 4-clo-3,5-diflobenzoyl clorua (2,00g, 9,48mmol) thu được hợp chất 2-[(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (2,48g, 10,31mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng dầu đặc màu nâu.

UPLC-MS: (ES^- , có tính axit mạch ngắn): 1,34 phút, m/z 238,8 $[M-H]^-$

2-[(4-Clo-3,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung X, từ hợp chất 2-[(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (2,48g, 10,31mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM 20-80% trong heptan, thu được hợp chất 2-[(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,68g, 6,60mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 254,9 $[M+H]^+$

2-[(4-Clo-2,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung W, từ hợp chất 4-clo-2,5-diflobenzoyl clorua (2,00g, 9,48mmol), thu được hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (2,66g, 11,06mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu be.

UPLC-MS: (ES^- , có tính axit mạch ngắn): 1,11 phút, m/z 238,8 $[M-H]^-$

2-[(4-Clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung X, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (2,66g, 11,06mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM 20-80% trong heptan, thu được hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,64g, 6,44mmol, hiệu suất 58%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 254,9 $[M+H]^+$

4-Clo-2,3-diflo-benzoyl clorua

Huyền phù chứa axit 4-bromo-2,6-diflobenzoic (2,00g, 8,44mmol) trong DCM (30ml) được cho thêm oxalyl clorua (0,80ml, 9,28mmol) và DMF (0,1ml, 1,30mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được làm lạnh lại đến nhiệt độ 0°C. Cho thêm tiếp oxalyl clorua (0,80ml, 9,28mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4-clo-2,3-diflo-benzoyl clorua (2,19g, 10,38mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết).

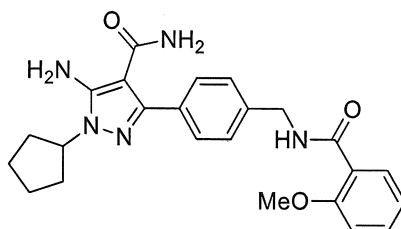
UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 206,8 [M]⁺ (sản phẩm cộng este metyl)

2-[(4-Clo-2,3-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung W, từ hợp chất malononitril (750mg, 11,42mmol) và 4-clo-2,3-diflo-benzoyl clorua (2,19g, 10,38mmol), thu được hợp chất 2-[(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril dạng thô (2,61g, 10,85mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu nâu. Theo phương pháp chung X, thu được hợp chất 2-[(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,6g, 6,40mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM 20-80% trong heptan,

UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 254,9 [M+H]⁺

Ví dụ 1: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, cho hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) phản ứng với xyclopentylhydrazin hydroclorua (0,91mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,83mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,17 phút, m/z 333,2 [M+2]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-

benzamid

Theo phương pháp chung K, cho hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xylopentyl-pyrazol-4-carbonitril (0,45mmol) phản ứng với kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,45mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,36mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,87 phút, m/z 416,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-xylopentyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,36mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 434,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,59 phút, m/z 434,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,5, 1,0Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,60 (quint, *J* = 7,3Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H).

Hợp chất của Ví dụ 1 cũng có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-xylopentyl-pyrazol-4-carbonitril

Dung dịch chứa 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (72,2mmol), xylopentylhydrazin dihydroclorua (72,2mmol) và trimetylamin (288,9mmol) trong EtOH (400ml) được đun hồi lưu trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt hồi lưu trong 1,5 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Tiến hành Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51,9mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

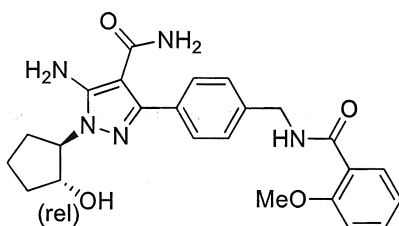
Kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (36,2mmol), paladi (II) axetat (1,27mmol), xesi cacbonat (108,7mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xylopentyl-pyrazol-4-carbonitril (36,2mmol) được tạo huyền phù trong THF (250ml) và nước (75ml). Hỗn hợp phản ứng màu da cam được loại khí trong chân không và

được thổi khí nitơ ba lần. Hợp chất 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (2,54mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ. Lọc qua Celite®, xử lý và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32,01mmol) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Sau khi gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C trong 3 giờ, dung dịch chứa *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (32,0mmol), axit sulfuric (320,1mmol) và axit trifloaxetic (800,3mmol) được làm nguội và sau đó được cho thêm cẩn thận vào dung dịch natri bicacbonat được làm lạnh bằng nước đá (1921mmol) trong nước (750ml) kèm theo khuấy mạnh. Hỗn hợp chứa heptan/EtOAc (100ml, 1:1) được cho thêm vào và hỗn hợp này được lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong 10% MeOH/DCM (750ml) và nước (100ml). Sau khi xử lý và kết tinh ra khỏi EtOAc và MeOH (200ml), thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (13,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

Ví dụ 2: 5-amino-1-[(1*R,2*R**)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxyxyclopentyl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, cho hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,38mmol) phản ứng với (1*R**,2*R**)-2-hydrazinoxyclopentanol (0,38mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,38mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, m/z 349,1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxyxyclopentyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

Theo phương pháp chung C, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-

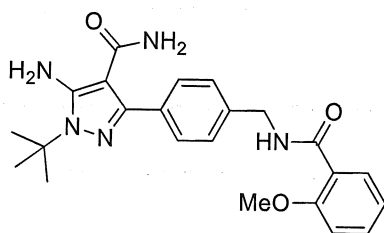
[(1*R**,2*R**)-2-hydroxyxyclopentyl]pyrazol-4-carbonitril (0,12mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,13mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 432,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxyxyclopentyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,10mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 450,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,16 phút, m/z 450,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,0Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,03 (d, *J* = 4,6Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Ví dụ 3: 5-amino-1-*tert*-butyl-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-*tert*-butyl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol) và *tert*-butylhydrazin hydroclorua (0,86mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,52mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,21 phút, m/z 321,0 [M+2]⁺

N-[[4-(5-Amino-1-*tert*-butyl-4-xyano-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-*tert*-butyl-pyrazol-4-carbonitril (0,22mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,24mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên

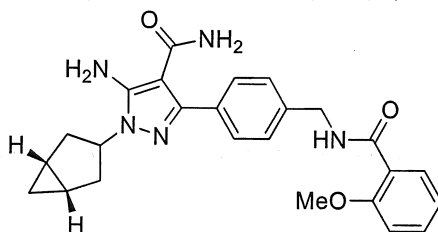
silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,90 phút, m/z 404,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-*tert*-butyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-1-*tert*-butyl-4-xyano-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,74mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 422,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,57 phút, m/z 422,3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,5, 1,1Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Ví dụ 4: 5-amino-1-(3-bicyclo[3.1.0]hexanyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



Bicyclo[3.1.0]hexan-3-on

Dung dịch chứa pyridin (1,68mmol) và pyridini cloromat (7,64mmol) trong DCM (6ml), được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, được cho thêm nhỏ giọt *cis*-bicyclo[3.1.0]hexan-3-ol (5,09mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ete dietyl và phần cặn màu đen được rửa bằng lượng ete dietyl dư (× 3). Sau đó, các chất hữu cơ kết hợp được cho đi qua tấm florisil và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu thô màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,64-2,54 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 1H), -0,03- -0,08 (m, 1H).

tert-Butyl *N*-(3-bixyclo[3.1.0]hexanylidenamino)carbamate

Hỗn hợp chứa bixyclo[3.1.0]hexan-3-on (5,58mmol) và *tert*-butyl carbazate (5,58mmol) trong metanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (20ml), chiết bằng DCM (3 × 20ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0–100% trong heptan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,84mmol) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,85-2,77 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 12H), 0,74-0,66 (m, 1H), -0,13- -0,18 (m, 1H).

3-Bixyclo[3.1.0]hexanylhydrazin; axit 2,2,2-trifloaxetic

Natri xyano bo hydrua (4,71mmol) được cho thêm từng phần vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl *N*-(3-bixyclo[3.1.0]hexanylidenamino)carbamate (4,76mmol) trong axit axetic (7ml) và nước (7ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, được trung hòa bằng cách cho thêm NaOH 1M (dung dịch), và sau đó được chiết bằng DCM (×2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô đến khi khô, để thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-(3-bixyclo[3.1.0]hexanylamino)carbamate dạng thô (4,71mmol) là dầu trong suốt. Sản phẩm thô này được hòa tan trong DCM (4,5ml). Axit trifloaxetic (58,77mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch khuấy chứa *tert*-butyl *N*-(3-bixyclo[3.1.0]hexanylamino)carbamate (4,71mmol) trong DCM (4,5ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (4,42mmol) là dầu trong suốt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 3,88-3,78 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,74 (dd, *J* = 14,9, 4,9Hz, 2H), 1,40-1,24 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 1H), 0,17-0,11 (m, 1H).

5-Amino-1-(3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-3-(4-bromophenyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,78mmol) và 3-bixyclo[3.1.0]hexanylhydrazin; axit 2,2,2-trifloaxetic (1,17mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,15 phút, *m/z* 345,1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-1-(3-bicyclo[3.1.0]hexanyl)-4-xyano-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

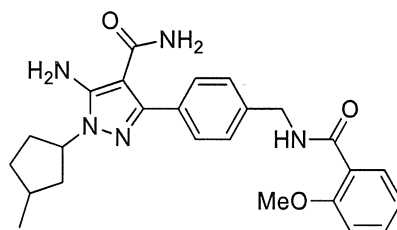
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-1-(3-bicyclo[3.1.0]hexanyl)-3-(4-bromophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,21mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,21mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,86 phút, m/z 428,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(3-bicyclo[3.1.0]hexanyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-1-(3-bicyclo[3.1.0]hexanyl)-4-xyano-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,21mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 446,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,72 phút, m/z 446,3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,2Hz$, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,7$, 1,8Hz, 1H), 7,54-7,38 (m, 5H), 7,16 (dd, $J = 8,4$, 0,7Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5$, 1,0Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1Hz$, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,92 (dd, $J = 13,8$, 4,8Hz, 2H), 1,35-1,27 (m, 2H), 0,81 (q, $J = 4,1Hz$, 1H), 0,66-0,54 (m, 1H).

Ví dụ 5: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(3-metylcyclopentyl)pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(3-metylcyclopent-2-en-1-yliden)amino]carbamat

Dung dịch chứa 3-metyl-2-xyclopenten-1-on (10,40mmol) trong metanol (59,4ml) được cho thêm *tert*-butyl carbazat (10,92mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,18mmol). 1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6 , δ): 5,98-5,93 (m, 1H), 3,26-3,05 (br s, 1H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

(3-Methylxyclopentyl)hydrazin

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[-(3-methylxyclopent-2-en-1-yliden)amino]carbamate (10,40mmol) trong THF/MeOH (21ml, 1:1) được cho thêm từng phần natri xyanoborohydrua (12,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong môi trường nitơ trong 10 phút và sau đó được làm nguội đến RT. Hydro clorua (30,00mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ chất vô cơ không tan và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm và cất đồng sôi ($\times 3$) bằng toluen. Phần cặn được hòa tan trong isopropanol nóng, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng ete và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Chất kết tủa được lọc và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,50mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang): 3,83-3,62 và 3,56-3,38 (m, 1H), 3,10-2,99 và 2,78-2,68 (m, 2H), 2,26-2,01 (m, 2H), 2,00-1,57 (m, 5H), 1,40-1,02 (m, 1H), 0,99 và 0,93 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-methylxyclopentyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-methoxymetylen]propandinitril (0,38mmol) và (3-methylxyclopentyl)hydrazin (0,38mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-2% trong DCM. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,26 phút, m/z 345,1 $[\text{M}]^+$

N-[[4-[5-Amino-4-cyano-1-(3-methylxyclopentyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-methylxyclopentyl)pyrazol-4-carbonitril (0,08mmol) và kali triflo-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]boranuide (0,08mmol) điều chế được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,03 phút, m/z 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

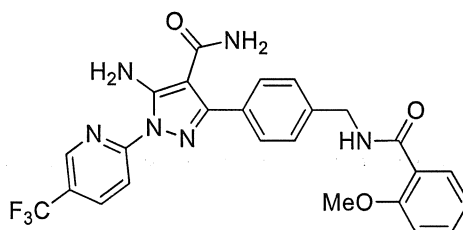
5-Amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(3-

methylxyclopentyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-methylxyclopentyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,08mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,01mmol) sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, *m/z* 448,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,86 phút, *m/z* 448,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang): 8,74 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 0,9Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,79-4,58 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 0,5H), 2,17-2,05 (m, 1,5H), 2,01-1,92 (m, 2,5H), 1,85-1,75 (m, 0,5H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 0,5H), 1,21-1,11 (m, 0,5H), 1,02 (dd, *J* = 21,0, 6,6Hz, 3H).

Ví dụ 6: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-carboxamit

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (80mg, 0,30mmol) và 5-(triflometyl)pyrid-2-ylhydrazin (0,30mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,30mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,27 phút, *m/z* 408,1 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

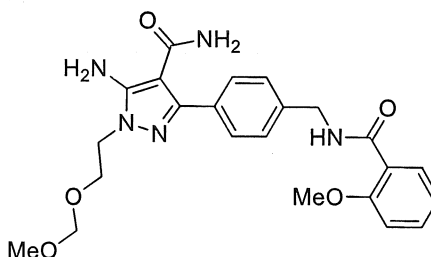
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-cacbonitril (0,10mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,12mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn):

2,03 phút, m/z 493,3 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-[5-(triflormetyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-carboxamit

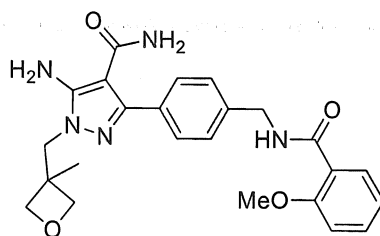
Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[5-(triflormetyl)-2-pyridyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonyl (0,06mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 511,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,19 phút, m/z 511,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,90-8,86 (m, 1H), 8,79 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,9, 2,3Hz$, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8Hz$, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,1Hz$, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 8,3Hz$, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ví dụ 7: 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-(metoxymetoxymetyl)]pyrazol-4-carboxamit



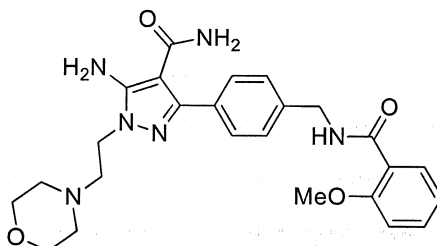
Theo phương pháp chung N, từ hỗn hợp chứa 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,26mmol) và 1-bromo-2-(metoxymetoxymetyl)etan (0,39mmol), sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng (phương pháp trung gian), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 454,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,10 phút, m/z 454,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,74 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8Hz$, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 1,0Hz$, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 4H), 4,10 (t, $J = 5,7Hz$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (t, $J = 5,7Hz$, 2H), 3,19 (s, 3H).

Ví dụ 8: 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-[3-metyloxetan-3-yl]metyl]pyrazol-4-carboxamit



Theo phương pháp chung N, từ hỗn hợp chứa 5-amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,25mmol) và 3-(clometyl)-3-metyloxetan (0,38mmol), sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,11 phút, m/z 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 1,5\text{Hz}$, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,63 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 4,54 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 4,20 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ví dụ 9: 5-amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-(2-morpholinoethyl)pyrazol-4-carboxamit

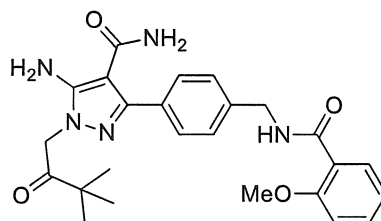


5-Amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-(2-morpholinoethyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 5-amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,27mmol) và N-cloetylmorpholin hydroclorua (0,41mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,20 phút, m/z 479,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,51 phút, m/z 479,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,74 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,05 (td, $J = 7,5, 1,0\text{Hz}$, 1H), 6,40 (s,

2H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 4,04 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 4H).

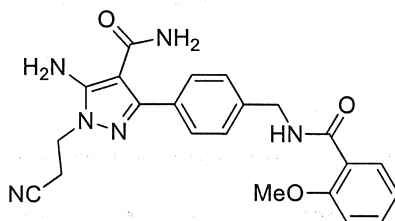
Ví dụ 10: 5-amino-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-1-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,24mmol) và 1-bromo-3,3-dimetylbutan-2-on (0,36mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 464,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,49 phút, m/z 464,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,74 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6$, 1,8Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,17 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5$, 1,0Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Ví dụ 11: 5-amino-1-(2-xyanoetyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



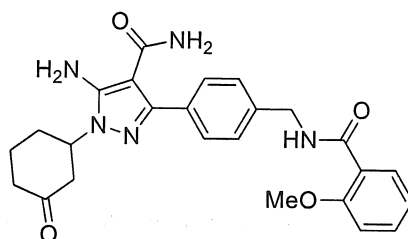
5-Amino-1-(2-xyanoetyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,25mmol) và 3-bromopropionitril (0,37mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) sau khi

tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,02 phút, m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,75 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6$, 1,8Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5$, 1,0Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 4,22 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 2H).

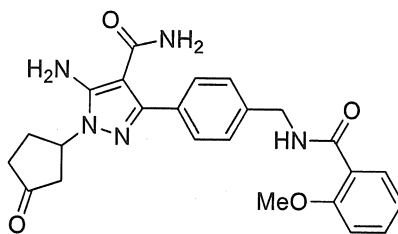
Ví dụ 12: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3-oxocyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit



Dung dịch chứa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,82mmol) trong MeCN (0,5ml) được cho thêm từ từ vào dung dịch chứa 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,27mmol) trong MeCN (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút trước khi xyclohex-2-enon (0,55mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Nước được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,00 phút, m/z 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7$, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,6$, 1,0Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H) 1,29-1,06 (m, 1H).

Ví dụ 13: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3-oxocyclopentyl)pyrazol-4-carboxamit



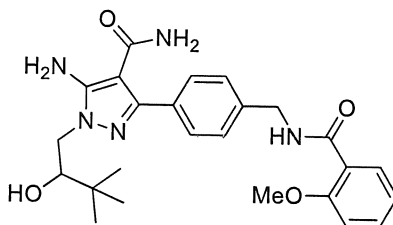
5-Amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-(3-oxocyclopentyl)pyrazol-4-carboxamit

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,14mmol) được cho thêm vào hỗn hợp chứa 5-amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (0,27mmol) và 2-xyclopenon (0,33mmol) trong MeCN (0,54ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-3,5% trong DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 20-40% trong nước chứa chất phụ gia axit formic 0,1% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,09 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76-8,69 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 3H), 2,27-2,11 (m, 2H).

Ví dụ 14: 5-amino-1-(2-hydroxy-3,3-dimetyl-butyl)-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

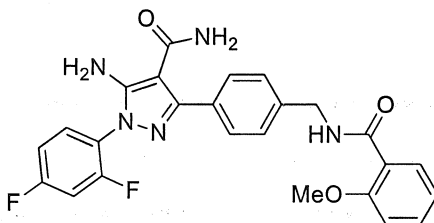


5-Amino-1-(2-hydroxy-3,3-dimetyl-butyl)-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa 5-amino-1-(3,3-dimetyl-2-oxo-butyl)-3-[4-[[[(2-

metoxybenzoyl)amino] methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (0,07mmol) trong MeOH (1ml) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch natri bo hydrua (0,07mmol) trong MeOH (1ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó được pha loãng bằng DCM. Sau đó, dung dịch Na₂CO₃ bão hoà trong nước được cho thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 466,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,49 phút, m/z 466,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 7,5, 0,9Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 5,9Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 14,3, 1,7Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 14,2, 9,5Hz, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Ví dụ 15: 5-amino-1-(2,4-diflophenyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,4-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,30mmol) và 2,4-diflophenylhydrazin hydroclorua (0,30mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 375,1 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,4-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxy-benzamit

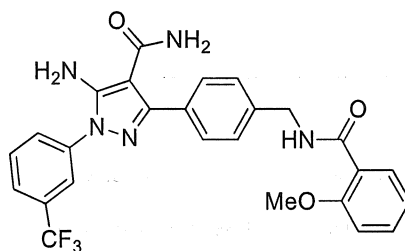
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,4-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,11mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,19mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, m/z 460,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,4-diflophenyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,4-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxycarbonylamin (0,10mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 478,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,58 phút, m/z 478,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,76 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,8Hz$, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 6H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,3Hz$, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,1Hz$, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 16: 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-methoxymethyl]propandinitril (0,38mmol) và [3-(triflometyl)phenyl]hydrazin hydroclorua (0,38mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,31mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,18 phút, m/z 407,1 $[M]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyrazol-4-carboxamit

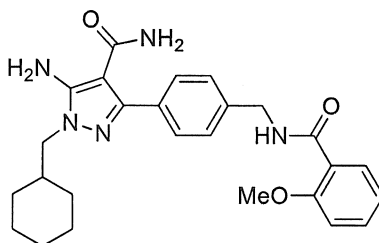
Theo phương pháp thủy phân nitril chung, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyrazol-4-carbonitril (0,12mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,12mmol) là dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,93 phút, m/z 425,0 $[M]^+$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyrazol-4-carboxamit (0,12mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl)amino]methyl]boranuide (0,18mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục

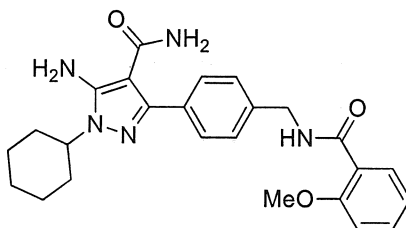
này (0,08mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,79 phút, m/z 510,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,06 phút, m/z 510,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,77 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,58 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 3H)

Ví dụ 17: 5-amino-1-(xyclohexylmetyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



Theo phương pháp chung N, từ hỗn hợp chứa 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1H-pyrazol-4-carboxamit (0,26mmol) và (bromometyl)xyclohexan (0,39mmol), sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,88 phút, m/z 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,74 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7$, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5$, 1,0Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 5H), 1,27-1,09 (m, 3H), 1,06-0,91 (m, 2H).

Ví dụ 18: 5-amino-1-xyclohexyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclohexyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) và xyclohexylhydrazinhydroclorua (0,91mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,65mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,11 phút, m/z 347,1 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclohexyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

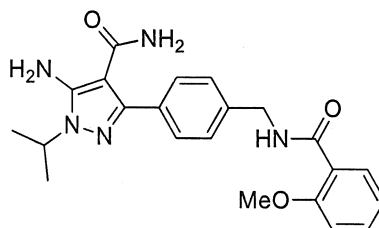
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclohexyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,64mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,70mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,59mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,81 phút, m/z 430,3 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xyclohexyl-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclohexyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,58mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,32mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút, m/z 448,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,63 phút, m/z 448,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 8H), 1,45-1,29 (m, 2H).

Ví dụ 19: 5-amino-1-isopropyl-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-isopropyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,38mmol) và isopropylhydrazin (0,46mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-2% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,96 phút, m/z 307,1 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-isopropyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

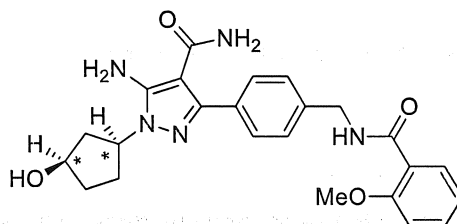
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-isopropyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,27mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, m/z 390,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-isopropyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-isopropyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,19mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, m/z 408,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,23 phút, m/z 408,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,47 (quint, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

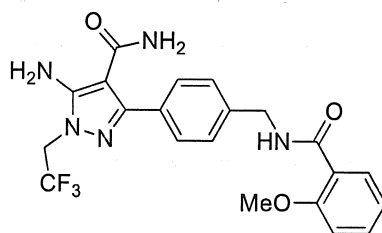
Ví dụ 20: 5-amino-1-[(1*S,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**



5-Amino-1-[(1*S**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[[2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Natri bo hydrua (0,20mmol) được cho vào dung dịch chứa 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3-oxoxyclopentyl)pyrazol-4-carboxamit (0,18mmol) trong metanol (1ml), được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM (×3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 20-40% trong nước chứa chất phụ gia là axit formic 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,38 phút, m/z 450,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,04 phút, m/z 450,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,55-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 5,7Hz, 1H), 4,65 (quint, *J* = 7,7Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 2H)

Ví dụ 21: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,38mmol) và 2,2,2-trifloetyl hydrazin (70% khối lượng trong nước, 0,46mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS (ES⁺, Phương pháp 1): 5,80 phút, m/z 345,0 [M]⁺

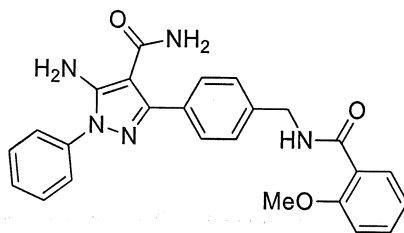
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,29mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,38mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,17mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LC-MS (ES⁺, phương pháp 1): 5,01 phút, m/z 430,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit

Phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,16mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,22 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,75 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,95 (q, *J* = 9,0Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

Ví dụ 22: 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-phenylpyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-phenylpyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxymetylen]propandinitril (0,35mmol) và phenylhydrazin (0,42mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-phenylpyrazol-4-cacbonitril (0,28mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,04 phút, m/z 339,1 [M]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-phenylpyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

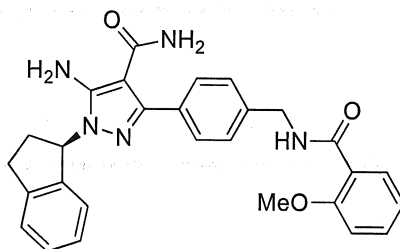
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-phenyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,12mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,19mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES+, có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 424,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-phenyl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-phenyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,07mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (ES+, phương pháp 1): 4,53 phút, m/z 442,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES+, có tính axit mạch dài): 3,39 phút, m/z 442,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 8H), 7,16 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,58 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ví dụ 23: 5-amino-1-[(1*R*)-indan-1-yl]-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



***N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(1*R*)-indan-1-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit**

Huyền phù chứa *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (100mg, 0,29mmol), (*S*)-(+)-1-indanol (0,49mmol) và triphenylphosphin (0,49mmol) trong THF khan (2ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Diisopropyl azodicarboxylat (0,49mmol) được cho thêm nhỏ giọt trong 5 phút và hỗn hợp phản ứng được để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Tinh chế thêm

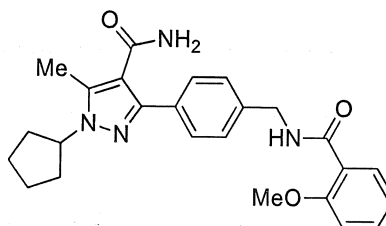
bằng cột SCX SPE, rửa giải bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,17mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,90 phút, m/z 464,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-[(1*R*)-indan-1-yl]-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-[(1*R*)-indan-1-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,27mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 482,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,77 phút, m/z 482,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,70 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,6, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,24 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 5,91 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 4,52 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 2H).

Ví dụ 24: 1-cyclopentyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-5-methylpyrazol-4-carboxamid



Methyl 2-(4-bromobenzoyl)-3-oxo-butanoat

Trong môi trường N_2 , dung dịch metylmagie bromua (2,2M trong THF, 9,27mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa metyl axetoacetat (9,27mmol) trong THF (44ml) ở nhiệt độ 0°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Tiếp đó, 4-bromobenzoyl clorua (9,27mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Tiếp đó, lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$), các chất hữu cơ được kết hợp, lọc qua tấm xốp kỵ nước và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-15% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,99mmol) dưới

dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,88 phút, m/z 299,0 $[M]^+$

Metyl 3-(4-bromophenyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

Dung dịch hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 3,99mmol) được cho vào dung dịch chứa metyl 2-(4-bromobenzoyl)-3-oxo-butanoat (4,99mmol) trong axit axetic (20ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ và tiếp đó tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa. Sau đó, lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$), các phần chiết được kết hợp và lọc qua tấm xốp kỵ nước. Tiếp đó, tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-6% trong DCM thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,21mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 296,9 $[M+2]^+$

Metyl 3-(4-bromophenyl)-1-xycllopentyl-5-metyl-pyrazol-4-carboxylat

Xesi cacbonat (3,00mmol) được cho vào dung dịch chứa bromoxyclopentan (2,40mmol) và metyl 3-(4-bromophenyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,20mmol) trong DMF (2,5ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 45 phút và tiếp đó tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc (50ml). Tiếp đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước ($\times 2$) và dung dịch nước muối bão hòa ($\times 1$). Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat, được lọc và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-40% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,87mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,27 phút, m/z 365,1 $[M+2]^+$

Axit 3-(4-bromophenyl)-1-xycllopentyl-5-metyl-pyrazol-4-carboxylic

Lithi hydroxit (2,75mmol) được cho vào dung dịch chứa metyl 3-(4-bromophenyl)-1-xycllopentyl-5-metyl-pyrazol-4-carboxylat (0,28mmol) trong 1,4-dioxan (0,75ml) và nước (0,75ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH = 3 bằng axit clohydric (1M). Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng DCM ($\times 3$), lọc qua tấm xốp kỵ nước và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm.

Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,28mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,00 phút, m/z 351,1 $[M+2]^+$

3-(4-Bromophenyl)-1-xyclopentyl-N-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]-5-metyl-pyrazol-4-carboxamit

Trong môi trường N_2 , axit 3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-metyl-pyrazol-4-carboxylic (0,28mmol), 2,4-dimetoxybenzylamin (0,33mmol) và trietylamin (0,41mmol) được tạo huyền phù trong THF (1,4ml). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, dung dịch chứa anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 0,41mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Sau đó, 2,4-dimetoxybenzylamin (0,33mmol), trietylamin (0,41mmol) và dung dịch chứa anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 0,41mmol) được cho thêm vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ RT trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch amoni clorua bão hoà (10ml) và nước (10ml) được cho thêm vào. Tiếp đó, DCM ($\times 3$) được sử dụng để chiết lớp nước. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, lọc qua tấm xốp kỵ nước, và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-50% trong heptan, tiếp đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 30-70% trong nước chứa axit formic 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,18 phút, m/z 500,2 $[M+2]^+$

1-Xyclopentyl-N-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-5-metyl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-N-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]-5-metyl-pyrazol-4-carboxamit (0,07mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,11mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-2,5% trong DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 20-70% trong nước chứa axit formic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,04 phút, m/z 583,4 $[M+H]^+$

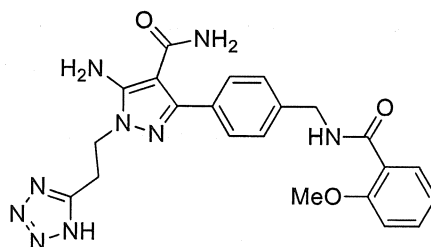
1-Xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-5-metyl-pyrazol-4-

carboxamit

Ở nhiệt độ 0°C, axit trifloaxetic (0,04mmol) được cho vào dung dịch chứa 1-xyclopentyl-*N*-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-5-metyl-pyrazol-4-carboxamit (0,04mmol) trong DCM (0,4ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các phần bổ sung thêm của axit trifloaxetic (0,04mmol) được cho thêm vào mỗi 24 giờ trong 3 ngày trong khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch natri cacbonat bão hoà. Các lớp được phân bố và lớp nước được chiết bằng DCM (×3), được kết hợp, lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-6% trong DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 20-70% trong nước chứa chất phụ gia là axit formic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, *m/z* 433,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,70 phút, *m/z* 433,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,70 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2Hz, 2H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2Hz, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,71 (quint, *J* = 7,3Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H)

Ví dụ 25: 5-amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]pyrazol-4-carboxamit



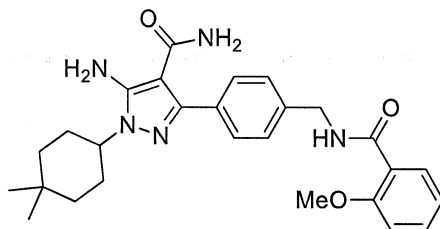
5-Amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa 5-amino-1-(2-xianoetyl)-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (0,27mmol) trong DMF (2ml) được cho thêm natri

azit (0,28mmol) và amoni clorua (0,30mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Cho thêm tiếp natri azit (0,28mmol) và amoni clorua (0,30mmol) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 16 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-20% trong DCM, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,22 phút, m/z 462,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,70 phút, m/z 462,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,9Hz, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 7,7Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,0Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,2Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 7,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (t, *J* = 7,2Hz, 2H).

Ví dụ 26: 5-amino-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(4,4-dimetylxyclohexyliden)amino]carbamit

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 4,4-dimetylxyclohexanon (0,79mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,78mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,49 (br s, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 13H), 1,02 (s, 6H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(4,4-dimetylxyclohexyliden)amino]carbamit (0,78mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,38mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,36mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,33 phút, m/z 375,1 [M+2]⁺

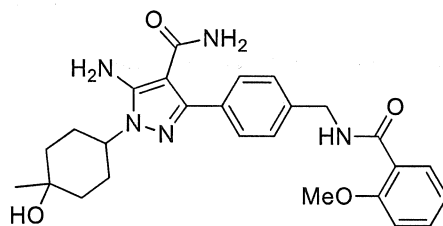
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-dimetylxyclohexyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)pyrazol-4-carbonitril (0,13mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,15mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 458,3 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-dimethylxyclohexyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,07mmol), sau khi tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 20-60% trong nước chứa chất phụ gia là axit formic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 476,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,04 phút, m/z 476,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H), 0,95 (s, 6H)

Ví dụ 27: 5-amino-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



8-Metyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

Dung dịch chứa metylmagie bromua (2,2 M trong ete dietyl, 2,82mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa 1,4-xyclohexandion monoetylen axetal (2,56mmol) trong THF (5ml), hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước. Các lớp được phân bố giữa DCM (20ml) và nước (20ml). Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

dạng thô (2,50mmol) là dầu trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,02-3,91 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,15 (s, 1H)

4-Hydroxy-4-metyl-xyclohexanon

Theo phương pháp chung J, từ hợp chất 8-metyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (2,50mmol) trong THF (2,5ml) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (2,50mmol) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2,71-2,59 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 1H)

tert-Butyl N-[(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyliden)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 4-hydroxy-4-metyl-xyclohexanon (2,50mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,36mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,21 phút, m/z 243,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl N-[(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyliden)amino]carbamate (0,83mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,68mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng EtOAc 55% trong heptan, sau đó bằng MeOH 0-8% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,43mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà và hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn; chất đồng phân 1): 1,65 phút, m/z 375,0 $[\text{M}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn; chất đồng phân 2): 1,72 phút, m/z 375,1 $[\text{M}]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit

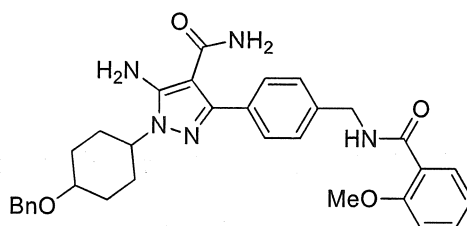
Theo phương pháp chung L, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carbonitril (chất đồng phân 1) (50mg, 0,13mmol) thu được hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit (44mg, 0,11mmol, 84%) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,35 phút, m/z 394,9 $[\text{M}+2]^+$

5-Amino-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit (0,11mmol) và kali triflo-[[2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,12mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,33 phút, m/z 478,5 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,98 phút, m/z 478,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,2Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H)

Ví dụ 28: 5-amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



8-Benzyloxy-1,4-dioxaspiro[4.5]decan

Trong môi trường N₂, natri hydrua, (60% được phân tán trong dầu khoáng, 1,90mmol) được cho vào dung dịch chứa 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,26mmol) trong THF (2,4ml), được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó benzyl bromua (1,90mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm, tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM (×3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat 30% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,81mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, m/z 249,0 [M+H]⁺

4-Benzyloxyxyclohexanon

Theo phương pháp chung J, từ hợp chất 8-benzyloxy-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (0,81mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,81mmol) là dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,44-7,29 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H)

tert-Butyl N-[(4-benzyloxyxyclohexyliden)amino]carbamit

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 4-benzyloxyxyclohexanon (0,81mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,81mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-(4-bromophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl N-[(4-benzyloxyxyclohexyliden)amino]carbamát (0,81mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,68mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,68mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, *cis/trans* hỗn hợp): 2,18 phút và 2,20 phút, m/z 453,1 $[\text{M}+2]^+$

5-Amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-(4-bromophenyl)pyrazol-4-carboxamit

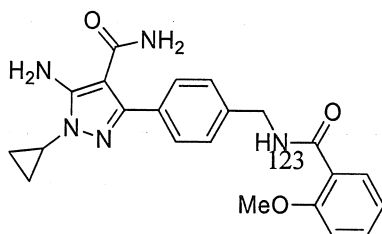
Theo phương pháp chung L, từ hợp chất 5-amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-(4-bromophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,13mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, *cis/trans* hỗn hợp): 1,91 phút, m/z 471,0 $[\text{M}+2]^+$

5-Amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-(4-bromophenyl)pyrazol-4-carboxamit (0,13mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,15mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (0,12mmol) là bột màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, m/z 554,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1,77 phút, m/z 554,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,02 phút, m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 4,11 phút, m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,31 (m, 9H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,59-4,46 (m, 4H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 0,5), 3,46-3,35 (m, 0,5H), 2,20-1,94 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 2H), 1,46-1,25 (m, 1H)

Ví dụ 29: 5-amino-1-xyclopropyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopropyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,46mmol) và xyclopropylhydrazin hydroclorua (0,55mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,34mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, m/z 303,0 [M]⁺

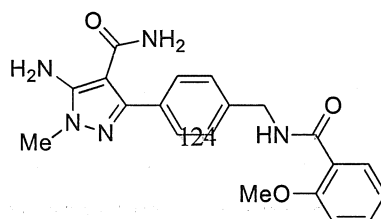
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopropyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,32mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,45mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,34mmol) dưới dạng chất rắn thô màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, m/z 388,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopropyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,32mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 406,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,95 phút, m/z 406,3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,75 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,3Hz, 1H), 7,53-7,34 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 4H)

Ví dụ 30: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-metyl-pyrazol-4-carboxamit

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-metyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,14mmol) và metylhydrazin (1,37mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hỗn hợp không tách được của các chất đồng phân vị trí, hợp chất nêu ở đề mục này (0,47mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút và 1,67 phút, m/z 277,0 $[M]^+$

N-[[4-(5-Amino-4-xyano-1-metyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

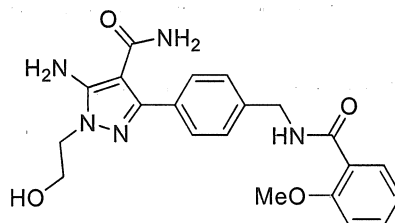
Theo phương pháp chung K, từ hỗn hợp chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-metyl-pyrazol-4-cacbonitril và 3-amino-5-(4-bromophenyl)-1-metyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,43mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (1,37mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 362,2 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-metyl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-metyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,09mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,24 phút, m/z 380,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,76 phút, m/z 380,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (s, 3H)

Ví dụ 31: 5-amino-1-(2-hydroxyetyl)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-hydroxyethyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,14mmol) và 2-hydroxyethylhydrazin (1,37mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,40mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 307,0 $[M]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-hydroxyethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

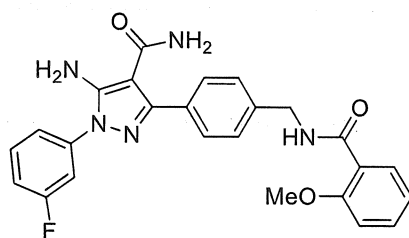
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-hydroxyethyl)pyrazol-4-carbonitril (0,35mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,49mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 392,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2-hydroxyethyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-hydroxyethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,21mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,20 phút, m/z 410,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,66 phút, m/z 410,2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,74 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,8$, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H).

Ví dụ 32: 5-amino-1-(3-flophenyl)-3-[4-[[2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-flophenyl)pyrazol-4-cacbonitril**

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất (3-flophenyl)hydrazinium clorua (0,68mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,97 phút, m/z 357,1 $[M]^+$

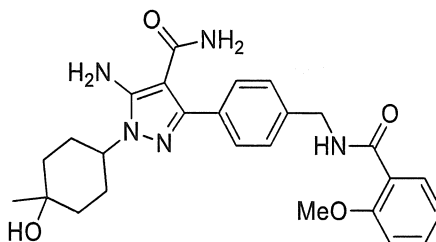
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-flophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-flophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,22mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,30mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 442,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(3-flophenyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-flophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,05mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 460,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,52 phút, m/z 460,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,77 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 5H), 7,26 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ví dụ 33: 5-amino-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit

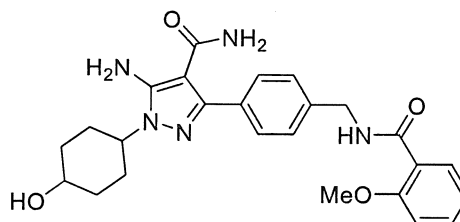
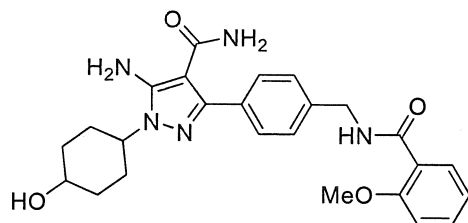
Theo phương pháp chung L, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carbonitril (chất đồng phân 2) (0,09mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,09mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,38 phút, m/z 395,1 [M+2]⁺

5-Amino-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-hydroxy-4-metyl-xyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit (0,09mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (0,09mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,30 phút, m/z 478,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,94 phút, m/z 478,3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,17 (s, 3H).

Ví dụ 34a : (chất đồng phân 1) và ví dụ 34b (chất đồng phân 2): 5-amino-1-(4-hydroxyxyclohexyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



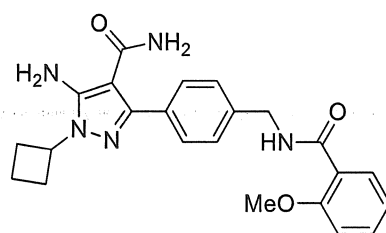
5-Amino-1-(4-hydroxycyclohexyl)-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Paladi (10% khối lượng trên bột cacbon, dạng khô) (0,33mmol) được cho vào dung dịch chứa 5-amino-1-(4-benzyloxyxyclohexyl)-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (0,13mmol) trong MeOH (1,3ml) và amoni format (0,40mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ, sau đó amoni format (1,34mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Axit axetic (0,5ml) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 14 giờ nữa, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua tấm Celite®. Tấm này được rửa bằng DCM và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (×3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng và hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn; chất đồng phân 1): 1,27 phút, m/z 464,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài; chất đồng phân 1): 2,84 phút, m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) (chất đồng phân 1): 8,74 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 2,6Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (br s, 1H), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 4H).

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn; chất đồng phân 2): 1,26 phút, m/z 464,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài; chất đồng phân 2): 2,82 phút, m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) (chất đồng phân 2): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,63 (d, *J* = 4,5Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,39-1,25 (m, 2H).

Ví dụ 35: 5-amino-1-xyclobutyl-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino] methyl]phenyl]

pyrazol-4-carboxamit*tert*-Butyl *N*-(xyclobutylidenamino)carbamat

Dung dịch chứa xyclobutanon (2,0mmol) trong heptan (2ml) được cho thêm *tert*-butyl carbazat (2,2mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 185,0 [M+H]⁺

Xyclobutylhydrazin hydroclorua

Hợp chất *tert*-butyl *N*-(xyclobutylidenamino)carbamat (0,27mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và dimetylsulfua boran (0,46mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu đã sử dụng hết, dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch hydroclorua- metanol (7,6ml), hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu và khuấy qua đêm. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol) dưới dạng gồm có màu hơi vàng, gồm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm bất kỳ. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,66-3,54 (m, 1H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,83-1,64 (m, 2H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclobutyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất xyclobutylhydrazin hydroclorua (0,25mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,21mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 20-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,14mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,95 phút, m/z 317,0 [M]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclobutyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclobutyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,14mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]

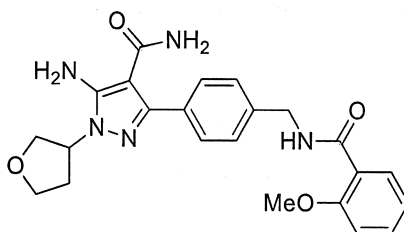
amino]metyl]boranuide (0,19mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 402,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xyclobutyl-3-[4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclobutyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,05mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, m/z 420,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,29 phút, m/z 420,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,9$, 2,2Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H).

Ví dụ 36: 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-tetrahydrofuran-3-ylidenamino]carbamat

Dung dịch chứa dihydro(3(2*H*)-furanon (1,95mmol) trong etanol (2ml) được cho thêm *tert*-butyl carbazat (2,35mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu và khuấy qua đêm. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,95mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ , hỗn hợp các chất đồng phân): 7,25 (s, 0,75H), 7,12 (s, 0,25 H), 4,34 (t, $J = 1,2$ Hz, 1,5H), 4,24 (t, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 4,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 1,5H), 4,02 (t, $J = 6,9$ Hz, 0,5H), 2,78 (td, $J = 6,9$, 1,2Hz, 0,5H), 2,48 (td, $J = 6,9$, 1,2Hz, 1,5H), 1,54 (s, 7,5H), 1,53 (s, 1,5H).

Tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua

Hợp chất *tert*-butyl *N*-[tetrahydrofuran-3-ylidenamino]carbamate (0,25mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và dimethylsulfua boran (0,42mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ cho đến khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu phản ứng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan bằng dung dịch hydroclorua trong MeOH (1,25M, 6,99ml), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu và khuấy qua đêm. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,25mmol) dưới dạng gồm có màu hơi vàng, gồm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm bất kỳ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,86-3,59 (m, 6H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,23mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,19mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 20-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 333,1 $[\text{M}]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

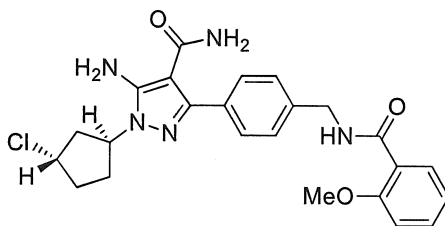
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,10mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,14mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, 418,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,06mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 458,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,95 phút, m/z 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,4$, 1,8Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5$, 1,0Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,55 (d, J

=6,0Hz, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H)

Ví dụ 37: 5-amino-1-[(1*S,3*S**)-3-cloxycclopentyl]-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**

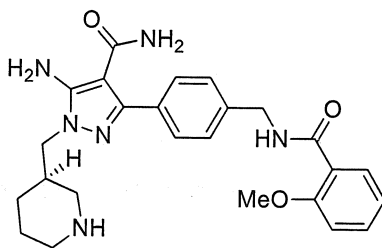


5-Amino-1-[(1*S**,3*S**)-3-cloxycclopentyl]-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Thionyl clorua (0,67mmol) được cho vào dung dịch chứa 5-amino-1-[(1*S**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (0,22mmol) trong DCM (3ml), hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT và khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, hỗn hợp được cô và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 30-80% trong nước chứa chất phụ gia là axit formic 0,1% để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58min, m/z 468,1 [M]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,62 phút, m/z 468,1 [M]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,29-8,20 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 5H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 5,46 (br.s, 2H), 5,15 (br.s, 2H) 4,80-4,70 (m, 3H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,55-2,37 (m, 3H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H)

Ví dụ 38: 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*R*)-3-piperidyl]metyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch khuấy chứa axit (3*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic (0,87mmol) trong THF khô (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được cho thêm nhỏ giọt boran - tetrahydrofuran (1:1, 2,62mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ, tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hoà (2ml) và được phân bố. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,84mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4,52-4,46 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,21 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 1H).

tert-Butyl (3*R*)-3-(metylsulfonyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung I, từ hợp chất *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,84mmol) và metansulfonyl clorua (0,88mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-50% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,58mmol) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, *m/z* 316,1 [M+Na]⁺

tert-Butyl (3*R*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat

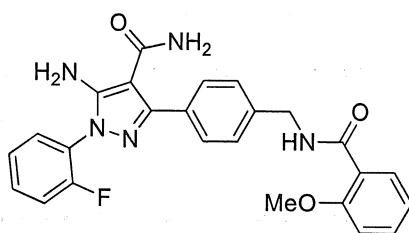
Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (0,29mmol) và *tert*-butyl (3*R*)-3-(metylsulfonyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,58mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) và *tert*-butyl (3*R*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân vị trí. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 và 1,60 phút, *m/z* 563,3 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*R*)-3-

piperidyl]metyl]pyrazol-4-carboxamit

Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí *tert*-butyl (3*R*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat (0,19mmol) và *tert*-butyl (3*R*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat được hòa tan trong DCM (5ml) và axit trifloaxetic (4,7mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan bằng MeOH và được cho đi qua cột SCX SPE, rửa giải bằng amoniac 1N 0-100% trong MeOH. Tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,10 phút, *m/z* 463,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,41 phút, *m/z* 463,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,76 (dd, *J* = 7,4, 1,5Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (d, *J* = 7,1Hz, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H).

Ví dụ 39: 5-amino-1-(2-flophenyl)-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-flophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất (2-flophenyl)hydrazin hydroclorua (0,68mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,29mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,88 phút, *m/z* 357,1 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-xyano-1-(2-flophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

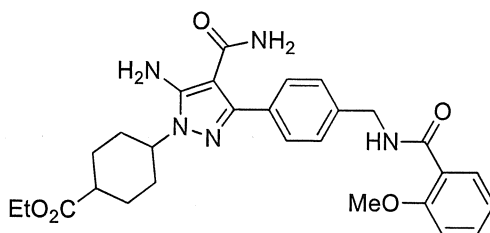
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-

flophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,29mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,40mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol) dưới dạng chất rắn màu đỏ. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 442,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2-flophenyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-flophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,23mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, m/z 460,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,32 phút, m/z 460,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,38 (t, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ví dụ 40: etyl 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat



Etyl 4-(*tert*-butoxycarbonylhydrazono)xyclohexancarboxylat

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (3,14mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,96mmol) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,52 phút, m/z 285,1 $[M+H]^+$

Etyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất etyl 4-(*tert*-butoxycarbonylhydrazono)xyclohexancarboxylat (1,93mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,63mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,56mmol, hỗn hợp các chất đồng phân *cis/trans*) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-

MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,00 phút, m/z 419,1 [M+2]⁺, 2,06 phút, m/z 419,1 [M+2]⁺

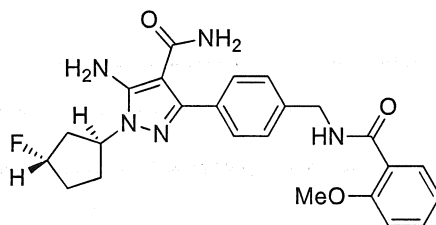
Etyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-carbamoyl-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất etyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (0,91mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,91mmol, hỗn hợp các chất đồng phân *cis/trans*) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 437,1 [M+2]⁺, 1,72 phút, m/z 437,1 [M+2]⁺

Etyl 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (1,00mmol) và etyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-carbamoyl-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (0,91mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,68mmol, hỗn hợp các chất đồng phân *cis/trans*) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 520,3 [M+H]⁺, 1,59 phút, m/z 520,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,63 phút, m/z 520,3 [M+H]⁺, 3,67 phút, m/z 520,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,35 (s, 0,8H), 6,33 (s, 1,2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,18-4,03 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,73-2,29 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,92-1,42 (m, 6H), 1,23-1,15 (m, 3H)

Ví dụ 41: 5-amino-1-[(1*S,3*S**)-3-floxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**



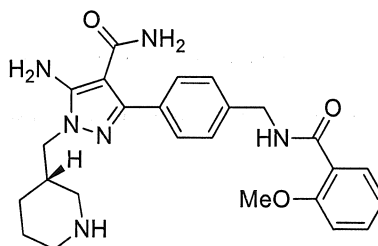
5-Amino-1-[(1*S**,3*S**)-3-floxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

(Diethylamino)lưu huỳnh triflorua (0,96mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-amino-1-[(1*S**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (0,24mmol) trong DCM (2ml), hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C . Hỗn hợp phản ứng được để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và sau đó được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà. Lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng MeCN 30-80% trong nước chứa chất phụ gia là axit formic 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,49 phút, m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,39 phút, m/z 452,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,72 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,8$, 7,7, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,03 (td, $J = 1,0$, 7,5Hz, 1H), 6,39 (br s, 2H), 5,32 (d, $J = 53,6\text{Hz}$, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,31-1,79 (m, 6H)

Ví dụ 42: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3S)-3-piperidyl]metyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl (3S)-3-(metylsulfonyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung I, từ hợp chất *tert*-butyl (3S)-3-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,82mmol) và metansulfonyl clorua (0,86mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-50% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,72mmol) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 316,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

tert-Butyl (3S)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)

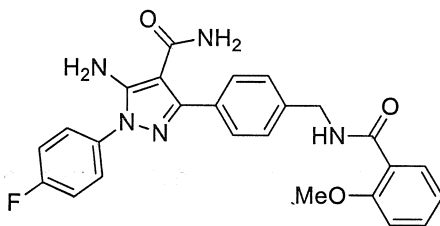
amino]metyl]phenyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (0,23mmol) và *tert*-butyl (3*S*)-3-(metylsulfonyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,47mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, thu được hợp chất nêu ở đề mục này và *tert*-butyl (3*S*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat (0,13mmol) dưới dạng hỗn hợp chất rắn màu be của các chất đồng phân vị trí. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,59 và 1,60 phút, m/z 563,3 [M+H]⁺

3-Amino-5-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-[[3*S*)-3-piperidyl]metyl]pyrazol-4-carboxamit và 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-[[3*S*)-3-piperidyl]metyl]pyrazol-4-carboxamit

tert-Butyl (3*S*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat và *tert*-butyl (3*S*)-3-[[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat (0,13mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và axit trifloaxetic (3,3mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng MeOH và được cho đi qua cột SCX SPE, rửa giải bằng amoniac 1M 0-100% trong MeOH. Sau đó, hỗn hợp các chất đồng phân vị trí được tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng để thu được hợp chất 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-[[3*S*)-3-piperidyl]metyl]pyrazol-4-carboxamit (0,01mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,09 phút, m/z 463,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,41 phút, m/z 463,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 5,8Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,75 (dd, *J* = 7,5, 1,5Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,8Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (d, *J* = 7,1Hz, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H).

Ví dụ 43: 5-amino-1-(4-flophenyl)-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-flophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 4-flophenyl)hydrazin hydroclorua (0,68mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,41mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,94 phút, m/z 359,0 [M+2]⁺

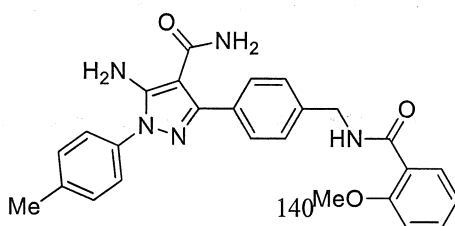
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-flophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,41mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,57mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,38mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 442,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4-flophenyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4-flophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,33mmol), sau khi tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,52 phút, m/z 460,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,45 phút, m/z 460,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ví dụ 44: 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(*p*-tolyl)pyrazol-4-carboxamit

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(*p*-tolyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất *p*-tolylhydrazin hydroclorua (0,34mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,29mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,29mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,00 phút, m/z 353,0 [M]⁺

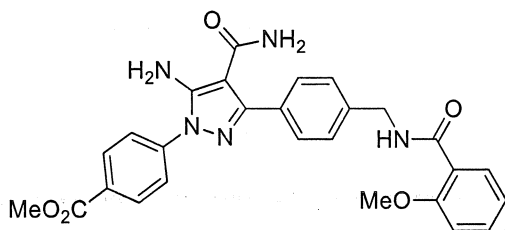
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(*p*-tolyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,30mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(*p*-tolyl)pyrazol-4-carbonitril (0,21mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,75 phút, m/z 438,3 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(*p*-tolyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(*p*-tolyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,09mmol), sau khi tinh chế thêm bằng HPLC điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,01mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 456,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,59 phút, m/z 456,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,2Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 45: metyl 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]benzoat



Metyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]benzoat

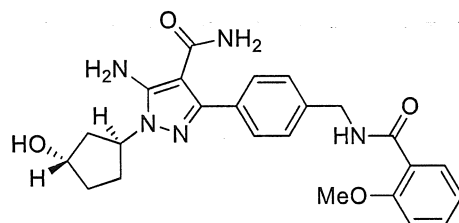
Theo phương pháp chung H, từ hợp chất metyl 4-hydrazinylbenzoat hydroclorua (0,55mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,46mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,96 phút, m/z 397,1 $[M]^+$

Metyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]benzoat

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất metyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]benzoat (0,27mmol) và kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,38mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,20mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, 482,3 m/z $[M+H]^+$

Metyl 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]benzoat

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất metyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]benzoat (0,20mmol), sau khi tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,01mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 500,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,52 phút, m/z 500,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,76 (t, $J = 6,3Hz$, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5Hz$, 2H), 7,83 (d, $J = 8,5Hz$, 2H), 7,76 (dd, $J = 7,7, 1,7Hz$, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4Hz$, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,4Hz$, 1H), 7,04 (t, $J = 7,4Hz$, 1H), 6,7 (s, 2H), 4,58 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Ví dụ 46: 5-amino-1-[(1*S,3*S**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**

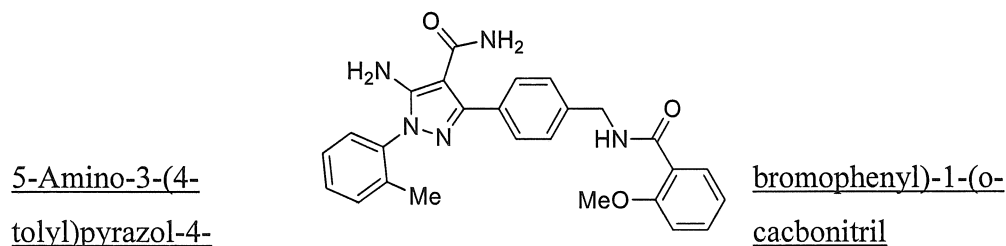
[(1*S**)-3-[(1*S**)-5-Amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclopentyl] 2,2-dimethylpropanoate

Dung dịch chứa 5-amino-1-[(1*S**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (160mg, 0,36mmol) trong THF (1,8ml) được cho thêm triphenylphosphin (0,71mmol) và axit trimethylaxetic (0,53mmol) và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Sau đó, diisopropyl azodicarboxylat (0,71mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 15 phút trước khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,18mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, 534,3 m/z [M+H]⁺

5-Amino-1-[(1*S**,3*S**)-3-hydroxyxyclopentyl]-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa hợp chất [(1*S**,3*S**)-3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclopentyl] 2,2-dimethylpropanoat (0,22mmol) trong THF (1ml) được cho thêm lithi hydroxit (1,79mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 4 ngày, được làm nguội và pha loãng bằng DCM và phân bố với nước. Hỗn hợp này được cho đi qua thiết bị tách pha và lớp nước được chiết bằng DCM vài lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp và cô. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,28 phút, m/z 450,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,86 phút, m/z 450,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,72 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,8, 7,6Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,03 (td, *J* = 1,0, 7,5Hz, 1H), 6,33 (br.s, 2H), 4,82 (quint, *J* = 8,1, 15,3Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 3,4Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H)

Ví dụ 47: 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-(*o*-tolyl)]pyrazol-4-carboxamid



Theo phương pháp chung H, từ hợp chất *o*-tolylhydrazin hydroclorua (0,68mmol) và 2-[4-(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,53mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,94 phút, m/z 355,0 [M+2]⁺
N-[[4-[5-Amino-4-xyano-1-(*o*-tolyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (0,30mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(*o*-tolyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,21mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 438,3 [M+H]⁺

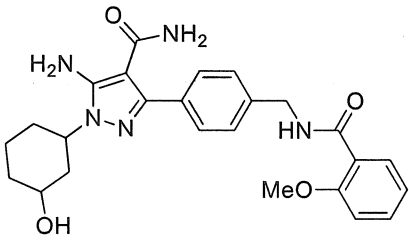
5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-(*o*-tolyl)]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(*o*-tolyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbamid (0,19mmol), sau khi tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 456,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,42 phút, m/z 456,3 [M+H]⁺.

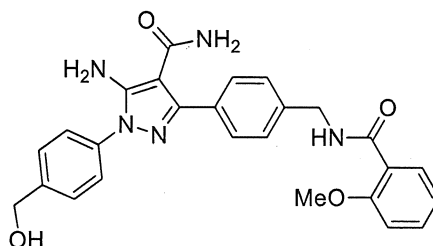
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,81 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,4, 1,7Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,3Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 48: 5-amino-1-(3-hydroxycyclohexyl)-3-[4-[[[(2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Natri bo (22,10mmol) được cho  hydrua (836mg, 22,10mmol) thêm vào dung dịch chứa 5-amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3-oxocyclohexyl)pyrazol-4-carboxamit (0,44mmol) trong MeOH (15ml), hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 14 giờ khi sự thoát khí ngừng lại. Hỗn hợp phản ứng lại được làm lạnh đến 0°C và cho thêm tiếp natri bo hydrua (22,1mmol) vào và hỗn hợp phản ứng lại được gia nhiệt đến 60°C. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội và tôi bằng amoni clorua, và sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,30 phút, m/z 464,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,90 phút, m/z 464,3 [M+H]⁺.

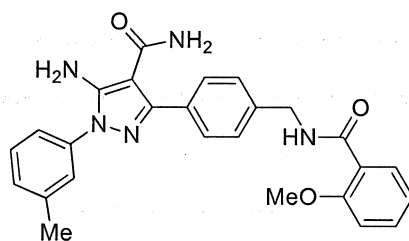
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,6, 0,9Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,70 (d, *J* = 4,9Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 1H), 1,15-1,01 (m, 1H).

Ví dụ 49: 5-amino-1-[4-(hydroxymetyl)phenyl]-3-[4-[[2-methoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa axit 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-methoxybenzoyl)

amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl] benzoic (0,05mmol) trong THF (3ml) được cho thêm vào boran-dimetylsulfua (0,24mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, được tôi bằng cách cho thêm dung dịch amoni clorua bão hoà (1ml) và phân bố. Lóp nước được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,01mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,31 phút, m/z 472,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,95 phút, m/z 472,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,75 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,35-5,27 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 4H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 50: 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-(*m*-tolyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(*m*-tolyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,29mmol) và *m*-tolylhydrazin (0,34mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,02 phút, m/z 353,0 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(*m*-tolyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonyl]amit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (0,39mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(*m*-tolyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,20mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 10-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có

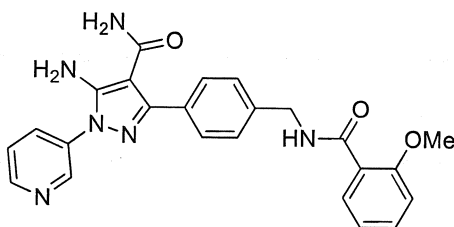
tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, m/z 438,3 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(*m*-tolyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(*m*-tolyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit (0,19mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 456,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,59 phút, m/z 456,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6$, 1,7Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 6H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 51: 5-amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H mà không sử dụng triethylamin, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-methoxy-metylen]propandinitril (0,42mmol) và 3-pyridylhydrazin (0,46mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,42mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 5,21 phút, m/z 339,9 $[M]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,42mmol) và kali triflo-[[2-methoxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,46mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,30mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn):

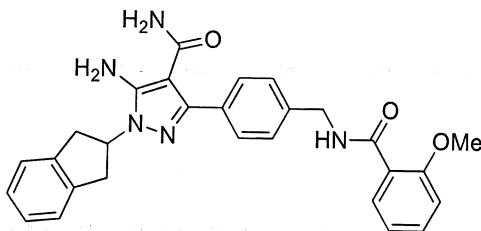
4,44 phút, m/z 425,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(3-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit (0,14mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,29 phút, m/z 443,4 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,86 phút, m/z 443,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,76 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,9$, 1,6Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7$, 1,8Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H) 7,03 (td, $J = 7,7$, 1,1Hz, 1H), 6,63 (br s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H)

Ví dụ 52: 5-amino-1-indan-2-yl-3-[4-[[[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-(indan-2-ylidenamino)carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 2-indanon (1,14mmol) và *tert*-butyl carbazate (1,36mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,89mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,54 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Indan-2-ylhydrazin hydroclorua

tert-Butyl *N*-(indan-2-ylidenamino)carbamate (0,89mmol) được hòa tan trong THF (5ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 1,52mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp

phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM, và các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng dung dịch hydroclorua (1,25M trong MeOH, 9,04mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất indan-2-ylhydrazin hydroclorua dạng thô (0,89mmol). UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 0,83 phút, m/z 149,0 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-indan-2-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,68mmol) và indan-2-ylhydrazin hydroclorua (0,82mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,45 mol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,09 phút, m/z 381,1 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-(5-Amino-4-xyano-1-indan-2-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-indan-2-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,45mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,63mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này benzamit (0,34 mol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,27 (dd, $J = 7,8, 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 4H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (dd, $J = 16,1, 7,1\text{Hz}$, 2H), 3,45 (dd, $J = 16,4, 8,7\text{Hz}$, 2H).

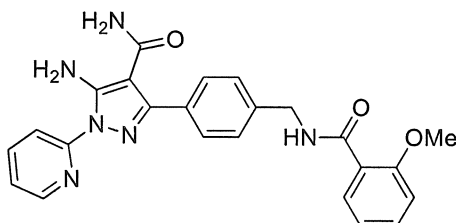
5-Amino-1-indan-2-yl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-indan-2-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,11mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,65 phút, m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,85 phút, m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,72 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 6,2,$

1,7Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,23-5,15 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 4H).

Ví dụ 53: 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-pyridyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H mà không sử dụng triethylamin, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,24mmol) và 2-hydrazinopyridin (1,36mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,24mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) là chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,03 phút, m/z 340,1 $[\text{M}]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonyl

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-pyridyl)pyrazol-4-carbonitril (0,44mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,48mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,31mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

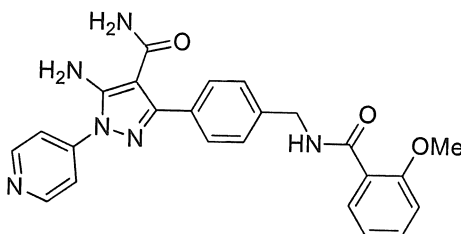
5-Amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonyl (0,31mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,67 phút, m/z 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,77 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H),

8,01-7,96 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,69 (br s, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,6, 0,8\text{Hz}$, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ví dụ 54: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(4-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-pyridyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H mà không sử dụng trietylamin, từ hợp chất 4-pyridylhydrazin (1,44mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,31mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,31mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 4,66 phút, m/z 341,9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-Amino-4-xyano-1-(4-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-pyridyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,44mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,48mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,36mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

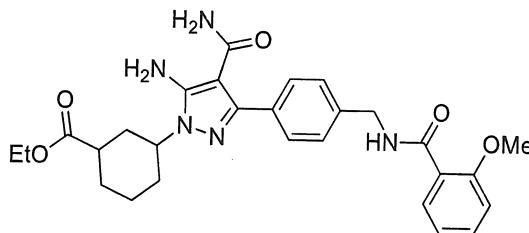
5-Amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(4-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,36mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,19 phút, m/z 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,67 phút, m/z 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,76 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 8,69-8,67 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,50-7,45 (m,

3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,03 (td, $J = 7,6, 1,0\text{Hz}$, 1H), 6,81 (br s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 55: ethyl 3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1)



Etyl 3-(*tert*-butoxycarbonylhydrazono)xyclohexancarboxylat

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất ethyl 3-oxoxyclohexancarboxylat (5,04mmol) và *tert*-butyl carbazat (5,30mmol) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng MeOH và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước. Lớp hữu cơ được cho đi qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (3,77mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 285,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etyl 3-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất ethyl 3-(*tert*-butoxycarbonylhydrazono)xyclohexancarboxylat (3,77mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (3,04mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 1,47mmol) và hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 1,21mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, Chất đồng phân 1): 2,05 phút, m/z 419,1 $[\text{M}+2]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, Chất đồng phân 2): 2,11 phút, m/z 419,1 $[\text{M}+2]^+$

Etyl 3-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1)

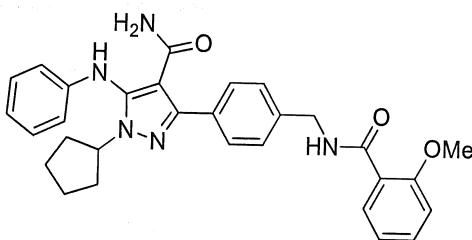
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (1,11mmol) và ethyl 3-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1, 0,72mmol) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua

tắm Celite® và rửa bằng DCM. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (chất đồng phân 1, 0,72mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút, m/z 502,3 [M+H]⁺

Etyl 3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1)

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất etyl 3-[5-amino-4-xyano-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1, 0,30mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,03mmol, 10%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 520,4 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,76 phút, m/z 520,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,6, 1,0Hz, 1H), 6,27 (br s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,2Hz, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,93-1,43 (m, 6H), 1,22 (t, *J* = 6,9Hz, 3H)

Ví dụ 56: 5-anilino-1-xyclopentyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Anilino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Huyền phù chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,15mmol), axit phenylboronic (0,30mmol) và đồng (II) axetat (0,15mmol) trong DCM (1ml) được cho thêm trietylamin (0,30mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 20-60% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,30 phút, m/z 407,0 [M]⁺

N-[[4-(5-anilino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-2-metoxyc-

benzamid

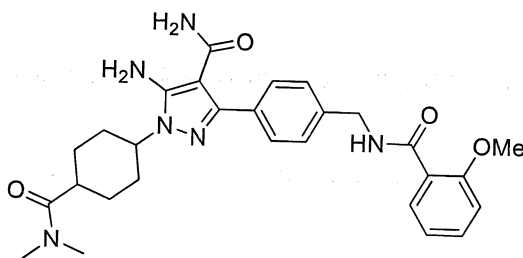
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-anilino-3-(4-bromophenyl)-1-xylopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,10mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 20-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,04 phút, m/z 492,1 $[M+H]^+$

5-Anilino-1-xylopentyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-anilino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,09mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-3% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,88 phút, m/z 510,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,47 phút, m/z 510,2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,22-7,09 (m, 4H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,01-1,76 (m, 6H), 1,63-1,48 (m, 2H).

Ví dụ 57: 5-amino-1-[4-(dimethylcarbamoyl)xylohexyl]-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid (chất đồng phân 1, Ví dụ 57a, và chất đồng phân 2, Ví dụ 57b)

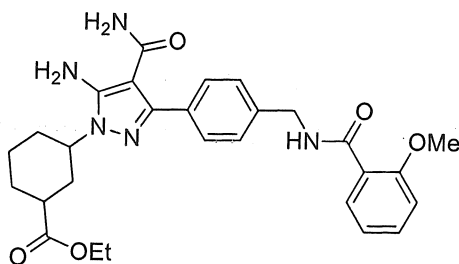
5-Amino-1-[4-(dimethylcarbamoyl)xylohexyl]-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 0,14mmol) được cho vào dung dịch chứa dimethylamin (2M trong THF, 0,92mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,27mmol) và axit 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexan carboxylic (0,09mmol) trong THF (0,50ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 40°C và khuấy trong 16 giờ. Cho thêm lần lượt dimethylamin bổ sung (2M trong THF, 0,92mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,27mmol) và dung dịch chứa anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 0,14mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ, và sau đó được làm nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và DCM. Lớp nước được chiết bằng DCM (×3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-8% trong DCM thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1: 0,04mmol, hiệu suất 42%) và hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2: 0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn; chất đồng phân 1): 1,40 phút, m/z 519,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài; chất đồng phân 1): 3,71 phút, m/z 519,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, chất đồng phân 1): 8,73 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H).

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn; chất đồng phân 2): 1,37 phút, m/z 519,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài; chất đồng phân 2): 3,67 phút, m/z 519,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, chất đồng phân 2): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 9,0Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H).

Ví dụ 58: etyl 3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 2)



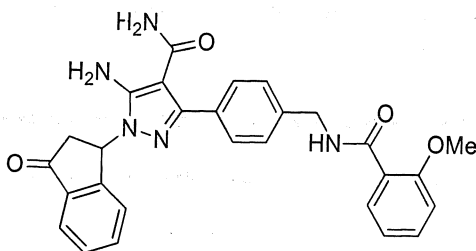
Etyl 3-[5-amino-4-xyano-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 2)

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất etyl 3-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 2, 0,72mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (1,11mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (chất đồng phân 2, 0,72mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 502,3 $[M+H]^+$

Etyl 3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 2)

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất etyl 3-[5-amino-4-xyano-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 2, 0,30mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 0,02mmol, hiệu suất 6%). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 520,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,23 phút, m/z 520,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 0,7$ Hz, 1H), 6,35 (br s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 5H), 1,51-1,36 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 59: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(3-oxoindan-1-yl)pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(3-oxoindan-1-yliden)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 1,3-indandion (1,37mmol) và *tert*-butyl carbazate (1,44mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 10-50% EtOAc trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,86mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 10,19 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

tert-Butyl *N*-[(3-oxoindan-1-yl)amino]carbamate

Theo phương pháp chung F, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3-oxoindan-1-yliden)amino]carbamate (0,75mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,57mmol) là dầu không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, *m/z* 285,1 [M+Na]⁺

[(3-Oxoindan-1-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(3-oxoindan-1-yl)amino]carbamate (0,57mmol) trong DCM (5ml) được cho thêm TFA (60mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,57mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,89-7,35 (m, 4H), 5,21-5,10 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-oxoindan-1-yl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,46mmol) và [(3-oxoindan-1-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (0,10mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,84 phút, *m/z* 394,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(3-oxoindan-1-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbazat

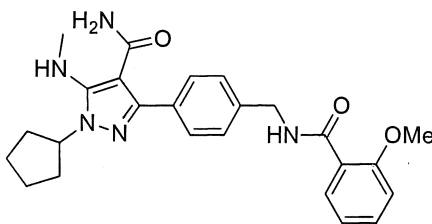
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-oxoindan-1-yl)pyrazol-4-carbonitril (0,1mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,13mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên

silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 478,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-(3-oxoindan-1-yl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-oxoindan-1-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,03mmol), sau khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-CMS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,47 phút, m/z 496,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,74 phút, m/z 496,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 4H), 7,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,20 (dd, $J = 7,7, 3,5$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 18,5, 7,6$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 18,6, 3,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 60: 1-xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-5-(metylamino)pyrazol-4-carboxamit



3-(4-Bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(metylenamino)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol) được hòa tan trong MeOH (3ml) được cho thêm paraformaldehyt (0,91mmol) và natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,81mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố giữa DCM và nước. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$), và các lớp hữu cơ kết hợp được cho đi qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,30mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,09 phút, m/z 377,0 $[M+MeOH+2]^+$

3-(4-Bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(metylamino)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa 3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(metylenamino)pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol) trong MeOH (3ml) được cho thêm natri bo hydrua (3,02mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tôi cẩn thận bằng dung dịch NH₄Cl bão hoà trong nước. Tiếp đó, lớp nước được chiết bằng DCM (×3), và các lớp hữu cơ kết hợp được cho đi qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 20-60% trong heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,20mmol,) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,14 phút, m/z 347,0 [M+2]⁺

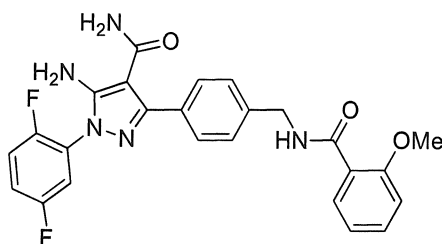
N-[[4-[4-xyano-1-xyclopentyl-5-(metylamino)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxymybenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(metylamino)pyrazol-4-cacbonitril (0,20mmol) và kali triflo-[[2-metoxymybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,22mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 20-60% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 430,1 [M+H]⁺

1-Xyclopentyl-3-[4-[[2-metoxymybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-5-(metylamino)pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[4-xyano-1-xyclopentyl-5-(metylamino)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxymybenzamid (0,11mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-4% trong DCM và sắc ký cột pha ngược, rửa giải bằng MeCN 20-70% trong nước chứa axit formic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 448,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 4,30 phút, m/z 448,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 5,6Hz, 3H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 61: 5-amino-1-(2,5-diflophenyl)-3-[4-[[2-metoxymybenzoyl]amino] metyl]

phenyl]pyrazol-4-carboxamit5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,5-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) và (2,5-diflophenyl)hydrazin (0,76mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 0-60% EtOAc trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,92 phút, m/z 375,0 $[M]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,5-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

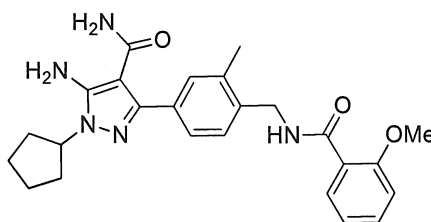
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,5-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,24mmol) và kali triflo-[(2-metoxibenzoyl)amino]metylboranuide (0,26mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng gồm màu vàng sẫm. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 460,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2,5-diflophenyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,5-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,26mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol, hiệu suất 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 478,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,42 phút, m/z 478,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,77 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,8$, 7,7Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 8H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 62: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]-3-metyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[(4-bromo-2-metyl-phenyl)metyl]-2-metoxycarbonylbenzamidit

Dung dịch chứa 4-bromo-2-metyl-benzonitril (5,10mmol) được hòa tan trong THF (30ml) được cho thêm dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 15,30mmol) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi được làm ấm đến RT và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi nhỏ giọt bằng MeOH. Các thành phần dễ bay hơi được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được phân bố với dung dịch NaOH trong nước (1M) và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4-bromo-2-metyl-phenyl)methanamin dạng thô, sau đó hợp chất này được hòa tan trong THF (20ml) và *N,N*-diisopropyletylamin (15,29mmol) được cho thêm vào. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trước khi 2-metoxycarbonyl clorua (5,61mmol) được cho thêm vào. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút trước khi hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, được xử lý và được tinh chế (sắc ký cột, EtOAc 0-30% trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,49mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 336,1 [M+2]⁺

N-[4-(5-amino-4-xyano-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-metyl-phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamidit

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[(4-bromo-2-metyl-phenyl)metyl]-2-metoxycarbonylbenzamidit (2,49mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (2,49mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,95 phút, m/z 382,2 [M+H]⁺

N-[4-(5-amino-4-xyano-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-metyl-phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamidit

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất 2-metoxycarbonyl-*N*-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]benzamidit (2,04mmol), sau khi tinh chế (sắc ký cột nhanh, EtOAc 0-100% trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục

này (0,48mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 362,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)-2-metyl-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

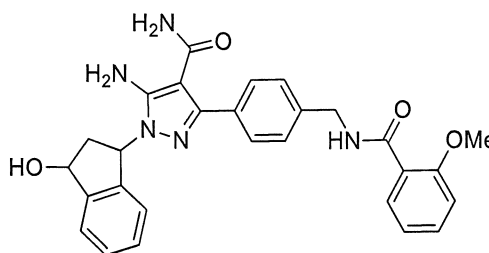
Xesi cacbonat (0,63mmol) được cho vào hỗn hợp chứa *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1 H -pyrazol-3-yl)-2-metyl-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,48mmol) và bromoxyclopentan (0,53mmol) trong DMF (5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng MeOH 0-1% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,81 phút, m/z 430,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-xylopentyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]-3-metyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)-2-metyl-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,15mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 25-100% EtOAc trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,04 phút, m/z 448,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,61 (t, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,7$, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 63: 5-amino-1-(3-hydroxyindan-1-yl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(3-hydroxyindan-1-yl)amino]carbamit

Hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3-oxoindan-1-yliden)amino]carbamit (0,58mmol) được

hòa tan trong THF (5ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2 M trong THF, 3,45mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước được cho thêm vào và sau đó hỗn hợp này được xử lý và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,57mmol) là chất rắn màu cam nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 287,0 [M+Na]⁺

[(3-Hydroxyindan-1-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(3-hydroxyindan-1-yl)amino]carbamate (0,57mmol) trong DCM (5ml) được cho thêm axit trifloaxetic (57mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất [(3-hydroxyindan-1-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (0,57mmol) dạng thô. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,57-7,31 (m, 4H), 5,04-4,99 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-hydroxyindan-1-yl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,46mmol) và [(3-hydroxyindan-1-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (0,55mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,28mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,87 phút, 396,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-hydroxyindan-1-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

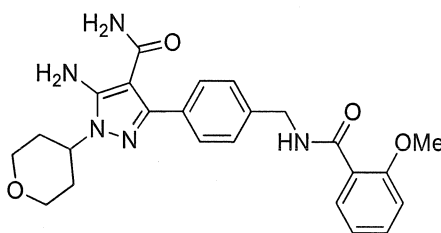
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-hydroxyindan-1-yl)pyrazol-4-carbonitril (0,28mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,39mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,25mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,75 phút, m/z 480,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3-hydroxyindan-1-yl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-hydroxyindan-1-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,10mmol), sau

khi tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPL-CMS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,68 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 6H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,68 (d, *J* = 7,4Hz, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H)

Ví dụ 64: 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonylamino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-Amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,27mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,30mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng gồm màu vàng sẫm. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, m/z 432,3 [M+H]⁺

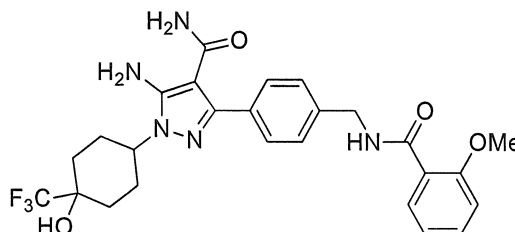
5-Amino-3-[4-[[2-metoxycarbonylamino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,33mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, sau đó tinh chế bằng cột SCX SPE, rửa giải bằng MeOH, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 450,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch

dài): 3,57 phút, m/z 450,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,77 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7$, 1,8Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H).

Ví dụ 65: 5-amino-1-[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



8-(Triflometyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

Dung dịch chứa 1,4-xyclohexandion monoetylen axetal (6,40mmol) trong THF khan (20ml) được cho thêm, trong môi trường nitơ ở nhiệt độ $0^\circ C$, trimetyl(triflometyl)silan (12,8mmol), sau đó cho thêm tetrabutylamonit florua (1,0M trong THF, 13,4mmol). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến $25^\circ C$ và khuấy trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch amonit clorua bão hòa trong nước (10ml) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,83mmol) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,00-3,92 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H).

4-Hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexanon

Dung dịch chứa 8-(triflometyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (5,84mmol) trong axeton (29ml) được cho thêm axit clohydric (4M, 8,75mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng và, Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,12mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6,26 (br s, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H).

tert-Butyl N-[[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyliden]amino]carbamit

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexanon (5,12mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(2,29mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,60 (br s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyliden]amino]carbamate (2,29mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,89mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,94 phút, m/z 430,9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

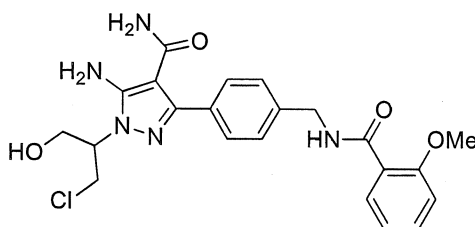
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]pyrazol-4-cacbonitril (0,42mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,46mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, m/z 514,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[4-hydroxy-4-(triflometyl)xyclohexyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,24mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,095mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,91 phút, m/z 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 1,0\text{Hz}$, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,86 (br s, 1H), 4,54 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H).

Ví dụ 66: 5-amino-1-[1-(clometyl)-2-hydroxy-etyl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-(oxetan-3-ylidenamino)carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 3-oxetanon (6,94mmol) và *tert*-butyl carbamat (7,29mmol), sau khi rửa chất thô bằng heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,51mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 10,25 (s, 1H), 5,19-5,15 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

tert-Butyl *N*-(oxetan-3-ylamino)carbamate

Theo phương pháp chung F, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-(oxetan-3-ylidenamino)carbamate (4,40mmol), sau 2 ngày, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,84mmol) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,38 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,51 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 4,37 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 1,40 (s, 9H)

Oxetan-3-ylhydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-(oxetan-3-ylamino)carbamate (3,84mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,88mmol) dưới dạng dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,81-3,71 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(clometyl)-2-hydroxy-etyl]pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,38mmol) và oxetan-3-ylhydrazin hydroclorua (0,46mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, m/z 357,1 $[\text{M}+2]^+$

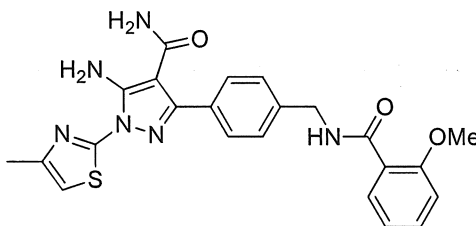
N-[[4-[5-amino-1-[1-(clometyl)-2-hydroxy-etyl]-4-xyano-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(clometyl)-2-hydroxy-etyl]pyrazol-4-carbonitril (0,20mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,28mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 440,2 $[\text{M}]^+$

5-Amino-1-[1-(clometyl)-2-hydroxy-etyl]-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-1-[1-(clometyl)-2-hydroxy-etyl]-4-xyano-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,11mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES+, có tính axit mạch ngắn): 1,33 phút, m/z 458,2 $[M]^+$. UPLC-MS (ES+, có tính axit mạch dài): 2,98 phút, m/z 458,2 $[M]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,11 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,59-4,52 (m, 3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 2H).

Ví dụ 67: 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazol-4-carboxamid



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) và (4-metylthiazol-2-yl)hydrazin (0,91mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,32mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES+, có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 362,0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

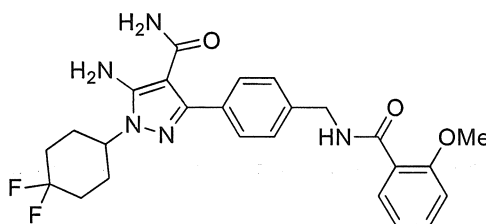
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazol-4-cacbonitril (86mg, 0,24mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (100mg, 0,37mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES+, có tính axit mạch ngắn): 1,64 phút, m/z 445,2 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-(4-metylthiazol-2-yl)pyrazol-4 carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4-methylthiazol-2-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,05mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,34 phút, *m/z* 463,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,01 phút, *m/z* 463,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,80-8,72 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,9Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 6,9Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,14 (d, *J* = 1,2Hz, 3H)

Ví dụ 68: 5-amino-1-(4,4-difloxylohexyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



(4,4-Difloxylohexyl)hydrazin hydroclorua

Dung dịch chứa 4,4-difloxylohexanol (5,40mmol) trong toluen (20ml) được cho thêm triphenylphosphin (8,10mmol) và di-*tert*-butylazodicarboxylat (6,48mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được cô. MeOH (30ml) và sau đó là dung dịch hydroclorua (4M trong 1,4-dioxan, 10,8ml, 43,19mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc, phần nước lọc được cô và cho thêm EtOAc thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,52mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,11-3,05 (m, 1H), 2,11-1,78 (m, 6H), 1,63-1,53 (m, 2H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-difloxylohexyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (133mg, 0,51mmol) và (4,4-difloxylohexyl)hydrazin hydroclorua (113mg, 0,61mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (114mg, 0,30mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,01 phút, *m/z* 383,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

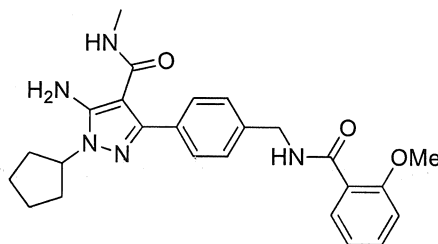
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,45mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,26mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,79 phút, m/z 466,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-3-[4-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-difloxyclohexyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (160mg, 0,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 484,2 [M+H]⁺
UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 4,09 phút, m/z 484,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,20-1,89 (m, 8H).

Ví dụ 69: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-*N*-metyl-pyrazol-4-carboxamit



Axit 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxylic

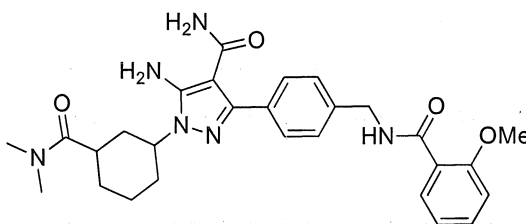
Hỗn hợp chứa etyl 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxylat (0,22mmol), natri hydroxit (5M trong nước, 1ml, 5,00mmol) và MeOH (3ml) trong THF (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 48 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội và MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa bằng axit clohydric (6M) ở nhiệt độ 0°C cho đến khi quan sát thấy chất kết tủa. Tiếp đó, lớp nước được chiết và, sau khi cô, thu được hợp chất nêu ở

đề mục này dạng thô (0,20mmol) là chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 4,87 phút, m/z 435,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-N-metyl-pyrazol-4-carboxamit

Axit 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxylic (30mg, 0,07mmol) được hòa tan trong DMF (3ml) trong môi trường nitơ. HATU (34mg, 0,09mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (36 μ l, 0,21mmol) được cho thêm vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút. Sau đó, metylamin (2M trong THF, 104 μ l, 0,21mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 48 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,80 phút, m/z 448,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,21 phút, m/z 448,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,72 (t, J = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,59 (d, J = 4,7Hz, 3H), 2,03-1,76 (m, 6H), 1,64-1,56 (m, 2H).

Ví dụ 70: 5-amino-1-[3-(dimethylcarbamoyl)xyclohexyl]-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1)



Lithi-3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1)

Huyền phù chứa lithi hydroxit (9mg, 0,39mmol) trong dung dịch chứa etyl 3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1, 0,19mmol) trong THF (1,5ml) và nước (0,4ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (chất đồng phân 1, 0,19mmol,) hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn):

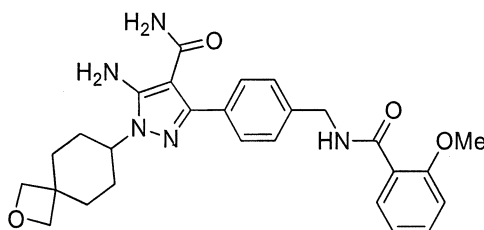
1,60 phút, m/z 492,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-[3-(dimethylcarbamoyl)cyclohexyl]-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1)

Lithi-3-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]cyclohexancarboxylat (chất đồng phân 1, 95mg, 0,19mmol), trong THF (2ml), cùng với dung dịch dimethylamin (2M trong THF, 0,05ml, 0,96mmol) và dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 0,34ml, 0,57mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,03mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 519. 2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,87 phút, m/z 519,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6$, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,24 (br s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,89-1,51 (m, 7H).

Ví dụ 71: 5-amino-3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ylidenamino)carbamit

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 2-oxaspiro[3.5]nonan-7-on (120mg, 0,86mmol) và *tert*-butyl carbazat (136mg, 1,03mmol) thu được hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ylidenamino)carbamit (0,86mmol) dạng thô là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,58 (s, 1H), 4,33 (s, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Hợp chất *tert*-butyl *N*-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ylidenamino)carbamit (0,85mmol) được hòa tan trong THF (10ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 0,73ml, 1,45mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được cô và phần cặn được hòa tan trong DCM (5ml), tiếp đó cho thêm TFA (0,88ml, 4,27mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong EtOH (10ml). Sau đó, hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,65mmol) và trietylamin (3,23mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 3 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,30mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,96 phút, m/z 386,9 [M]⁺

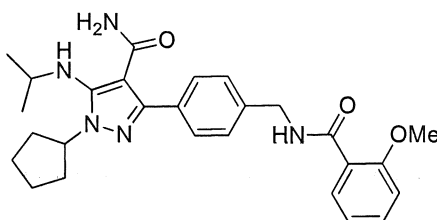
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrazol-4-cacbonitril (0,22mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,31mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, 472,2 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,24mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,65 phút, m/z 490,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,89 phút, m/z 490,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 4H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,7Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 2H).

Ví dụ 72: 1-xyclopentyl-5-(isopropylamino)-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



3-(4-Bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(isopropylamino)pyrazol-4-cacbonitril

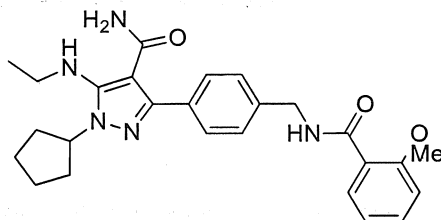
Hỗn hợp chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol), xesi cacbonat (0,91mmol) và 2-brompropan (0,72mmol) trong DMF (10ml) được gia nhiệt tới nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,45 phút, m/z 375,0 [M+2]⁺

N-[[4-[4-xyano-1-xyclopentyl-5-(isopropylamino)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(isopropylamino)pyrazol-4-cacbonitril (0,13 mol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,18 phút, m/z 458,2 [M+H]⁺

1-Xyclopentyl-5-(isopropylamino)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[4-xyano-1-xyclopentyl-5-(isopropylamino)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,12mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch dài): 4,99 phút, m/z 476,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,4Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,06-1,79 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,4Hz, 6H).

Ví dụ 73: 1-xyclopentyl-5-(etylamino)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

3-(4-Bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(etylaminopyrazol-4-cacbonitril

Hỗn hợp chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol) và xesi cacbonat (295mg, 0,91mmol) và iodoetan (0,36mmol) trong DMF (5ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,33 phút, m/z 361,0 [M+2]⁺

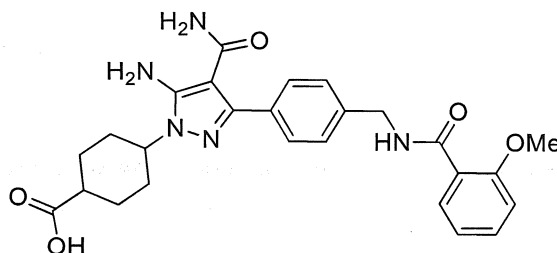
N-[[4-[4-xyano-1-xyclopentyl-5-(etylaminopyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-5-(etylaminopyrazol-4-cacbonitril (0,15mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,14mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,11 phút, m/z 444,2 [M+H]⁺

1-Xyclopentyl-5-(etylaminopyrazol-3-yl)-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[4-xyano-1-xyclopentyl-5-(etylaminopyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 4,84 phút, m/z 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,3Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 6,4Hz, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 6H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,1Hz, 3H).

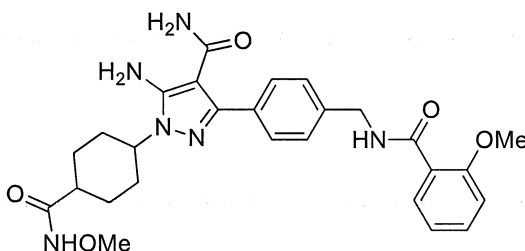
Ví dụ 74: axit 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl] amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylic



Axit 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylic

Lithi hydroxit (6,16mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa etyl 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylat (0,62mmol) trong THF (3ml) và nước (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội đến RT. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH = ~2 bằng axit clohydric (1M). Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hỗn hợp không tách được chứa hợp chất nêu ở đề mục này dạng *cis* và *trans* (0,39mmol) là chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 492,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,67 phút, m/z 492,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, hỗn hợp *cis/trans*): 12,1 (br s, 1H), 8,73 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,40-6,25 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,64-2,10 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,93-1,39 (m, 6H).

Ví dụ 75: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[4-(metoxycarbamoyl)xyclohexyl]pyrazol-4-carboxamit

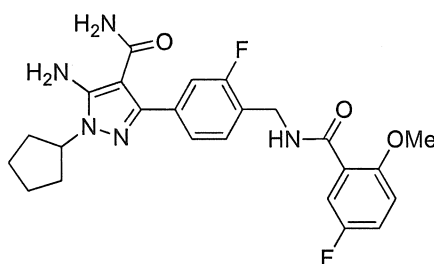


5-Amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[4-(metoxycarbamoyl)xyclohexyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch chứa anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 0,27mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,92mmol), metoxyamin hydroclorua (0,22mmol) và axit 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]xyclohexancarboxylic (0,18mmol) trong THF (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 521,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,58 phút, m/z 521,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , hỗn hợp *cis/trans*): 11,02 (s, 0,45H), 10,95 (s, 0,55H), 8,78-8,70 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,36 (s, 0,90H), 6,30 (s, 1,10H), 4,55 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 0,45H), 2,12-1,92 (s, 2,55H), 1,92-1,49 (m, 6H).

Ví dụ 76: 5-amino-1-xycllopentyl-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



(4-Bromo-2-flo-phenyl)methanamin

Hợp chất 4-bromo-2-flobenzonitril (5,00mmol) trong THF (30ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 15,0ml) được cho thêm nhỏ giọt vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút trước khi được cho tiếp xúc với RT và được khuấy trong 16 giờ. MeOH được cho thêm nhỏ giọt vào (30ml) và dung dịch được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa dung dịch nước chứa NaOH (1M) và EtOAc. Lốp hữu cơ được xử lý để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,00mmol) dưới dạng dầu màu vàng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,42-7,27 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 2H).

N-[(4-bromo-2-flo-phenyl)metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Dung dịch chứa (4-bromo-2-flo-phenyl)methanamin (5,00mmol) trong THF (8ml) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa axit 5-flo-2-metoxibenzoic (1,03g, 6,04mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (5,22ml, 30,0mmol) và dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 4,46ml, 7,50mmol) trong THF (17ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau khi xử lý và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,18mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,98 phút, m/z 357,9 $[M+2]^+$

5-Flo-*N*-[[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]-2-metoxo-benzamit

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[(4-bromo-2-flo-phenyl)metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (3,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,30mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,14 phút, m/z 404,0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất 5-flo-*N*-[[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]-2-metoxo-benzamit (1,65mmol) và 5-amino-3-bromo-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (1,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,78mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 384,0 [M+H]⁺

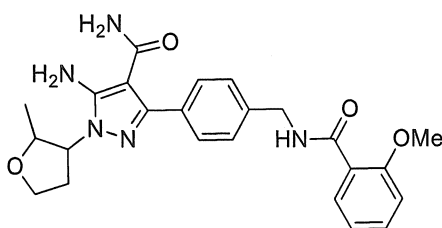
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xycllopentyl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

Xesi cacbonat (1,64mmol), *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (1,27mmol) và bromoxyclopentan (1,39mmol) trong DMF (10ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,04 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-xycllopentyl-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xycllopentyl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (0,11mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,93 phút, m/z 470,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 5,12 phút, m/z 470,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,81 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 77: 5-amino-3-[4-[(2-metoxobenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1)



tert-Butyl N-[(2-metyltetrahydrofuran-3-yliden)amino]carbamate

Hợp chất *tert*-butyl carbazate (11,99mmol) và 2-metyltetrahydro-3-furanon (9,99mmol) trong EtOH (25ml) được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng DCM, được rửa lần lượt bằng nước và dung dịch NaHCO₃ bão hoà, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,99mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,22 (s, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,44 (d, *J* = 6,4Hz, 3H).

(2-Metyltetrahydrofuran-3-yl)hydrazin

Theo các phương pháp chung T và U, từ hợp chất *tert*-butyl N-[(2-metyltetrahydrofuran-3-yliden)amino]carbamate (9,99mmol), sau khi tinh chế bằng cột SCX SPE, rửa giải bằng dung dịch chứa 1M NH₃ trong MeOH, thu được hợp chất (2-metyltetrahydrofuran-3-yl)hydrazin (9,33mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,03-3,66 (m, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,90mmol) và (2-metyltetrahydrofuran-3-yl)hydrazin (2,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp không tách được của các chất đồng phân không đối quang (600mg, 1,73mmol, hiệu suất 91%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 2,02 phút, *m/z* 349,0 [M+2]⁺ và 2,07 phút, *m/z* 349,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

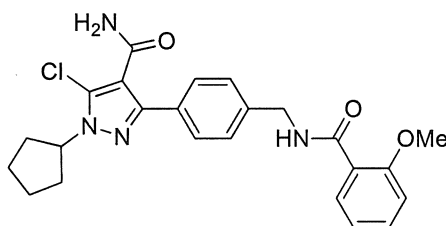
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-metyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril (0,86mmol) và kali triflo-[[2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (1,21mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,17mmol) và (chất đồng phân 2, 0,32mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, chất đồng phân 1): 1,98 phút, m/z 432,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, chất đồng phân 2): 1,96 phút, m/z 432,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1)

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (chất đồng phân 1, 0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,09mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,03 phút, m/z 450,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,49 phút, m/z 450,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,3Hz$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,7Hz$, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,5Hz$, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,43 (br s, 2H), 4,55 (d, $J = 5,9Hz$, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,2Hz$, 3H).

Ví dụ 78: 5-clo-1-xyclopentyl-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



3-(4-Bromophenyl)-1H-pyrazol-5-ol

Dung dịch chứa etyl 3-(4-bromophenyl)-3-oxopropanoat (12,2mmol) trong EtOH (20ml) và dung dịch hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 12,2mmol) được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ, tiếp đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (12,2mmol) là chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 240,6 $[M+2]^+$

3-(4-Bromophenyl)-5-clo-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

Phospho oxyclorea (29,3mmol) được cho thêm từ từ DMF khan trong môi

trường nitơ ở nhiệt độ 0°C (1,0ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 5 phút, tiếp đó 3-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazol-5-ol (4,18mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Sau khi cho thêm, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng dung dịch kali cacbonat bão hoà (20ml), và được chiết bằng EtOAc (3×20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,31mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 286,8 [M+H]⁺

3-(4-Bromophenyl)-5-clo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carbaldehyt

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (2,31mmol), xesi cacbonat (4,62mmol) và bromoxyclopentan (3,47mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,35mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,49 phút, m/z 354,9 [M+H]⁺

Axit 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carboxylic

Huyền phù chứa 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carbaldehyt (0,46mmol) trong nước (5ml) được cho thêm kali permanganat (0,91mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ và sau đó, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite® và rửa bằng nước và EtOAc. Hai lớp được tách và lớp nước được axit hóa đến độ pH = 1 bằng dung dịch HCl 1M. Tiếp đó, lớp nước được chiết bằng EtOAc (3×20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục này và axit 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (tỷ lệ 1:2) (0,86mmol), hỗn hợp này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,31 phút, m/z 370,9 [M+H]⁺

3-(4-Bromophenyl)-5-clo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carboxamit

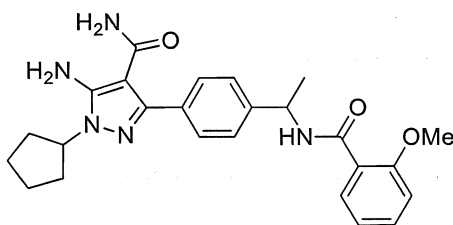
Hỗn hợp chứa axit 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carboxylic và axit 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (tỷ lệ 1:2) (0,86mmol) trong thionyl clorua (4,30mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Lượng thionyl clorua dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu, dầu này được hòa tan trong DCM khan (1,9ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 0°C

bằng bể nước đá. Amoni hydroxit (30% khối lượng trong nước, 8,58mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh và sau đó hỗn hợp này được khuấy đến RT trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong DCM và rửa bằng nước. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,24 phút, m/z 369,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Clo-1-xyclopentyl-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-5-clo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carboxamit (0,10mmol) và kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino] metyl]boranuide (29mg, 0,11mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,23 phút, m/z 453,0 $[\text{M}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 6,07 phút, m/z 453,1 $[\text{M}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,71 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,6, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,14 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H).

Ví dụ 79: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[1-[(2-metoxybenzoyl)amino]etyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[1-(4-bromophenyl)etyl]-2-metoxy-benzamit

Dung dịch chứa 4-bromo- α -metylbenzylamin (6,57mmol) và N,N -

diisopropyletylamin (9,85mmol) trong THF khan (30ml) và 2-metoxycarbonyl clorua (7,22mmol) ở nhiệt độ 0°C được để ấm đến RT và khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được khuấy bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (40ml), chiết bằng EtOAc (3×20ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2×30ml), dung dịch nước muối bão hòa (30ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,19mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,96 phút, m/z 336,1[M+2]⁺

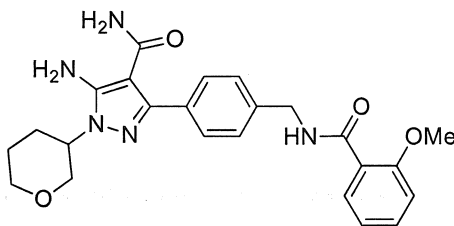
2-Metoxycarbonyl-N-[1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl]benzamide

Theo phương pháp chung J, từ hợp chất N-[1-(4-bromophenyl)ethyl]-2-metoxycarbonylbenzamide (0,90mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,87mmol) dưới dạng dầu màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,12 phút, m/z 382,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-cyclopentyl-3-[4-[1-[(2-metoxycarbonyl)amino]ethyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamide

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất 5-amino-3-bromo-1-cyclopentylpyrazol-4-carboxamide (0,26mmol) và 2-metoxycarbonyl-N-[1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl]benzamide (0,26mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,47 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 5,82 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,52 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 5H), 7,14 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,30 (br s, 2H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,0Hz, 3H)

Ví dụ 80: 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamide



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamide

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,49mmol) và tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,49mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,17 phút, m/z 346,9 $[\text{M}]^+$

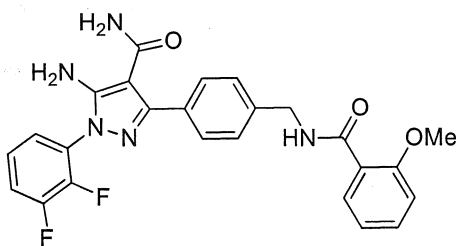
N-[[4-(5-Amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,24mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,21mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 450,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 5,07 phút, m/z 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,74 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 5H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H).

Ví dụ 81: 5-amino-1-(2,3-diflophenyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,3-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-

metylen]propandinitril (0,38mmol) và (2,3-diflophenyl)hydrazin (0,46mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,29mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,08 phút, m/z 376,9 $[M+2]^+$

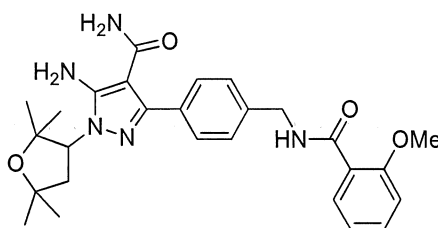
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,3-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,3-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,29mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,41mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,14mmol) dưới dạng chất rắn màu xám. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,89 phút, m/z 460,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2,3-diflophenyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,3-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 478,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,21 phút, m/z 478,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,66-7,34 (m, 8H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 82: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yliden)amino]carbamat

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất dihydro-2,2,5,5-tetrametyl-3(2H)-

furanon (1,63mmol) và *tert*-butyl carbazat (258mg, 1,95mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,62mmol) dạng thô là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,11 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yliden)amino] carbamat (1,62mmol) được hòa tan trong THF (10ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 2,75mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu phản ứng hoàn toàn. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng DCM (5ml) và TFA (8,10mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong EtOH (10ml) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,65mmol) và trietylamin (3,23mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,33 phút, m/z 389,0 $[\text{M}]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

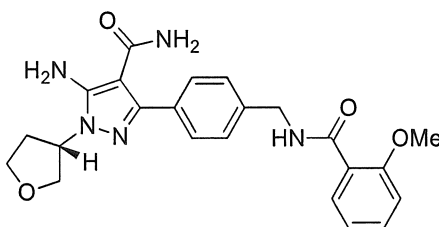
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril (0,23mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,32mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,09 phút, m/z 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,5,5-tetrametyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,19mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,02 phút, m/z 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,79 phút, m/z 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,5, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 83a: 5-amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit



[(3S)-Tetrahydrofuran-3-yl]hydrazin hydroclorua

Dung dịch chứa (3R)-tetrahydrofuran-3-ol (11,35mmol) trong toluen (20ml), triphenylphosphin (17,0mmol), và di-*tert*-butylazodicarboxylat (13,6mmol) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan lại trong MeOH (50ml). Dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 90,79mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh lại trong EtOAc và MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,32mmol) dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,81-3,72 (m, 3H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).

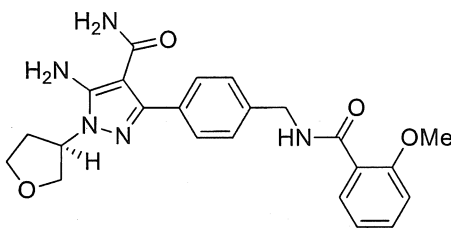
N-[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril (0,39mmol) và kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,59mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,35mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,94 phút, m/z 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, *m/z* 436,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,96 phút, *m/z* 436,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 7,7Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H).

Ví dụ 83b: 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit



[(3*R*)-Tetrahydrofuran-3-yl]hydrazin hydroclorua

Dung dịch chứa (*S*)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran (11,4mmol) trong toluen (20ml), triphenylphosphin (17,0mmol) và di-*tert*-butylazodicarboxylat (13,6mmol) ở nhiệt độ 0°C được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, MeOH (50ml) và dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 90,8mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền với EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,4mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,82-3,62 (m, 5H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H)

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

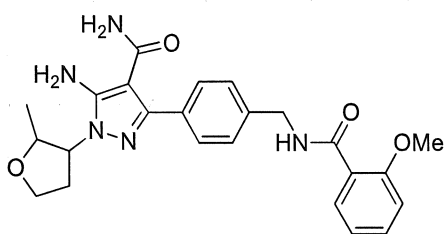
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril (0,27mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,41mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có

tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 418,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit (0,30mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 3,94 phút, m/z 436,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,96 phút, m/z 436,1 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

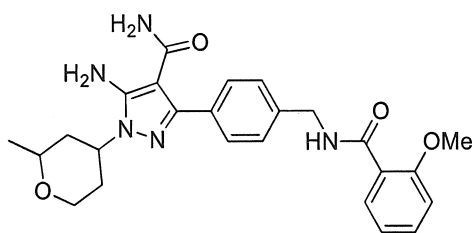
Ví dụ 84: 5-amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 2)



5-Amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 2)

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-[2-metyltetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit (chất đồng phân 2, 0,32mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 0,07mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 450,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,02 phút, m/z 450,1 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,39 (br s, 2H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 0,83 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 85: 5-amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(2-

metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carboxamit**tert-Butyl N-[(2-metyltetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamate**

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 2-metyldihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (2,03mmol) và *tert*-butyl carbazat (2,23mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (2,04mmol) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,56 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,33-1,27 (m, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril

tert-Butyl N-[(2-metyltetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamate (2,03mmol) trong THF (10ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 3,45mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu phản ứng hoàn toàn. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (10ml) và TFA (10,1mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong EtOH (10ml). Hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,95mmol) và trietylamin (4,75mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 24 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,25mmol hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 362,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

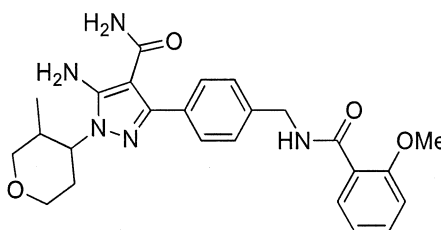
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril (0,23mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,33mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp

chất nêu ở đề mục này (0,22mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxycarbonylamino)methyl]phenyl]-1-(2-methyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2-methyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxycarbonyl (100mg, 0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,40 và 1,43 phút, m/z 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,12 và 3,20 phút, m/z 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang): 8,74 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 3H).

Ví dụ 86: 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonylamino)methyl]phenyl]-1-(3-methyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carboxamid



tert-Butyl *N*-[(3-methyltetrahydropyran-4-ylidene)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 3-methyldihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (1,75mmol) và *tert*-butyl carbazate (1,93mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,69mmol) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,52 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,20 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-methyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carbonitril

Hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3-methyltetrahydropyran-4-ylidene)amino]carbamate (1,69mmol) được hòa tan trong THF (10ml) và dung dịch phức chất boran dimethyl sulfua (2M trong THF, 2,86mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ cho

đến khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu phản ứng hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (7ml) và TFA (8,43mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong EtOH (10ml) và hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,37mmol) và triethylamin (6,84mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 24 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút và 1,86 phút, m/z 362,9 [M+2]⁺

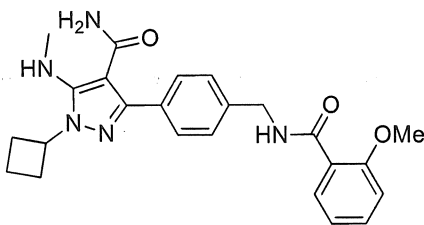
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril (0,48mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,71mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,48mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút và 1,61 phút, m/z 446,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-metyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, 1,38 phút, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 3,06 phút, 3,13 phút, m/z 464,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 8,74 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 11,3, 3,5Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 11,2, 2,6Hz, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 0,80 (d, *J* = 7,0Hz, 3H).

Ví dụ 87: 1-xyclobutyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-5-(metylaminopyrazol-4-carboxamit



3-(4-Bromophenyl)-1-cyclobutyl-5-(methylamino)pyrazol-4-carbonitril

Hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-cyclobutyl-pyrazol-4-carbonitril (0,28mmol) được hòa tan trong MeOH (2,8ml), paraformaldehyt (0,85mmol) và natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 1,70mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp này được làm nguội đến RT. Natri bo hydrua (2,84mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi cẩn thận bằng nước. Tiếp đó, lớp nước được chiết bằng DCM (×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,25 phút, m/z 331,0 [M]⁺

N-[[4-[4-cyano-1-cyclobutyl-5-(methylamino)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxi-benzamit

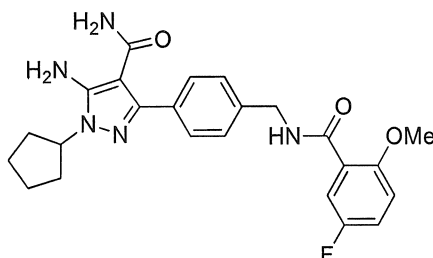
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-1-cyclobutyl-5-(methylamino)pyrazol-4-carbonitril (0,23mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]methyl]boranuide (0,25mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,11 phút, m/z 416,1 [M+H]⁺

1-Xyclobutyl-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]methyl]phenyl]-5-(methylamino)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[4-cyano-1-cyclobutyl-5-(methylamino)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxi-benzamit (0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 434,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,56 phút, m/z 434,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,72 (t, J = 6,0Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,07

(br s, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,36 (br s, 1H), 5,92 (q, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 3H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H).

Ví dụ 88: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino] metyl] phenyl]pyrazol-4-carboxamit



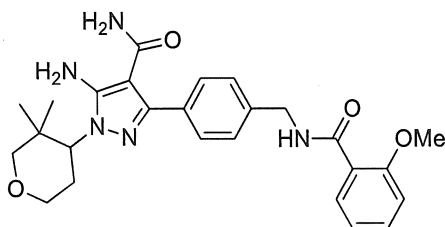
N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-cyclopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]boranuide (0,23mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,17mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,62 phút, m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,40 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,2, 4,3\text{Hz}$, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,65-4,66 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H)

Ví dụ 89: 5-amino-1-(3,3-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl N-[(3,3-dimethyltetrahydropyran-4-ylidene)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 3,3-dimetyldihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (1,72mmol) và *tert*-butyl carbazat (1,89mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,70mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,46 (s, 1H), 3,77 (t, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,36 (t, *J* = 6,0Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (s, 6H).

[(3,3-Dimethyltetrahydropyran-4-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất *tert*-butyl N-[(3,3-dimethyltetrahydropyran-4-ylidene)amino]carbamate (1,69 mol) được hòa tan trong THF (10ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 2,88mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho đến khi phương pháp TLC cho thấy chất ban đầu phản ứng hoàn toàn. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (7ml) và TFA (8,46mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,70mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,93-3,89 (m, 1H), 3,33 (d, *J* = 11,2Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,01 (d, *J* = 11,5Hz, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 11,2Hz, 6H).

(5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3-dimethyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) và [(3,3-dimethyltetrahydropyran-4-yl)amino]amoni; 2,2,2-trifloaxetat (0,91mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,72mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, *m/z* 376,9 [M+2]⁺

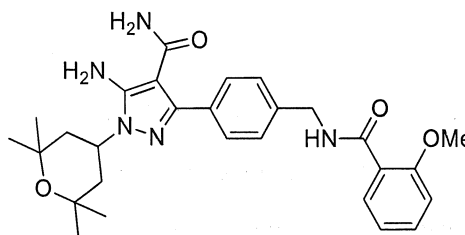
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3-dimethyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3-dimetyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carbonitril (0,27mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]boranuide (0,40mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,64 phút, m/z 460,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3,3-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3-dimetyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,21mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 478,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,30 phút, m/z 478,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,5Hz, 2H), 4,21 (dd, *J* = 11,1, 4,0Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 11,1Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

Ví dụ 90: 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carboxamid



tert-Butyl *N*-[(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 2,2,6,6-tetrametyloxan-4-on (1,60mmol) và *tert*-butyl carbazate (2,44mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,44mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,47 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carbonitril

Hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamate (1,47mmol) được hòa tan trong THF (15ml) và dung dịch phức chất boran dimethyl sulfua (2M trong THF, 4,40mmol) được cho thêm vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM (5ml) và TFA (36,10mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong EtOH (10ml) và hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) và triethylamin (3,80mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,09 phút, m/z 405,0 [M+2]⁺

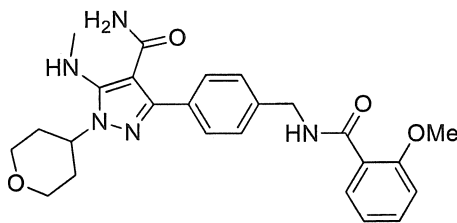
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carbonitril (0,19mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 488,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,08mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 506,2 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,63 phút, m/z 506,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,2Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,8Hz, 4H), 1,34 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

Ví dụ 91: 3-[4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-5-(metylamino)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



3-(4-Bromophenyl)-5-(methylamino)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carbonitril

Hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,86mmol) được hòa tan trong MeOH (8ml), paraformaldehyt (2,57mmol) và natri metoxit (25% khối lượng trong MeOH, 5,15mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp này được để nguội trở lại đến nhiệt độ trong phòng. Natri bo hydrua (8,58mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó được tôi cẩn thận bằng nước. Lớp nước được chiết bằng DCM (3×20ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,65mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,80 phút, m/z 362,9 [M+2]⁺

N-[[4-[4-xyano-5-(methylamino)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

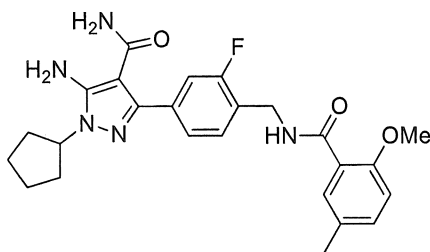
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-5-(methylamino)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,65mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,71mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,44mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 446,1 [M+H]⁺

3-[4-[[2-Metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-5-(methylamino)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[4-xyano-5-(methylamino)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,44mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,08 phút, m/z 464,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,6Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,54 (d, *J* =

8,1Hz, 2H), 7,48 (td, $J = 8,4, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,04 (td, $J = 8,1, 0,7\text{Hz}$, 1H), 6,7 (br s, 1H), 5,80 (q, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,2, 3,8\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,53-3,40 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H).

Ví dụ 92: 5-amino-1-xycllopentyl-3-[3-flo-4-[(2-metoxi-5-metylbenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[(4-Bromo-2-flo-phenyl)metyl]-2-metoxi-5-metyl-benzamit

Dung dịch chứa hợp chất (4-bromo-2-flo-phenyl)methanamin (5,00mmol) trong THF (4ml), dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 7,50mmol) trong THF (6ml), axit 2-metoxi-5-metylbenzoic (6,04mmol), và *N,N*-diisopropyletylamin (8,88mmol) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa EtOAc và dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,51mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,05 phút, m/z 353,9 [M+2]⁺

N-[[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-5-metyl-benzamit

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[(4-bromo-2-flo-phenyl)metyl]-2-metoxi-5-metyl-benzamit (3,51mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,51mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,18 phút, m/z 400,1 [M+H]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1H-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-2-metoxi-5-metyl-benzamit

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất *N*-[[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-5-metyl-benzamit (3,51mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,03mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính

axit mạch ngắn): 1,86 phút, m/z 380,0 $[M+H]^+$

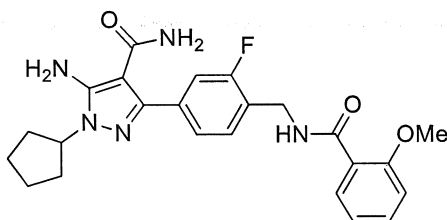
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-2-metoxy-5-metyl-benzamit

Xesi cacbonat (1,34mmol), *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1*H*-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-2-metoxy-5-metyl-benzamit (1,03mmol) và bromoxyclopentan (1,13mmol) trong DMF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3,5 giờ, sau đó hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước và EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,21 phút, m/z 448,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xylopentyl-3-[3-flo-4-[(2-metoxy-5-metyl-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xylopentyl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-2-metoxy-5-metyl-benzamit (0,07mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol, hiệu suất 24%). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,10 phút, m/z 466,2 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,88 phút, m/z 466,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34-7,30 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 93: 5-amino-1-xylopentyl-3-[3-flo-4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



2-[(4-Bromo-3-flo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung W, từ hợp chất 4-bromo-3-flobenzoyl clorua (5,29mmol) và malononitril (0,37ml, 5,81mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,15mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 266,9 [M]⁺

2-[(4-Bromo-3-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung X, từ hợp chất 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (5,11mmol) và dimetyl sulfat (15,3mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,62mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,06-8,02 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 1,9Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

5-Amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (200mg, 0,71mmol) và xyclopentylhydrazin hydroclorua (117mg, 0,85mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,48mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,06 phút, m/z 348,9 [M]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-2-metoxymetbenzamid

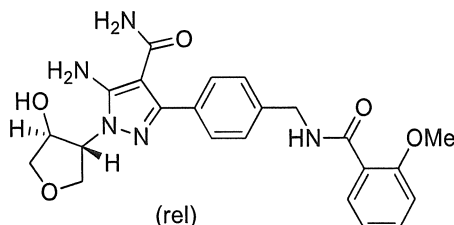
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,46mmol) và kali triflo-[[2-metoxymetbenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,69mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,80 phút, m/z 434,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[3-flo-4-[[2-metoxymetbenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-2-metoxymetbenzamid (0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,66 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,47

(m, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H).

Ví dụ 94: 5-amino-1-[*trans*-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



trans-4-Hydrazinotetrahydrofuran-3-ol

Dung dịch chứa 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan (11,62mmol) trong EtOH (39ml), được làm lạnh đến 0°C , được cho thêm nhỏ giọt hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 29,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và sau đó được gia nhiệt tới nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (11,61mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4,06-4,02 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[*trans*-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxymetylen]propandinitril (5,7mmol) và *trans*-4-hydrazinotetrahydrofuran-3-ol (6,97mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,09mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7,77-7,64 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 5,52 (d, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[*trans*-4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxytetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril

Dung dịch chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[*trans*-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril (1,43mmol) trong DMF (7,2ml) được cho thêm imidazol (3,44mmol), và *tert*-butyl-clodimetylsilan (3,15mmol). Hỗn

hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ, được làm nguội và sau đó phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat được lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,54mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,27 phút, m/z 465,0 [M+2]⁺

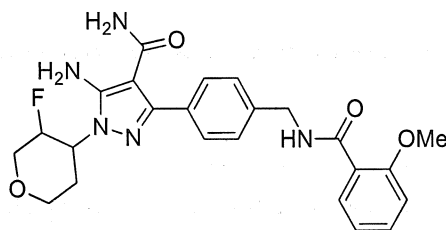
N-[[4-[5-amino-1-[*trans*-4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxytetrahydrofuran-3-yl]-4-xyano-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,76mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[*trans*-4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxytetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-cacbonitril (0,54mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,39mmol, hiệu suất 72%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,00 phút, m/z 548,2 [M]⁺

5-Amino-1-[*trans*-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-1-[*trans*-4-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxytetrahydrofuran-3-yl]-4-xyano-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,23mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,74 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,40 (br s, 2H), 5,46 (d, *J* = 4,2Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 3H), 4,15 (dd, *J* = 9,0, 6,9Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 9,3, 5,3Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (dd, *J* = 9,2, 4,6Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 9,1, 2,2Hz, 1H).

Ví dụ 95: 5-amino-1-[3-flotetrahydropyran-4-yl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1)



tert-Butyl *N*-[(3-flotetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamit

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 3-flodihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on

(1,48mmol) và *tert*-butyl carbazat (2,22mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,48mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,79 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 47,8\text{Hz}$, 1H), 4,33 (d, $J = 13,7\text{Hz}$, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-flotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3-flotetrahydropyran-4-yliden)amino]carbammat (1,48mmol) trong THF (4,9ml) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,99mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,50mmol) và hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 0,22mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, chất đồng phân 1): 1,66 phút, m/z 366,9 $[\text{M}+2]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn, chất đồng phân 2): 1,77 phút, m/z 366,9 $[\text{M}+2]^+$

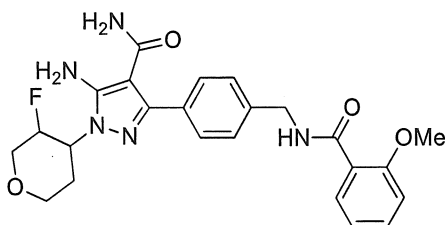
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-flotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (chất đồng phân 1)

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,70mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-flotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril (chất đồng phân 1, 0,50mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,40mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,47 phút, m/z 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-[3-flotetrahydropyran-4-yl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1)

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3-flotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (chất đồng phân 1, 0,40mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 1, 0,13mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,92 phút, m/z 468,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,45 (br s, 2H), 4,94-4,74 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 3H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72-3,44 (m, 2H), 2,63 (dd, $J = 13,0, 4,9\text{Hz}$, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H).

Ví dụ 96: 5-amino-1-[3-flotetrahydropyran-4-yl]-3-[4-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 2)



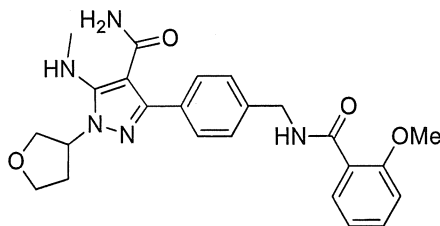
N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(3-fluorotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxybenzamide (chất đồng phân 2)

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]boranuide (0,31mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-fluorotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-carbonitril (chất đồng phân 2, 0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân 2, 0,16mmol, hiệu suất 72%). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 450,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-[3-fluorotetrahydropyran-4-yl]-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamide (chất đồng phân 2)

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(3-fluorotetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxybenzamide (chất đồng phân 2, 0,16mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM và tái kết tinh thêm ra khỏi DCM, thu được hợp chất 5-amino-1-[3-fluorotetrahydropyran-4-yl]-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamide (chất đồng phân 2, 0,02mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,09 phút, m/z 468,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,03-4,82 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 3H), 4,18 (dd, $J = 10,6, 5,4$ Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 2H).

Ví dụ 97: 3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-5-(methylamino)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamide



3-(4-Bromophenyl)-5-(metylamo)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

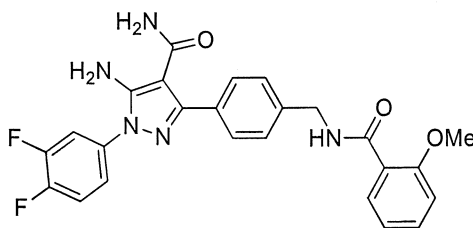
Theo phương pháp chung W, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (100mg, 0,30mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (64mg, 0,18mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,80 phút, m/z 348,9 [M+2]⁺

N-[[4-[4-xyano-5-(metylamo)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-5-(metylamo)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,18mmol) và kali triflo-[[2-metoxxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,18mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 432,1 [M+H]⁺

3-[4-[[2-Metoxxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-5-(metylamo)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-[4-xyano-5-(metylamo)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxxy-benzamit (0,13mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 450,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,08 phút, m/z 450,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,2Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,92 (q, *J* = 5,4Hz, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 5,5Hz, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H).

Ví dụ 98: 5-amino-1-(3,4-diflophenyl)-3-[4-[[2-metoxxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,4-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril

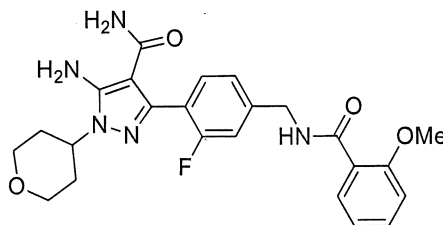
Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol) và (3,4-diflophenyl)hydrazinium clorua (0,68mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,30mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,96 phút, m/z 376,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,4-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,4-diflophenyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol) và kali triflo-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,46mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 460,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3,4-diflophenyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,4-diflophenyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,08mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 478,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,60 phút, m/z 478,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,66-7,44 (m, 7H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

Ví dụ 99: 5-amino-3-[2-flo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit2-[(4-Bromo-2-flo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung W, từ hợp chất 4-bromo-2-flo benzoyl clorua (14,1mmol) và malononitril (15,5mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô

(14,1mmol). UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 1,21 phút, m/z 266,7 [M]⁻

2-[(4-Bromo-2-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril

Theo phương pháp chung X, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-flo-phenyl)-hydroxy-metylen]propandinitril (14,6mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,52mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 280,8 [M]⁺

5-Amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,92mmol) và tetrahydropyran-4-ylhydrazin hydroclorua (1,11mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,82mmol) ở dạng màng không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,65 phút, m/z 366,9 [M+2]⁺

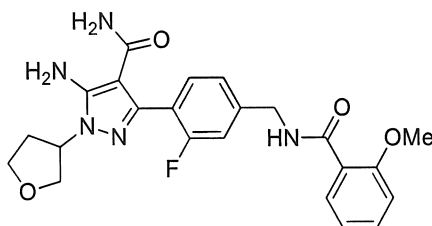
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxymetanamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-metoxymetanamyl]amino]metyl]boranuide (0,74mmol) và 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,49mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,28mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,48 phút, m/z 450,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-flo-4-[[2-metoxymetanamyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxymetanamit (0,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,31 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,96 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,79 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 7,5Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 0,6Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Ví dụ 100: 5-amino-3-[2-flo-4-[[2-metoxymetanamyl]amino]metyl]phenyl]-1-

tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit**5-Amino-3-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril**

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-fluorophenyl)-methoxymethylen]propandinitril (0,77mmol) và tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,92mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,69mmol) ở dạng màng không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 352,9 [M+2]⁺

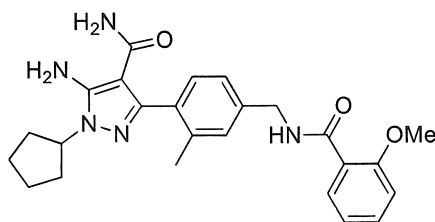
N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]-3-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]boranuide (0,48mmol) và 5-amino-3-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,37mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,47 phút, m/z 436,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluor-4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]-3-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamid (98mg, 0,23mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, 0,09mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,31 phút, m/z 454,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,96 phút, m/z 454,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,78 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,1, 7,6Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H)

Ví dụ 101: 5-amino-1-cyclopentyl-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]methyl]-2-methyl-

phenyl]pyrazol-4-carboxamit**(4-Bromo-3-metyl-phenyl)methanamin**

Dung dịch chứa 4-bromo-3-metylbenzonitril (5,10mmol) trong THF (30ml) và dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 15,30mmol) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi được làm ấm đến RT và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng MeOH (30ml) và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch NaOH 1M trong nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (5,10mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,43-7,50 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

N-[(4-Bromo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-metoxi-benzamit

Hợp chất (4-bromo-3-metyl-phenyl)methanamin (5,10mmol) được hòa tan trong THF (20ml) và *N,N*-diisopropyletylamin (15,29mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trước khi cho thêm 2-metoxibenzoyl clorua (5,61mmol) vào và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,10mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,01 phút, m/z 335,9 [M+2]⁺

2-Metoxi-N-[[3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]benzamit

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[(4-bromo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-metoxi-benzamit (5,1mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,82mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,15 phút, m/z 382,1 [M+H]⁺

3-Amino-5-bromo-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa 3-amino-4-xyanopyrazol (46,25mmol) trong MeCN (180ml) và

N-bromosuccinimide (60,1mmol) ở nhiệt độ 0°C được làm ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,4mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 0,98 phút, m/z 188,8 [M+2]⁺

5-Amino-3-bromo-1-*xyclopentyl*-pyrazol-4-carbonitril

Xesi cacbonat (33,6mmol), 3-amino-5-bromo-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (22,4mmol) và bromoxyclopentan (2,64ml, 24,6mmol) trong MeCN (170ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 19 giờ, sau đó hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,00g, 3,92mmol, hiệu suất 18%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 256,9 [M+2]⁺

5-Amino-3-bromo-1-*xyclopentyl*-pyrazol-4-carboxamid

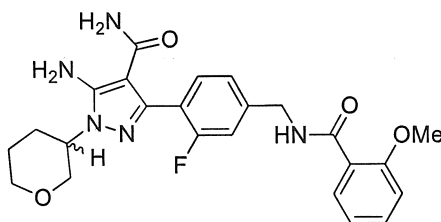
Theo phương pháp chung M, từ hợp chất 5-amino-3-bromo-1-*xyclopentyl*-pyrazol-4-carbonitril (3,92mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,87mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 274,8 [M+2]⁺

5-Amino-1-*xyclopentyl*-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]-2-methyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Hỗn hợp chứa kali cacbonat (2,40mmol), 2-metoxycarbonyl-*N*-[[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]benzamid (0,60mmol) và 5-amino-3-bromo-1-*xyclopentyl*-pyrazol-4-carboxamid (0,57mmol) trong EtOH (3ml) và nước (0,6ml) được sục và loại khí bằng nitơ. Hợp chất [1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (0,12mmol) được cho thêm vào. Dung dịch này được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và rửa bằng DCM, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 448,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,59 phút, m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 1,9Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,6Hz, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,5, 1,0Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01-1,92 (m,

2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 102: 5-amino-3-[2-flo-4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,82mmol) và tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,99mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,42mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 366,9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamidit

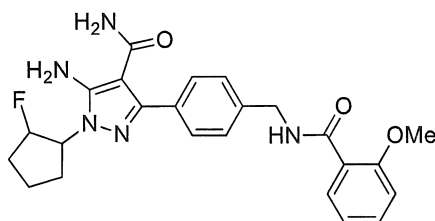
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (0,63mmol) và 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,42mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,16mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 450,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-flo-4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamidit (0,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,12 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,78 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 7,5Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 0,6Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,0Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,55 (d, *J* =

6,1Hz, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,52 (dd, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H)

Ví dụ 103: 5-amino-1-(2-floxylopentyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(2-floxylopentyliden)amino]carbamit

Dung dịch chứa *N*-flobenzensulfonimit (1,85mmol) và 1-(trimetylsiloxyl)xylopenten (1,69mmol) trong THF (8ml) ở nhiệt độ trong phòng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó *tert*-butyl carbazat (1,69mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,20mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, m/z 217 $[M+H]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-floxylopentyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2-floxylopentyliden)amino]carbamit (1,20mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,80mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,89 phút, m/z 350,9 $[M+2]^+$

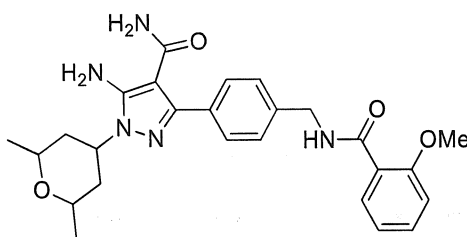
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-floxylopentyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxibenzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-floxylopentyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,24mmol) và kali triflo-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,65 phút, m/z 434,0 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2-floxylopentyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-floxyoclopentyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,24mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,38 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,27-5,07 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,65-2,41 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 1H).

Ví dụ 104: 5-amino-1-(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamit

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 2,6-dimetyloxan-4-on (200mg, 1,56mmol) và *tert*-butyl carbazat (217mg, 1,64mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,88mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,52 (s, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,0Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 5,9Hz, 3H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yliden)amino]carbamit (0,88mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,29mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 376,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-xyano-1-(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

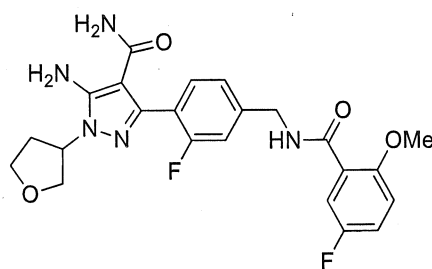
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-4-cacbonitril (0,29mmol) và kali triflo-[[2-

metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,61mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,25mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 460,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,6-dimetyltetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,25mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 478,2 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 3,26 phút, m/z 478,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,2Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,1Hz, 6H)

Ví dụ 105: 5-amino-3-[2-flo-4-[(5-flo-2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]-3-fluorophenyl]metyl]-5-fluoro-2-metoxycarbonylbenzamid

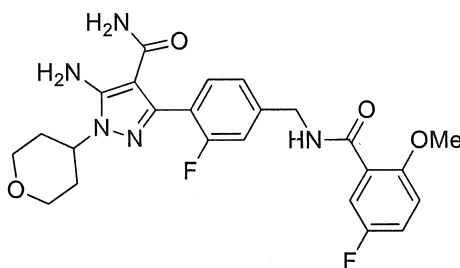
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-(2,6-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-carbonitril (0,31mmol) và kali triflo-[[5-fluoro-2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (0,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,33mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,52 phút, m/z 454,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-flo-4-[(5-flo-2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-

tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,33mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 472,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,08 phút, m/z 472,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,89 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,37 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

Ví dụ 106: 5-amino-3-[2-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2 metoxi-benzamit

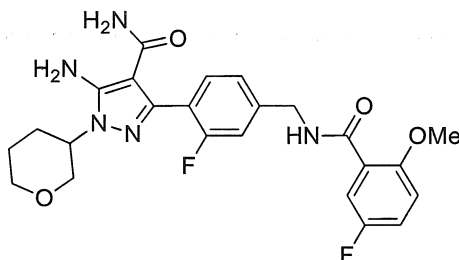
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,30mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]boranuide (0,33mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,31mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,31mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,08 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,89 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H),

1,80-1,70 (m, 2H).

Ví dụ 107: 5-amino-3-[2-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



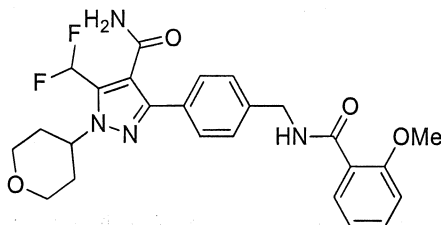
***N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit**

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,19mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺

***5*-Amino-3-[2-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit**

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,21mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,24 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,89 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,1, 3,3Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,38 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H).

Ví dụ 108: 5-(diflometyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



Etyl-4,4-diflo-2-(metoxymetylen)-3-oxo-butanoat

Dung dịch chứa trimetyl orthoformat khan (15,3mmol) và etyl 4,4-diflo-3-oxobutanoat (7,64mmol) trong anhydrit axetic (3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong điều kiện Dean-Stark, sau đó làm nguội và cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (7,30mmol) là dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, hỗn hợp các chất đồng phân): 7,81 (s, 0,5H), 7,79 (s, 0,5H), 6,58-6,22 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,15 (s, 1,5H), 4,12 (s, 1,5H), 1,38-1,31 (m, 3H).

Etyl 5-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

Dung dịch chứa etyl-4,4-diflo-2-(metoxymetylen)-3-oxo-butanoat (2,40mmol) trong MeOH (8ml) và hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 2,40mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng trong EtOAc. Các lớp được phân bố và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (×2), sau đó rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,81mmol, hiệu suất 75%) là dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,25 phút, m/z 190,9 [M+H]⁺

Etyl 3-bromo-5-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất *N*-bromosuccinimit (2,36mmol) được cho thêm từng phần vào dung dịch chứa etyl 5-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,81mmol) trong MeCN (6ml). Sau đó, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 72 giờ. Tiếp đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,38mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,43 phút, m/z 268,8 [M]⁺

Etyl 3-bromo-5-(diflometyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxylat

Hợp chất 4-bromotetrahydro-2*H*-pyran (0,17ml, 1,51mmol) được cho thêm vào huyền phù chứa kali cacbonat (1,51mmol) và etyl 3-bromo-5-(diflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,38mmol) trong MeCN (2,7ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ, sau đó được phân bố giữa nước và DCM. Lớp nước được

chiết bằng DCM (×3), và các pha hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,50mmol), hợp chất này chứa lượng vi lượng của chất đồng phân vị trí khác, dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 354,9 [M+2]⁺ và 1,78 phút, m/z 352,9 [M]⁺

Axit 3-bromo-5-(diflometyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxylic

Dung dịch nước chứa NaOH (1M, 0,85mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa etyl 3-bromo-5-(diflometyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxylat (0,28mmol) trong THF (1,3ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa đến độ pH = ~1 bằng axit clohydric (1M), và sau đó được chiết bằng DCM (×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 326,9 [M+2]⁺

3-Bromo-5-(diflometyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

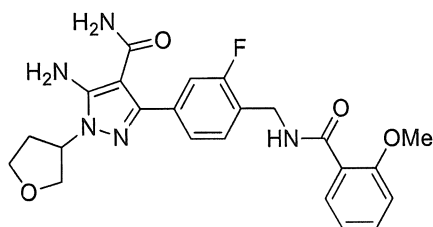
Cho một giọt DMF vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,02ml, 0,25mmol) và axit 3-bromo-5-(diflometyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxylic (0,10mmol) trong DCM (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và amoni hydroxit (28% khối lượng trong nước, 1,01mmol) được cho thêm vào một cách cẩn thận. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, sau đó được phân bố giữa nước và DCM. Lớp nước được chiết bằng DCM (×3) và các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,25 phút, m/z 325,9 [M+2]⁺

5-(Diflometyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung C, từ axit [4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]boronic (0,12mmol) và 3-bromo-5-(diflometyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit (0,08mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS

(ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,49 phút, m/z 485,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,42 phút, m/z 485,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 3H), 7,58 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 52,3Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H).

Ví dụ 109: 5-amino-3-[3-flo-4-[[2-metoxycarbonyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid



tert-Butyl *N*-[tetrahydrofuran-3-ylidenamino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất dihydro(3(2*H*)-furanon (0,15ml, 1,95mmol) và *tert*-butyl carbazat (2,35mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (2,02mmol) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,23 (s, 1H), 4,35-4,34 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[tetrahydrofuran-3-ylidenamino]carbamate (0,25mmol) trong THF (5ml) được cho thêm dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 0,42mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch hydroclorua trong MeOH (1,25M, 8,74mmol) được cho thêm vào phần cặn và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng EtOH (10ml) và 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,71mmol) và trietylamin (0,50ml, 3,56mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ, được làm nguội, và lọc. Chất rắn được rửa bằng EtOH và EtOAc. Phần nước lọc được làm bay hơi đến khi khô và chất rắn tạo thành được rửa bằng EtOAc. Các chất rắn được kết hợp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,71mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,72

phút, m/z 352,9 $[M+2]^+$

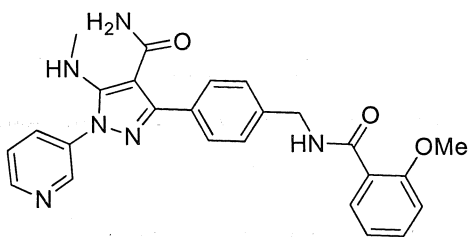
N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamide

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,68mmol) và kali trifluoroborat [(2-methoxybenzoyl)amino]methylboranuide (0,96mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,47mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 436,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamide

Theo phương pháp chung L được cải biến trong 96 giờ, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamide (0,23mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, 0,18mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,35 phút, m/z 454,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,07 phút, m/z 454,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

Ví dụ 110: 3-[4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-5-(methylamino)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-carboxamide



3-(4-Bromophenyl)-5-(methylamino)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-carbonitril

Dung dịch chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-carbonitril

(0,53mmol) trong MeOH (8ml), paraformaldehyt (1,59mmol) và natri metoxit (3,17mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Natri bo hydrua (5,29mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được tối cần thận bằng nước và lớp nước được chiết bằng clorofom (3×20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,56mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 355,9 [M+2]⁺

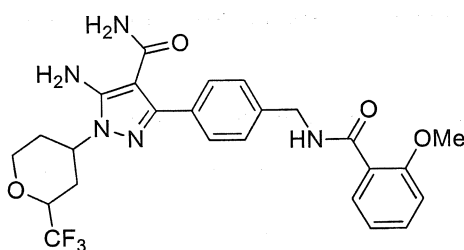
N-[[4-[4-xyano-5-(metylamin)-1-(3-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 3-(4-bromophenyl)-5-(metylamin)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,56mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,62mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 4,71 phút, m/z 439,2 [M+H]⁺

3-[4-[[2-Metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-5-(metylamin)-1-(3-pyridyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[4-xyano-5-(metylamin)-1-(3-pyridyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,11mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 455,0 [M-H]⁻. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,98 phút, m/z 457,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84-8,83 (m, 1H), 8,75 (t, *J* = 6,2Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,8, 1,5Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,1 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,7Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ví dụ 111: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yliden]amino]carbamate

Dung dịch chứa 2-(triflometyl)oxan-4-on (1,51mmol) trong MeOH (15ml) và *tert*-butyl carbazate (1,59mmol) được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hoà trong nước và được chiết bằng DCM (×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,29mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 283,0 [M+H]⁺

tert-Butyl *N*-[[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]amino]carbamate

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yliden]amino]carbamate (1,25mmol) trong THF (6ml) được cho thêm dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (1,0M trong THF, 2,5mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH (2ml). Sau đó, nước được cho thêm vào và pha nước được chiết bằng DCM (×3). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,17mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 301,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 14,5mmol) được cho thêm vào *tert*-butyl *N*-[[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]amino]carbamate (1,45mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được tạo thành và được thu hồi. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất [2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]hydrazin hydroclorua dạng thô (250mg, 1,13mmol, 79%) là gồm màu cam sẫm. Sau đó, theo phương pháp chung H ở nhiệt độ 85°C, từ hợp chất [2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]hydrazin hydroclorua (1,13mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,19mmol) dưới dạng gồm màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 416,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-3-

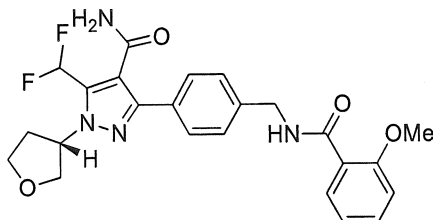
yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-carbonitril (0,18mmol) và kali triflo-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng gồm màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,72 phút, m/z 500,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-[2-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (58mg, 0,12mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 518,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,60 phút, m/z 518,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 4H)

Ví dụ 112: 5-(diflometyl)-3-[4-[[2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit



Etyl 3-bromo-5-(difluoromethyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxylat

Diisopropyl azodicarboxylat (1,12mmol) được cho vào dung dịch chứa (*R*)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran (1,12mmol), triphenylphosphin (1,12mmol) và etyl 3-bromo-5-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (0,74mmol) trong THF (3,5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được (chất đồng phân 2). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn: chất đồng phân 1): 1,73 phút, m/z 340,9 $[M+2]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn: chất đồng phân 2): 1,63 phút, m/z 340,9 $[M+2]^+$

Axit 3-bromo-5-(difluoromethyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxylic

Natri hydroxit (1M trong nước, 0,95mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa etyl 3-bromo-5-(difluoromethyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxylat (0,32mmol) trong THF (1,3ml). Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 16 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa đến độ pH = ~1 bằng HCl (1M trong nước). Các lớp được phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,32mmol) là chất rắn màu trắng ngà, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,31 phút, m/z 312,8 $[M+2]^+$

3-Bromo-5-(difluoromethyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamid

Cho một giọt DMF vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,48mmol) và axit 3-bromo-5-(difluoromethyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxylic (0,32mmol) trong DCM (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ RT trong 1 giờ, được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó amoni hydroxit (28% khối lượng trong nước, 1,90mmol) được cho thêm vào một cách cẩn thận. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ RT trong 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và DCM và các lớp được phân bố. Lớp nước được chiết bằng DCM ($\times 3$) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế

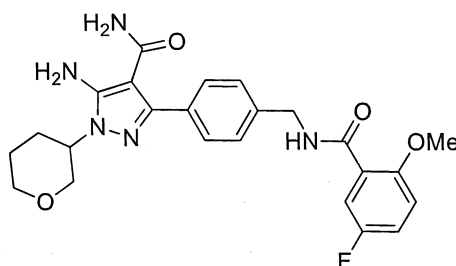
đề thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,18 phút, m/z 311,8 [M+2]⁺

5-(Diflometyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung C, từ axit [4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]boronic (0,15mmol) và 3-bromo-5-(diflometyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit (0,10mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,47 phút, m/z 471,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,36 phút, m/z 471,1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,60 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 53,6Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,94-3,83 (m, 5H), 2,48-2,31 (m, 2H).

Ví dụ 113: 5-amino-3-[4-[(5-flo-2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



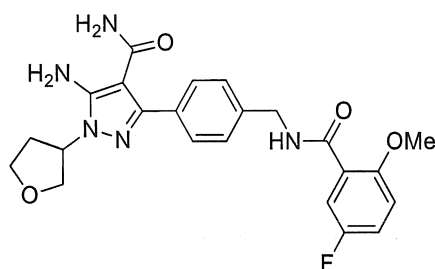
N-[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-5-flo-2-metoxycarbonylbenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(5-flo-2-metoxycarbonyl)amino]methyl]boranuide (0,19mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 450 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(5-flo-2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamid (0,06mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, m/z 468,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,22 phút, m/z 468,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 2H).

Ví dụ 114: 5-amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-methoxymetylen]propandinitril (0,57mmol), và tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,68mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,40mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 334,9 $[\text{M}+2]^+$

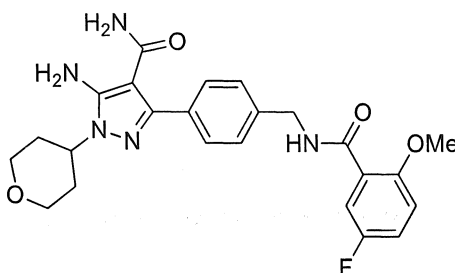
N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]methyl]boranuide (0,23mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,09mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,35 phút, m/z 454,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,06 phút, m/z 454,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

Ví dụ 115: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxi-metylen]propandinitril (1,39g, 5,29mmol) và tetrahydropyran-4-ylhydrazin hydroclorua (1,00g, 6,35mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,78mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 5,64 phút, m/z 347,0 [M]⁺

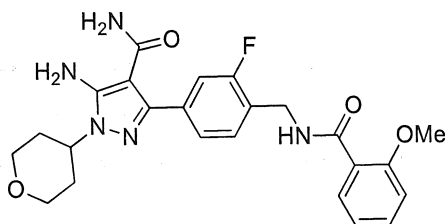
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (4,78mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (9,56mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,98mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 450,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamid (1,98mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất carboxamid nêu ở đề mục này (1,46mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, *m/z* 468,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,14 phút, *m/z* 468,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H).

Ví dụ 116: 5-amino-3-[3-fluoro-4-[[2-methoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamid



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-3-fluoro-phenyl)-methoxymetylen]propandinitril (0,88mmol), và tetrahydropyran-4-ylhydrazin hydroclorua (1,05mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,60mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, *m/z* 366,9 [M+2]⁺

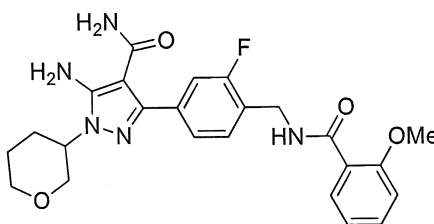
N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2-fluoro-phenyl]metyl]-2-methoxy-benzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,60mmol) và kali triflo-[[2-methoxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (1,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,49mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, *m/z* 450,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[[2-methoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamid (0,26 mol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,35 phút, m/z 468,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,08 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,72 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

Ví dụ 117: 5-amino-3-[3-fluor-4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid



N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamid

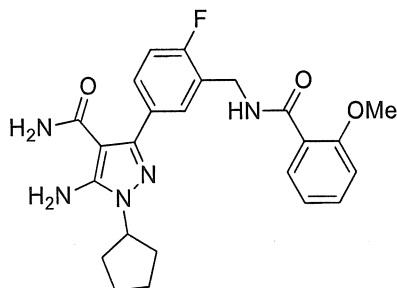
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,20mmol) và kali triflo-[[2-methoxybenzoyl)amino]methyl]boranuide (0,43mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,16mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 450,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluor-4-[(2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamid (0,16mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 468,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,24 phút, m/z 468,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,72 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H),

6,35 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

Ví dụ 118: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[[4-flo-3-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[(5-bromo-2-flo-phenyl)metyl]-2-metoxy-benzamit

Dung dịch chứa 5-bromo-2-flobenzonitril (2,50mmol) trong THF (15ml), được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C , được cho thêm nhỏ giọt dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 7,5ml, 7,50mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách cho thêm nhỏ giọt MeOH (15ml) và dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, dầu được phân bố giữa dung dịch NaOH trong nước (1M) và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (5-bromo-2-flo-phenyl)methanamin dạng thô (629mg) là dầu không màu. Dầu này được hòa tan bằng THF (10ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Cho thêm lần lượt 2-metoxybenzoyl clorua (2,75mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (7,50mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và các chất hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó, phần cặn được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,30mmol) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,75 phút, m/z 339,9 $[\text{M}+2]^+$

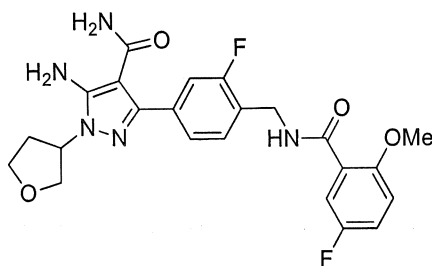
N-[[2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[(5-bromo-2-flo-phenyl)metyl]-2-metoxi-benzamit (1,30mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,26mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,92 phút, m/z 386,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[4-flo-3-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất *N*-[[2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,65mmol) và 5-amino-3-bromo-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carboxamit (0,62mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 452,1,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,59 phút, m/z 452,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,5, 2,1Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 10,0, 8,5Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,64-4,54 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Ví dụ 119: 5-amino-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino] metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (150mg, 0,53mmol), và tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,64mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,53mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,72 phút, m/z 352,8 [M+2]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

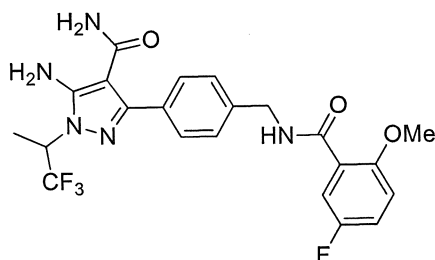
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-

tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (0,23mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,32mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,20mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút, m/z 454,0 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[3-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,20mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,16mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 494,0 $[M+Na]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,20 phút, m/z 472,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,82 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

Ví dụ 120 : 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



N-[(2,2,2-triflo-1-metyl-etyliden)amino]benzamit

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất benzhydrazit (49,9mmol) và 1,1,1-trifloaxeton (74,9mmol), sau khi rửa, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,45 phút, m/z 230,9 $[M+H]^+$

N'-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)benzohydrazit

Dung dịch chứa *N*-[(2,2,2-triflo-1-metyl-etyliden)amino]benzamit (21,7mmol) trong THF (50ml), được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, được cho thêm nhỏ giọt dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 43,44mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, tôi bằng MeOH (20ml) và sau đó để ấm trở lại đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm bay hơi và DCM (75ml) được cho thêm vào. Huyền phù đặc được lọc để loại bỏ chất không tan. Lớp hữu cơ được rửa bằng amoni clorua bão hoà (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Ete dầu mỏ (50ml) được cho thêm vào dầu màu vàng để làm cho chất rắn hòa tan. Dung môi được giảm đi 50% và huyền phù đặc được làm lạnh trong bể nước đá và lọc. Chất rắn được rửa bằng ete dầu mỏ (25ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, m/z 232,9 [M+H]⁺

(2,2,2-Triflo-1-metyl-etyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất N'-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)benzohydrazit (4,0g, 17,2mmol), thu được hợp chất (2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)hydrazin hydroclorua (1,7g, 10,3mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9,65 (br s, 2H), 5,97 (br s, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,8Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (7,98mmol) trong EtOH (50ml) được cho thêm triethylamin (31,9mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, (2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)hydrazin hydroclorua (12,0mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 14 giờ, được làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,24mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 360,9 [M+2]⁺

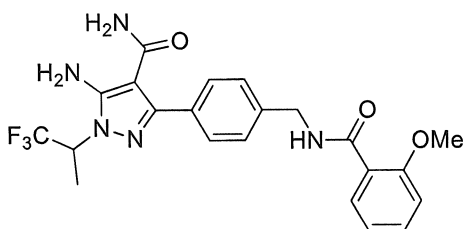
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (4,26mmol), và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (2,51mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,17mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, 462,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,83mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,42mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, *m/z* 480,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,57 phút, *m/z* 480,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,35-5,24 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,9Hz, 3H).

Ví dụ 121: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



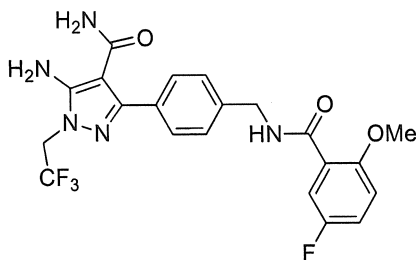
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,92mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (1,39mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,41mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, *m/z* 444,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,40mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,182mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,48 phút, *m/z* 462,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,42 phút, *m/z* 461,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,2Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,0Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8Hz, 3H).

Ví dụ 122: 5-amino-3-[4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa trietylamin (380,13mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (25,0g, 95,03mmol) trong EtOH (600ml) được khuấy trong 10 phút trước khi bổ sung 2,2,2-trifloetyl hydrazin (70% khối lượng trong nước, 142,54mmol) trong một phản phân ước để gần như ngay lập tức tạo ra dung dịch màu cam trong suốt và sự tỏa nhiệt từ 22 đến 29°C trong thời gian từ 2 đến 3 phút. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt hồi lưu trong 5 giờ. Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu cam. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,3g, 73,31mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 346,8 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

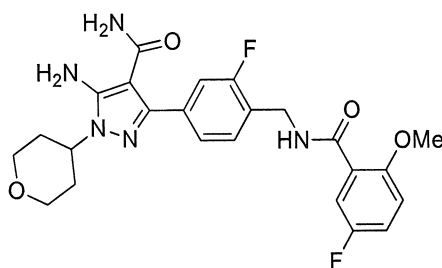
Hỗn hợp chứa 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril (29,0mmol), kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (58,03mmol), xesi cacbonat (86,92mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (2,03mmol), THF (120ml) và nước (60ml) ở nhiệt độ trong phòng được loại khí trong chân không và được thổi khí nitơ ba lần. Sau đó, paladi (II) axetat (1,01mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp này được loại khí lại. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ, được làm nguội và pha loãng bằng nước (100ml) và EtOAc (200ml), được lọc qua Celite® và tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (100ml) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước trước khi làm khô bằng magie sulfat. Tinh chế thêm để thu được chất rắn, chất rắn này được tinh chế thêm bằng cách sử dụng sự tạo thành huyền phù đặc trong THF nóng và EtOAc (100ml, 1:1)

và được kết tủa bằng ete dầu mỏ và được khuấy cho đến khi lạnh. Sản phẩm được lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24,7mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 448,0 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit

Hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (30,40mmol) được cho vào dung dịch chứa axit sulfuric (304mmol) và TFA (912mmol) để tạo ra dung dịch màu nâu nhạt. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới $58^\circ C$ trong 5 giờ, được làm nguội và rót từ từ vào dung dịch natri bicacbonat được làm lạnh bằng nước đá (153,2g, 1824mmol) trong nước (750ml) và sau đó được chiết bằng EtOAc (3×250 ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28,4mmol). UPLC-MS (ES^- , có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 463,7 $[M-H]^-$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,31 phút, m/z 465,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,94 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 123: 5-amino-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl] phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



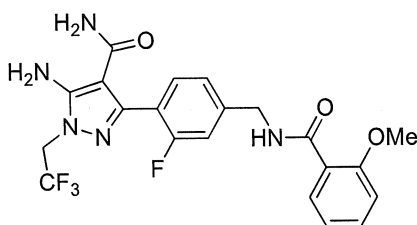
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl)pyrazol-3-yl]-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,22mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,31mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất

rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
5-Amino-3-[3-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 507,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,20 phút, m/z 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,81 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,3, 3,4\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 4,3\text{Hz}$, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 11,5, 3,4\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

Ví dụ 124: 5-amino-3-[2-flo-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,73mmol) và 2,2,2-trifloetyl hydrazin (70% khối lượng trong nước, 0,87mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,47mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,72 phút, m/z 362,8 $[\text{M}]^+$

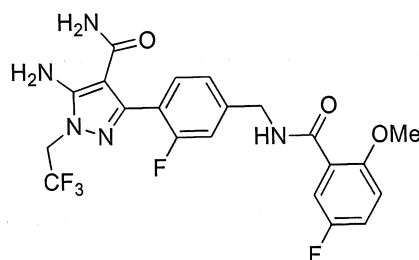
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,23mmol), và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 448,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[2-flo-4-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-3-yl]-3-fluorophenyl]methyl]-2-methoxybenzamid (0,21mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, *m/z* 488,0 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,22 phút, *m/z* 466,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,79 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,99-4,93 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ví dụ 125: 5-amino-3-[2-flo-4-[[5-flo-2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-4-carboxamid



N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-3-yl]-3-fluorophenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxybenzamid

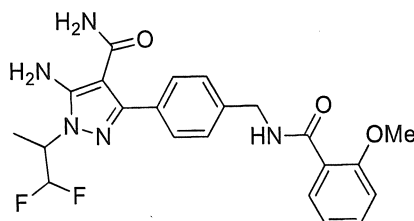
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-fluorophenyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-4-carbonitril (0,23mmol) và kali triflo-[[5-fluoro-2-methoxybenzoyl]amino]methylboranuide (0,33mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,20mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, *m/z* 466,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-flo-4-[[5-flo-2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-3-yl]-3-fluorophenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxybenzamid (0,20mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, *m/z* 506,0 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,34 phút, *m/z* 484,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆, δ): 8,89 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2, 3,5\text{Hz}$, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 2H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,2\text{Hz}$, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,99-4,93 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 126: 5-amino-1-(2,2-diflo-1-metyl-etyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(2,2-diflo-1-metyl-etyliden)amino]carbamat

Theo phương pháp chung E được cải biến ở nhiệt độ 60°C, từ hợp chất *tert*-butyl carbazat (1,51mmol) và 1,1-diflo-propan-2-on (1,82mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,51mmol) là chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 1,45 phút, m/z 206,8 [M-H]⁻

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2-diflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2,2-diflo-1-metyl-etyliden)amino]carbamat (0,58mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,46mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,43mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút, m/z 340,6 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2-diflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxycarboxamit

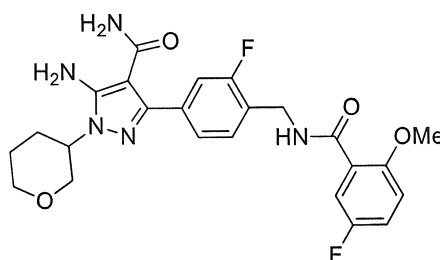
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2-diflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,15mmol) và kali triflo-[[2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 426,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,2-diflo-1-metyl-etyl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2-diflo-

1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,08mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,43 phút, m/z 444,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,25 phút, m/z 444,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,6, 1,8Hz$, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,3Hz$, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,21 (dt, $J = 55,7, 5,3Hz$, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,2Hz$, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,7Hz$, 3H).

Ví dụ 127: 5-amino-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl] phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,77mmol) và 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-metoxi-metylen]propandinitril (0,64mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,20mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 366,9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

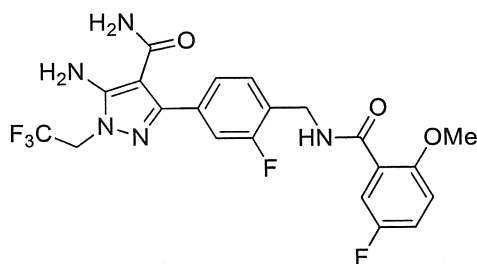
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,18mmol) và kali triflo-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (106mg, 0,37mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (54mg, 0,12mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 468,0 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

(54mg, 0,12mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,04mmol, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,47 phút, m/z 485,9 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,37 phút, m/z 486,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,81 (t, $J = 6,0Hz$, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 9,3, 4,3Hz$, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

Ví dụ 128: 5-amino-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (500mg, 1,78mmol) và 2,2,2-trifloetyl hydrazin (70% khối lượng trong nước, 31 μ l, 2,13mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril (132mg, 0,36mmol, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, m/z 362,7 $[M]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]-2-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

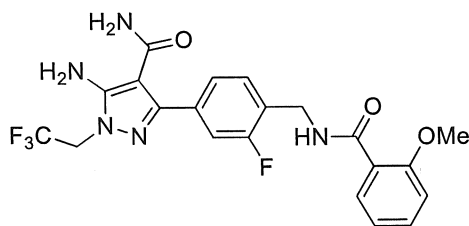
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,18mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 465,9 $[M+H]^+$.

5-Amino-3-[3-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-

trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]-2-flu-phenyl]metyl]-5-flu-2-metoxi-benzamit (0,12mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, 0,05mmol, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, *m/z* 484,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,44 phút, *m/z* 484,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,82 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,7, 3,7Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,95 (q, *J* = 9,3Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,5Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 129: 5-amino-3-[3-flu-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]-2-flu-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

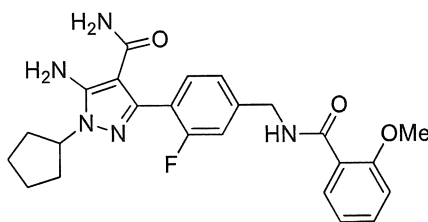
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-flu-phenyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carbonitril (0,18mmol) và kali triflo-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, *m/z* 448,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-flu-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2,2-trifloetyl)pyrazol-3-yl]-2-flu-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (27mg, 0,06mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,45 phút, *m/z* 466,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,32 phút, *m/z* 466,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,7Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H),

6,61 (s, 2H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 130: 5-amino-1-xycllopentyl-3-[2-flo-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-xycllopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,71mmol) và xycllopentylhydrazin hydroclorua (0,85mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,37mmol) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,95 phút, m/z 350,8 $[\text{M}+2]^+$

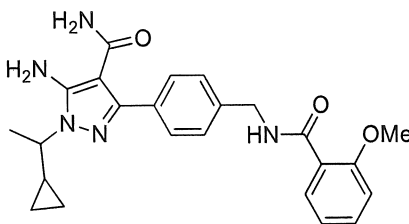
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xycllopentyl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-xycllopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,37mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,41mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,32mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-xycllopentyl-3-[2-flo-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xycllopentyl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,32mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,52 phút, m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,79 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,7$, 1,8Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 11,2$, 0,9Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,02-1,73 (m, 6H), 1,64-1,56 (m, 2H).

Ví dụ 131: 5-amino-1-(1-xycllopropyletyl)-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]

amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**tert-Butyl N-[1-xyclopropyletylidenamino]carbamat**

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất xyclopropyl metyl keton (0,60ml, 6,06mmol), và *tert*-butyl carbazat (880mg, 6,66mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,06mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,35 (br s, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 0,77 (s, 2H), 0,75 (s, 2H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xyclopropyletyl)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa *tert*-butyl N-[1-xyclopropyletylidenamino]carbamat (6,05mmol) trong THF (20ml) được cho thêm dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (2M trong THF, 10,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng MeOH (20ml) và axit clohydric đậm đặc (30,3mmol) được thêm vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng EtOH (10ml), tiếp đó cho thêm 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (100mg, 0,38mmol) và trietylamin (1,9mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Sau đó, tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,33mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,95 phút, m/z 332,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-xyclopropyletyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

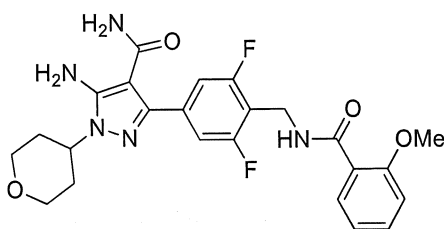
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xyclopropyletyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,33mmol), và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,48mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có

tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 416,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(1-xyclopropyletyl)-3-[4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-xyclopropyletyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,12mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,47 phút, m/z 434,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,35 phút, m/z 434,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,33-1,23 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 1H), 0,40-0,34 (m, 2H), 0,28-0,22 (m, 1H).

Ví dụ 132: 5-amino-3-[3,5-diflo-4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl] phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,98mmol) và tetrahydropyran-4-ylhydrazin hydroclorua (1,18mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,98mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, m/z 339,0 $[M]^+$

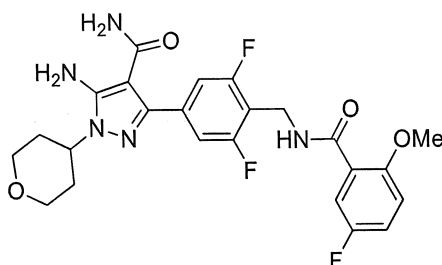
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (1,09mmol) và 5-amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,49mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 468,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[3,5-diflo-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,13mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,01mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,18 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,57 (t, *J* = 5,5Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,27 (br s, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,6Hz, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 11,9Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

Ví dụ 133: 5-amino-3-[3,5-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

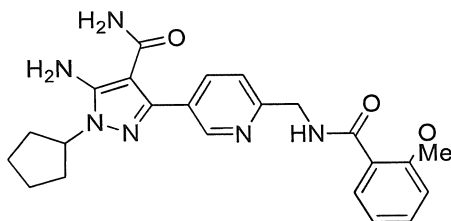
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]boranuide (0,99mmol) và 5-amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,49mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,49mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 486,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3,5-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,49mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,45 phút, m/z

504,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,31 phút, m/z 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,67 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,0, 3,3$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,27 (br s, 2H), 4,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H).

Ví dụ 134: 5-amino-1-xycllopentyl-3-[6-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]-3-pyridyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[[5-bromo-2-pyridyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Dung dịch chứa (5-bromo-2-pyridyl)methanamin (1,60mmol) trong DMF (4ml), ở nhiệt độ $0^\circ C$, được cho thêm *N,N*-diisopropyletylamin (4,81mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, 2-metoxibenzoyl clorua (3,21mmol) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến RT và khuấy trong môi trường nitơ trong 18 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được phân bố và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,92mmol) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 322,8 $[M+2]^+$

Axit [6-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]-3-pyridyl]boronic

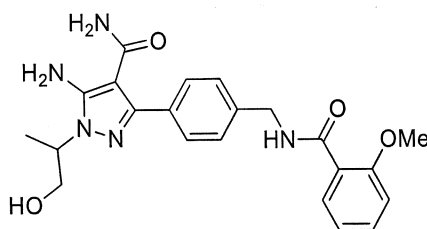
Dung dịch chứa *N*-[[5-bromo-2-pyridyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (240mg, 0,75mmol) trong THF (10ml), ở nhiệt độ $-78^\circ C$, được cho thêm từ từ triisopropylborat (0,35ml, 1,50mmol). Dung dịch chứa *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,90ml, 2,24mmol) được cho thêm nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $-78^\circ C$ trong 1 giờ, và sau đó được để ấm trở lại đến nhiệt độ $-20^\circ C$ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axit clohydric (2M), được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và phân bố với EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm để

thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,86mmol), hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 0,99 phút, m/z 287,0 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xylopentyl-3-[6-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]-3-pyridyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung D, từ axit [6-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]-3-pyridyl]boronic (0,86mmol) và 5-amino-3-bromo-1-xylopentyl-pyrazol-4-carboxamit (0,43mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,09mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 435,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,07 phút, m/z 435,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,99 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,64 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,01 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,68-4,59 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H).

Ví dụ 135: 5-amino-1-(2-hydroxy-1-metyl-etyl)-3-[4-[[[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl *N*-[(2-hydroxy-1-metyl-etyliden)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất *tert*-butyl carbamat (7,57mmol) và hydroxyaxeton (9,08mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,57mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,07 phút, m/z 188,9 $[M+H]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2-hydroxy-1-metyl-etyliden)amino]carbamate (7,39mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,28mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC (ES^+ , có tính axit mạch ngắn):

1,59 phút, 322,9 m/z [M+2]⁺

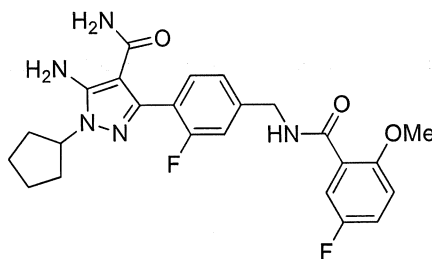
N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-methoxybenzoyl)amino]methyl]boranuide (0,72mmol), và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)pyrazol-4-carbonitril (0,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, 406,1 m/z [M+H]⁺

5-Amino-1-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-3-[4-[[2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-methoxy-benzamit (0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,07mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,25 phút, 424,1 m/z [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,78 phút, 424,1 m/z [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,89 (t, *J* = 5,4Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,62 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,7Hz, 3H).

Ví dụ 136: 5-amino-1-cyclopentyl-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-cyclopentyl-pyrazol-3-yl)-3-fluoro-phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamit

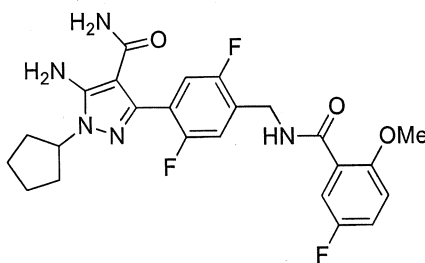
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-phenyl)-1-cyclopentyl-pyrazol-4-carbonitril (0,28mmol) và kali triflo-[[5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]methyl]boranuide (89mg, 0,31mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126mg, 0,28mmol, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-

MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,75 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[2-flo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (133mg, 0,29mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66mg, 0,14mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 470,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,63 phút, m/z 470,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,88 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,03-1,73 (m, 6H), 1,63 -1,53 (m, 2H).

Ví dụ 137: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[2,5-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

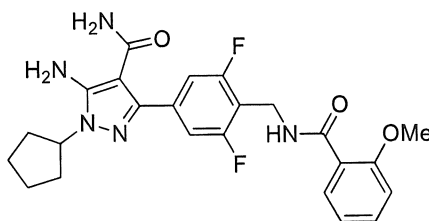
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,39mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,58mmol), sau khi tái kết tinh ra khỏi MeOH, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút, m/z 470,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[2,5-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới

dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,80 phút, m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,86 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,23 (s, 2H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 138: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[3,5-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất xyclopentylhydrazin hydroclorua (0,47mmol) và 2-[(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,39mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,31mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,13 phút, m/z 323,0 $[\text{M}]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

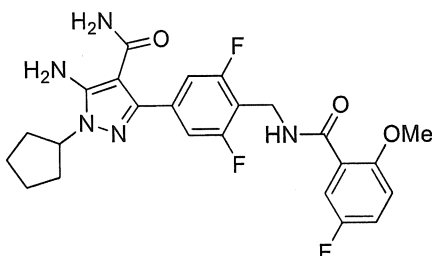
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,16mmol) và kali triflo-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,31mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,11mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,86 phút, m/z 452,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[3,5-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,11mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,08mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,64 phút, m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,80 phút, m/z 470,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,56 (t, $J = 5,5Hz$, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,7, 1,7Hz$, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,3Hz$, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,68-4,54 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,05-1,73 (m, 6H), 1,65-1,51 (m, 2H).

Ví dụ 139: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[3,5-diflo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



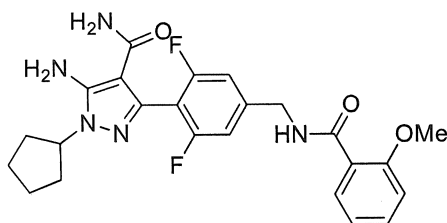
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,16mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,39mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,04mmol, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 470,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[3,5-diflo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,04mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 488,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,92 phút, m/z 488,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,66 (t, $J = 5,6Hz$, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,20 (s, 2H), 4,67-4,52 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,05-1,73 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 140: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[2,6-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H với sự không có mặt của trietylamin, từ hợp chất hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 1,43mmol) và 2-[(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,19mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,17mmol) là chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 300,8 [M+2]⁺

5-Amino-3-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril (350mg, 1,17mmol) và bromoxyclopentan (1,76mmol), sau khi tinh chế, thu được hỗn hợp chứa 5-amino-3-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril và hợp chất nêu ở đề mục này (tỷ lệ 3:2) (0,80mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,86 và 1,92 phút, m/z 368,9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-3,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

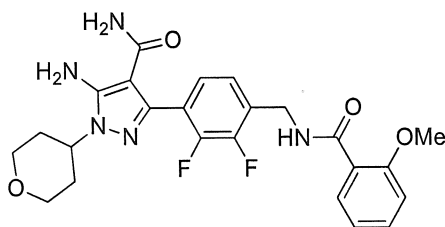
Theo phương pháp chung K, từ hỗn hợp chứa 5-amino-3-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril và 3-amino-5-(4-bromo-2,6-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (0,33mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,36mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,72 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[2,6-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-3,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,12mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn

màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,60 phút, m/z 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,81 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,6, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,28 (br s, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 141: 5-amino-3-[2,3-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl] phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (200mg, 0,79mmol) và tetrahydropyran-4-ylhydrazin hydroclorua (144mg, 0,94mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,65mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 339,0 $[\text{M}]^+$
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

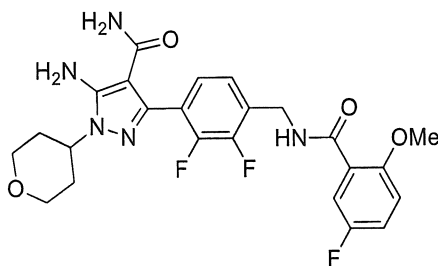
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,32mmol) và kali triflo-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,65mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,24mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 468,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[2,3-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (112mg, 0,24mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (78mg, 0,16mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch

dài): 3,12 phút, m/z 486,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Ví dụ 142: 5-amino-3-[2,3-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

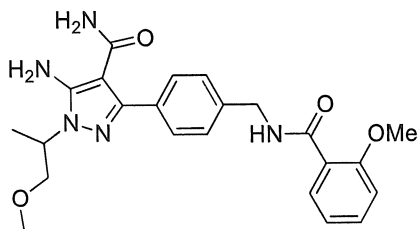


N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (106mg, 0,31mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]boranuide (181mg, 0,63mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (124mg, 0,26mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 486,1 $[M+H]^+$
5-Amino-3-[2,3-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (0,25mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 504,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,24 phút, m/z 504,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,87 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,31 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H).

Ví dụ 143: 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2-metoxi-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl N-[(2-methoxy-1-methyl-ethyliden)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất *tert*-butyl carbazat (3,78mmol) và metoxyaxeton (2,27mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,27mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 202,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-methoxy-1-methyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl N-[(2-methoxy-1-methyl-ethyliden)amino]carbamate (830mg, 4,11mmol), và 2-[(4-bromophenyl)-methoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,18mmol). UPLC-MS (có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, 337 m/z $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-Amino-4-xyano-1-(2-methoxy-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-methoxy-benzamit

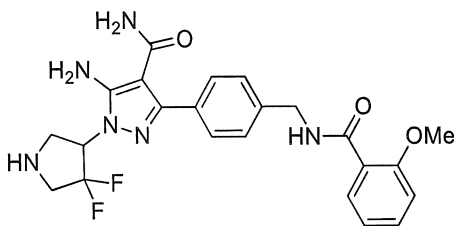
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-methoxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,31mmol), và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2-methoxy-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,13mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, 420,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-methoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2-methoxy-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2-methoxy-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-methoxy-benzamit (0,13mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,38 phút, 438,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,10 phút, 438,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,51–7,38 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,04 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,48–4,51 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69–3,62 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 9,8, 5,4\text{Hz}$,

1H), 3,23 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 144: 5-amino-1-(4,4-diflopyrrolidin-3-yl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid



2,2-Diflovinyl 4-metylbenzensulfonat

Dung dịch chứa 2,2,2-trifloetyl tosylat (33,4mmol) trong THF khan (111ml), ở nhiệt độ -78°C , và dung dịch *n*-butyllithi (11M trong hexan, 66,9mmol) được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 phút, sau đó được tôi bằng hỗn hợp chứa nước (20ml) và THF (20ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở -60°C , tiếp đó được làm ấm đến RT và chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối bão hoà, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26,9mmol) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 7,86 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 6,85 (dd, $J = 15,6, 3,9\text{Hz}$, 1H), 2,45 (s, 3H).

(1-Benzyl-4,4-diflo-pyrrolidin-3-yl) 4-metylbenzensulfonat

Hỗn hợp chứa 2,2-diflovinyl 4-metylbenzensulfonat (26,6mmol), và *N*-(metoxymetyl)-*N*-(trimetylsilylmetyl)benzylamin (106mmol), trong môi trường nitơ, được gia nhiệt tới nhiệt độ 130°C trong 5 phút. Axit trifloaxetic (2,66mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 130°C , làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô dưới áp suất giảm và trietylamin (2,66mmol) được cho thêm vào. Sau đó, phần cặn được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,0mmol) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,98 phút, m/z 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-Benzyl-4,4-diflo-pyrrolidin-3-ol

Phôi magie (1,7g, 64,6mmol) được cho vào dung dịch chứa (1-benzyl-4,4-diflo-pyrrolidin-3-yl) 4-metylbenzensulfonat (12,9mmol) trong MeOH (40ml), trong môi trường nitơ, ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, nước (4ml) được cho thêm từ từ vào, sau đó cho thêm axit clohydric (5M,

20ml). Các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, được bazơ hóa bằng dung dịch KOH đến độ pH = 8 và được chiết bằng DCM (×3). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng tấm xốp kỵ nước, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn tạo thành được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,15mmol) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,39-7,23 (m, 5H), 5,69 (d, *J* = 5,8Hz, 1H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H).

tert-Butyl 3,3-diflo-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylat

Trong môi trường nitơ, dung dịch chứa 1-benzyl-4,4-diflo-pyrrolidin-3-ol (6,78mmol) trong EtOH (60ml) được cho thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (8,14mmol), tiếp đó cho thêm paladi hydroxit (20% khối lượng trên cacbon, 1,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi hydro vài lần, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,95mmol) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6,08 (d, *J* = 5,2Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,66-3,55 (m, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

tert-Butyl 3,3-diflo-4-(triflometylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3,3-diflo-4-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylat (3,04mmol) trong DCM khan (20ml), ở nhiệt độ -20°C và trong môi trường nitơ, được cho thêm nhỏ giọt anhydrit triflometansulfonic (1M trong DCM, 7,57mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong khoảng từ -20 đến -10°C trong 40 phút, tôi bằng dung dịch axit xitric (0,5M), được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước để thu được độ pH = khoảng 4,5 và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (2,51mmol) là dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5,98-5,93 (m, 1H), 3,97-3,68 (m, 3H), 3,71-3,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol) và hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 1,9mmol) mà không sử dụng trietylamin, sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(0,69mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 265,9 $[M+2]^+$

tert-Butyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3,3-diflo-4-(triflometylsulfonyloxy)pyrolidin-1-carboxylat (578mg, 1,59mmol), 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazol-4-cacbonitril (300mg, 1,14mmol) và xesi cacbonat (743mg, 2,28mmol) trong DMF (12ml) được gia nhiệt tới nhiệt độ 90°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (105mg, 0,22mmol) dưới dạng chất rắn màu cam. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,06 phút, m/z 468,0 $[M]^+$

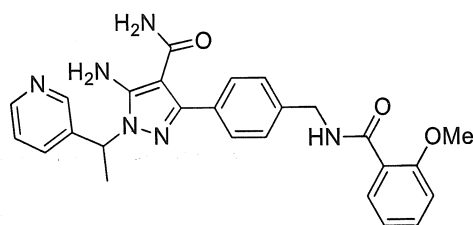
tert-Butyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất *tert*-butyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat (0,22mmol) và kali triflo-[[2-(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]boranuide (0,37mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, m/z 553,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *tert*-butyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat (80mg, 0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,04mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,14 phút, m/z 471,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,42 phút, m/z 471,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, J = 6,0Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,54 (br s, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,26-3,07 (m, 2H).

Ví dụ 145: 5-amino-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]-1-[1-(3-pyridyl)ethyl]pyrazol-4-carboxamit



1-(3-Pyridyl)ethanol

Trong môi trường nitơ, bromo(metyl)magie (2,7M trong ete dietyl, 0,31mmol) và dung dịch chứa 3-pyridincarboxaldehyt (1,60mmol) trong THF (3,2ml) ở nhiệt độ -78°C được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được tôi bằng MeOH và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,47mmol) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,65-8,58 (m, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 4,99 (q, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 1,56 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H)

3-Axetylpyridin

Pyridin (0,04ml, 0,49mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa pyridini clochromat (2,20mmol) và 1-(3-pyridyl)ethanol (1,47mmol) trong DCM (3ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, với DCM và phần cặn màu đen thu được được rửa bằng DCM dư ($\times 3$). Sau đó, các chất hữu cơ kết hợp được cho đi qua tấm Celite® và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3-axetylpyridin dạng thô (0,66mmol) là dầu sẫm màu, dầu này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,27-9,15 (m, 1H), 8,88-8,76 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 2,68 (s, 3H)

tert-Butyl N-[1-(3-pyridyl)etylidenamino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 3-axetylpyridin (0,66mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (97mg, 0,41mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,05 phút, m/z 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(3-pyridyl)etyl]pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung O được cải biến, ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất tert-butyl N-[1-(3-pyridyl)etylidenamino]carbamate (97mg, 0,41mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,33mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 369,9 $[\text{M}+2]^+$

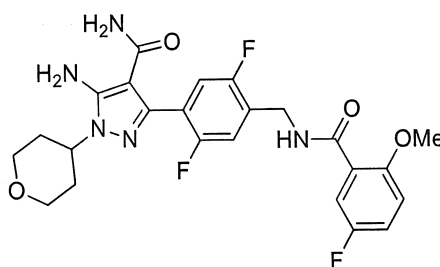
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[1-(3-pyridyl)etyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(3-pyridyl)etyl]pyrazol-4-cacbonitril (0,22mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,54mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,16mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 453,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-[1-(3-pyridyl)etyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[1-(3-pyridyl)etyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (0,16mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (47mg, 0,10mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,20 phút, m/z 471,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,62 phút, m/z 471,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,6Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,4Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,51-7,34 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,47 (br s, 2H), 5,66 (q, *J* = 6,9Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,9Hz, 3H)

Ví dụ 146: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

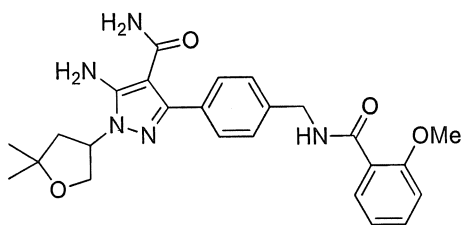


5-Amino-3-[2,5-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo các phương pháp chung K và M, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,38mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]boranuide (0,77mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43mg, 0,09mmol, hiệu suất 24%). UPLC-MS (ES⁺, có

tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 504,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,24 phút, m/z 504,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,1, 3,3$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 11,9, 4,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H).

Ví dụ 147: 5-amino-1-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)-3-[4-[(2-metoxycarbonyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



2-Metylpent-4-

en-2-ol

Axeton khan (136,19mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch alyl magie bromua (1M trong dietyl ete, 272,4mmol) ở nhiệt độ $0^\circ C$. Sau khi khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được cho thêm vào để phân bố các lớp. Lớp nước được chiết bằng ete dietyl, rửa bằng nước và dung dịch nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ cẩn thận dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2-metylpent-4-en-2-ol (49,64mmol) dưới dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 5,98-5,83 (m, 1H), 5,23-5,09 (m, 2H), 2,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,29-1,26 (m, 1H), 1,25 (s, 6H)

4-Metylpentan-1,2,4-triol

Hợp chất 2-metylpent-4-en-2-ol (20,0mmol) được hòa tan trong *tert*-butanol (88ml) và nước (88ml) và AD-hỗn hợp-*beta* (16 g) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. EtOAc (25ml) và natri sulfat (12 g) được cho thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ cho đến khi xuất hiện sự tách hai pha rõ ràng. Pha nước được chiết bằng EtOAc, làm khô bằng natri sulfat và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4-metylpentan-1,2,4-triol dạng thô (8,34mmol) là dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,19-4,07 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 1H), 2,41 (br s, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,78 (dd, $J = 14,5, 10,8$ Hz, 1H), 1,50 (dd, $J = 14,5,$

2,3Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

5,5-Dimetyltetrahydrofuran-3-ol

Hợp chất 4-metylpentan-1,2,4-triol (8,35mmol) được hòa tan trong DCM (40ml), hỗn hợp phản ứng được sục khí nitơ, sau đó *p*-toluenulfonyl clorua (12,52mmol) và triethylamin (25,04mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu và khuấy trong 48 giờ. Dung dịch NH₄Cl bão hòa được cho thêm vào để phân bố các lớp, lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và tất cả các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan để thu được hợp chất 5,5-dimetyltetrahydrofuran-3-ol (3,56mmol) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,57-4,46 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,9, 4,5Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J* = 9,9, 2,5, 1,2Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 13,5, 6,5Hz, 1H), 1,82 (ddd, *J* = 13,5, 2,5, 1,2Hz, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

5,5-Dimetyltetrahydrofuran-3-on

Dung dịch chứa 5,5-dimetyltetrahydrofuran-3-ol (1,93mmol) trong DCM (10ml) được cho thêm Dess Martin periodinan (2,12mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ và sau đó dung dịch này được khuấy trong 72 giờ. Hỗn hợp được tôi bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa và sau đó bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và lọc. Dung môi được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,93mmol), hợp chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,06 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

tert-Butyl *N*-[(5,5-dimetyltetrahydrofuran-3-yliden)amino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất *tert*-butyl carbazate (1,97mmol) và 5,5-dimetyltetrahydrofuran-3-on (1,93mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (hỗn hợp các chất đồng phân, 1,93mmol) là dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2): chất đồng phân 1: 5,94 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (s, 6H) và chất đồng phân 2: 5,94 (s, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (s, 6H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(5,5-dimetyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-carbonitril

Dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(5,5-dimetyltetrahydrofuran-3-

yliden)amino]carbamate (1,93mmol) trong THF (10ml) được cho thêm dung dịch phức chất boran dimethyl sulfua (2M trong THF, 3,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng MeOH (10ml) và axit clohydric (12M, 20,15mmol), sau đó được gia nhiệt hồi lưu trong 14 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng EtOH (10ml), tiếp đó cho thêm 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,38mmol) và triethylamin (1,9mmol), và gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,86 phút, m/z 360,9 [M]⁺

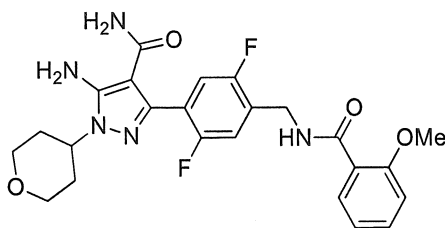
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-carbonitril (0,14mmol), và kali triflo-[[2-metoxxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,19mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 2EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,1mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 446,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)-3-[4-[[2-metoxxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxxy-benzamit (0,10mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,03mmol) dưới dạng chất rắn màu be. UPL-CMS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,44 phút, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,32 phút, m/z 464,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,66 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,07 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,1Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 8,1Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,78 (m, 1H), 2,10 (dd, *J* = 3,5, 2,6Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Ví dụ 148: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[[2-metoxxybenzoyl]amino]metyl] phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (1,57mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 15-75% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,77mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 339,0 [M]⁺

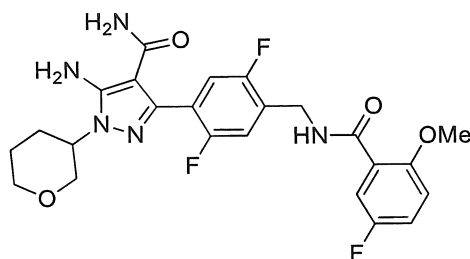
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-cacbonitril (130mg, 0,38mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (208mg, 0,77mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (136mg, 0,29mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-diflo-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-4-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (136mg, 0,29mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,12 phút, m/z 486,2 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,0Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 0,9Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,0Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 4,1Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H).

Ví dụ 149: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,79mmol) và tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua (240mg, 1,57mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,34mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 339,0 $[M]^+$

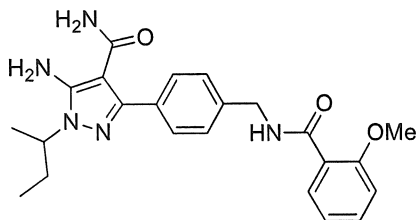
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,16mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,32mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,16mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 486,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[2,5-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (0,16mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 504,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,43 phút, m/z 504,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,86 (t, $J = 6,0Hz$, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,1, 3,3Hz$, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 6,31 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,92-3,73 (m, 5H), 3,52 (t, $J = 10,5Hz$, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 2H).

Ví dụ 150: 5-amino-3-[4-[[[(2-metoxobenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-sec-butyl-pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl N-[1-methylpropylidenamino]carbamate

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất *tert*-butyl carbazat (7,57mmol), và 2-butanon (9,08mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,57mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,36 phút, m/z 186,9 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-*sec*-butyl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl N-[1-methylpropylidenamino]carbamate (7,39mmol), và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,76mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,38mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,95 phút, 321,0 m/z [M+2]⁺

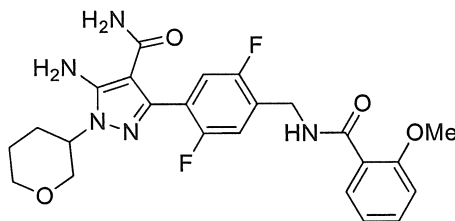
N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-*sec*-butyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]boranuide (0,69mmol), và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-*sec*-butyl-pyrazol-4-carbonitril (0,40mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,26mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, 404,1 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxybenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-*sec*-butyl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-*sec*-butyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metoxy-benzamit (0,06mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,04mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,49 phút, 422,2 m/z [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,34 phút, 422,2 m/z [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,5Hz, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,3Hz, 3H).

Ví dụ 151: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl) amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



***N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit**

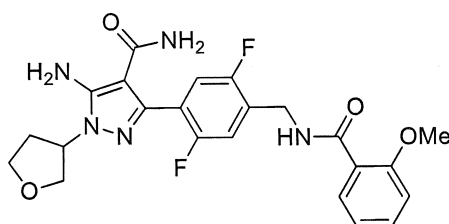
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,16mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (0,32mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,15mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (65mg, 0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, 0,02mmol, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,49 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺ UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,32 phút, m/z 468,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,77 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 5H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H).

Ví dụ 152: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (250mg, 0,98mmol) và tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua (163mg, 1,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, 0,22mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, m/z 325,0 $[M]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

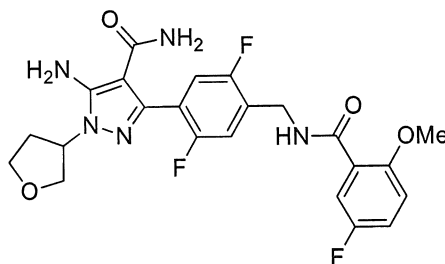
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (70mg, 0,22mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]boranuide (117mg, 0,43mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,14mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 454,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[2,5-diflo-4-[[[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (60mg, 0,13mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, 0,04mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, m/z 472,1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,16 phút, m/z 472,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,77 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,6, 1,7Hz$, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,3Hz$, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H).

Ví dụ 153: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino] metyl] phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



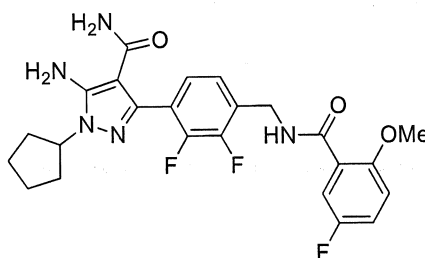
N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-difluorophenyl]methyl]-5-fluor-2-methoxybenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-difluorophenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (60mg, 0,18mmol) và kali triflo-[[5-fluor-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]boranuide (134mg, 0,46mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, 0,08mmol, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 472,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[2,5-difluor-4-[[5-fluor-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-cyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,5-difluorophenyl]methyl]-5-fluor-2-methoxybenzamid (39mg, 0,08mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, 0,04mmol, hiệu suất 43%). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, m/z 490,1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,29 phút, m/z 490,1 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,86 (t, $J = 6,3Hz$, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,1, 3,3Hz$, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 5,9Hz$, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

Ví dụ 154: 5-amino-1-cyclopentyl-3-[2,3-difluor-4-[[5-fluor-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid



5-Amino-3-(4-clo-2,3-difluorophenyl)-1-cyclopentyl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,3-difluorophenyl)-methoxymetylen]propandinitril (250mg, 0,98mmol) và xyclopentylhydrazin hydroclorua (174mg, 1,28mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (173mg, 0,54mmol, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,97 phút, m/z 322,9 $[M]^+$

N-[[4-(5-amino-4-cyano-1-cyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,3-difluorophenyl]methyl]-5-fluor-2-

metoxy-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (79mg, 0,25mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxyl-benzoyl)amino]metyl]boranuide (120mg, 0,42mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (91mg, 0,19mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

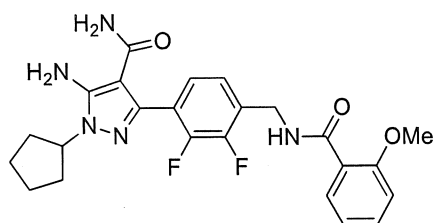
UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,81 phút, m/z 470,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[2,3-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxyl-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxyl-benzamit (90mg, 0,19mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65mg, 0,13mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, m/z 488,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,86 phút, m/z 488,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,87 (t, $J = 6,0Hz$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,26 (br s, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 5,9Hz$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H).

Ví dụ 155: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[2,3-diflo-4-[[[(2-metoxylbenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxyl-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (86mg, 0,27mmol) và kali triflo-[[[(2-metoxylbenzoyl)amino]metyl]boranuide (123mg, 0,45mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (111mg, 0,25mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất

rắn màu trắng.

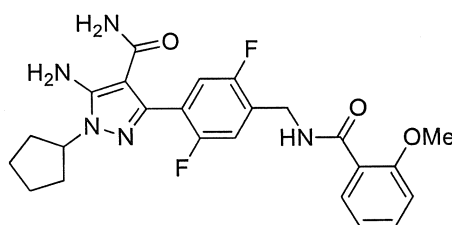
UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 450,1 [M-H]⁻

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[2,3-diflo-4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (110mg, 0,24mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (74mg, 0,16mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,65 phút, m/z 470,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,75 phút, m/z 470,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,77 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,26 (br s, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H).

Ví dụ 156: 5-amino-1-xyclopentyl-3-[2,5-diflo-4-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxymetylen]propandinitril (250mg, 0,98mmol) và xyclopentylhydrazin hydroclorua (161mg, 1,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (250mg, 0,77mmol, hiệu suất 79%) UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn) 1,98 phút, m/z 323,0 [M]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-xyclopentyl-pyrazol-4-cacbonitril (125mg, 0,39mmol) và kali triflo-[(2-metoxycarbonyl)amino]metyl]boranuide (158mg, 0,58mmol), sau khi tinh chế, thu

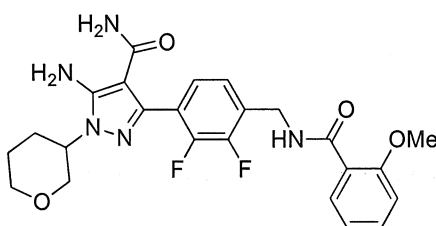
được hợp chất nêu ở đề mục này (75mg, 0,17mmol, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn) 1,78 phút, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-xyclopentyl-3-[2,5-diflo-4-[(2-metoxycarbonylamino)methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xiano-1-xyclopentyl-pyrazol-3-yl)-2,5-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamid (135mg, 0,30mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 50-100% trong heptan và sau đó bằng cột SCX-SPE, thu được hợp chất 5-amino-1-xyclopentyl-3-[2,5-diflo-4-[(2-metoxycarbonylamino)methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid (63mg, 0,13mmol, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,65 phút, m/z 470,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,78 phút, m/z 470,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,77 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,03-1,83 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H).

Ví dụ 157: 5-amino-3-[2,3-diflo-4-[(2-metoxycarbonylamino)methyl] phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamid



Tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất 3-hydroxytetrahydropyran (1,8ml, 19,58mmol) trong toluen (30ml), trong môi trường nitơ, được cho thêm triphenylphosphin (7,7g, 29,37mmol) và di-*tert*-butylazodicarboxylat (5,4g, 23,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, sau đó được tạo huyền phù trong MeOH (55ml), tiếp đó cho thêm dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 39,17ml, 156,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, được lọc, và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, EtOAc được cho thêm vào phần cặn tạo thành, tiếp đó lọc. Chất rắn được thu hồi,

rửa bằng EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,99g, 19,58mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,91-3,82 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,45-3,29 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,62-1,37 (m, 2H).

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

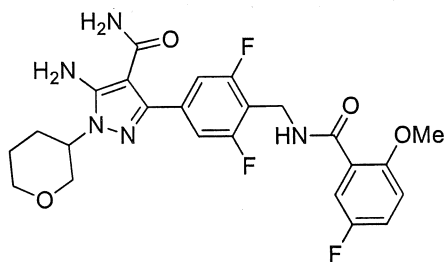
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (50mg, 0,15mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (81mg, 0,30mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,15mmol) là chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 468,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[2,3-diflo-4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (98mg, 0,21mmol) thu được, sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 0,02mmol, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,41 phút, m/z 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,78 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 5H), 3,52 (t, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

Ví dụ 158: 5-amino-3-[3,5-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (166mg, 0,65mmol), và tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua (150mg, 0,98mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32mg, 0,09mmol, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,94 phút, m/z 339,0 [M]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

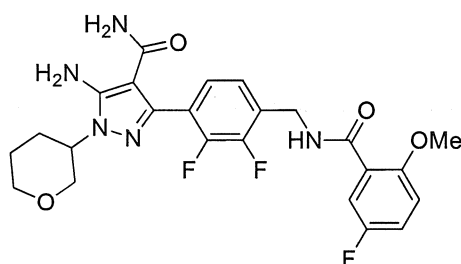
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,09mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,23mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3,5-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,6-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (47mg, 0,10mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, 0,04mmol, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 504,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,63 phút, m/z 504,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,66 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,5Hz, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 5H), 3,54 (t, *J* = 10,5Hz, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H).

Ví dụ 159: 5-amino-3-[2,3-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (150mg, 0,59mmol) và tetrahydropyran-3-ylhydrazin hydroclorua (225mg, 1,47mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, 0,18mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu nâu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,79 phút, m/z 339,0 [M]⁺

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

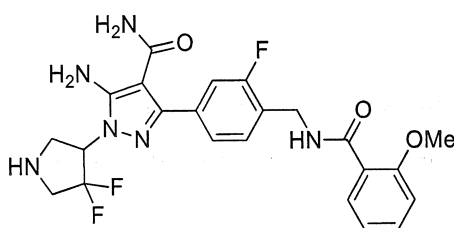
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril (0,18mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,53mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 486,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,3-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydropyran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (108mg, 0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, 0,04mmol, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 504,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,54 phút, m/z 504,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,87 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 5H), 3,52 (t, *J* = 10,5Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H).

Ví dụ 160: 5-amino-1-(4,4-diflopyrrolidin-3-yl)-3-[3-flo-4-[[[(2-metoxobenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa hợp chất 2-[(4-bromo-3-flo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (2,23g, 7,94mmol) trong EtOH (90ml) được cho thêm hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 2,71ml, 27,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,88g, 6,70mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,57 phút, m/z 282,9 [M+2]⁺

tert-Butyl 4-[5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat

tert-Butyl 3,3-diflo-4-(triflometylsulfonyloxy)pyrolidin-1-carboxylat (626mg, 1,73mmol), 5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (370mg, 1,32mmol) và xesi cacbonat (858mg, 2,63mmol) được tạo huyền phù trong DMF (8ml) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,22mmol, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,11 phút, m/z 488,0 [M+2]⁺

tert-Butyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[3-flo-4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất tert-butyl 4-[5-amino-3-(4-bromo-3-flo-phenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat (120mg, 0,25mmol), và kali triflo-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]boranuide (114mg, 0,42mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, 0,17mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 571,2 [M+H]⁺

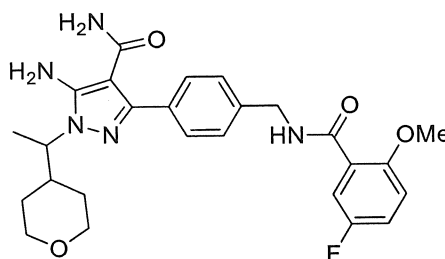
5-Amino-1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-3-[3-flo-4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất tert-butyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[3-flo-4-[(2-metoxybenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-carboxylat (96mg, 0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57mg, 0,12mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có

tính axit mạch ngắn): 1,24 phút, m/z 489,1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,56 phút, m/z 489,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7$, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H).

Ví dụ 161: 5-amino-3-[4-[[5-flu-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)pyrazol-4-carboxamit



1-Tetrahydropyran-4-yletanon hydrazon

Dung dịch chứa 1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletanon (166mg, 1,30mmol) trong MeOH (7,5ml) được cho thêm hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 0,90ml, 17,61mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ, làm nguội và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 1-tetrahydropyran-4-yletanon hydrazon dạng thô (171mg, 1,20mmol, hiệu suất 93%) là dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,92 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,65-1,63 (m, 4H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 3,00ml, 3,00mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa 1-tetrahydropyran-4-yletanon hydrazon (171mg, 1,20mmol) trong THF (7ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng EtOH (10ml) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (200mg, 0,76mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, 0,16mmol, hiệu suất 21%) dưới dạng dầu màu nâu. UPLC-MS: (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,90 phút, m/z 377,0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-

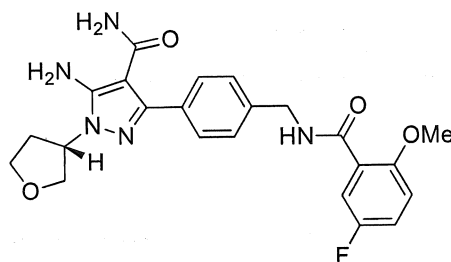
flo-2-metoxo-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)pyrazol-4-cacbonitril (0,16mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (0,80mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,16mmol,) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 478,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung L, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-tetrahydropyran-4-yletyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (76mg, 0,16mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, 0,02mmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, m/z 496,2 [M+H]⁺ UPLC-MS: (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,28 phút, m/z 496,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,82 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 3,1Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,0, 4,3Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,5Hz, 3H), 1,28-1,16 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 1H).

Ví dụ 162: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxo-metylen]propandinitril (2mmol) và [(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]hydrazin hydroclorua (3,65mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (2mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,75 phút, m/z 335,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

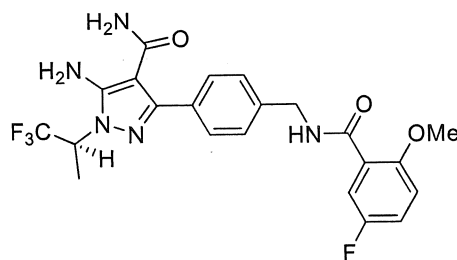
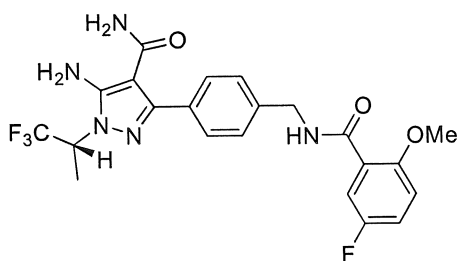
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]boranuide (1229mg, 4,25mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-cacbonitril (644mg, 1,93mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (840mg, 1,93mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết). LC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút, m/z 436,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (840mg, 1,93mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (293mg, 0,65mmol, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,09 phút, m/z 454,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,83 (t, *J* = 6,2Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,37,7,31 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,39 (br s, 2H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,77 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H).

Ví dụ 163a: 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl] phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit - chất đồng phân 1 và Ví dụ 163b - chất đồng phân 2



Hợp chất 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit (150mg, 0,31mmol) được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế (SFC-B), sau khi làm bay hơi và đông khô nhanh, thu được hợp chất 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 1, 44mg, 0,09mmol, hiệu suất 29%) và hợp chất 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-

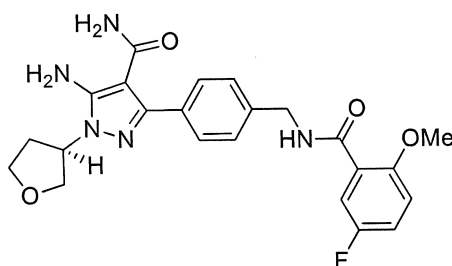
1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit (chất đồng phân 2, 48mg, 0,10mmol, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn, chất đồng phân 1): 1,53 phút, m/z 480,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài, chất đồng phân 1): 3,55 phút, m/z 480,1 [M+H]⁺ SFC (SFC-A, chất đồng phân 1): 1,95 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ, chất đồng phân 1): 8,83 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,3, 3,3Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,33 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,3Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,0, 4,3Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,35-5,22 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,7Hz, 3H)

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn, chất đồng phân 2): 1,53 phút, m/z 480,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài, chất đồng phân 2): 3,55 phút, m/z 480,1 [M+H]⁺ SFC (SFC-A, chất đồng phân 2): 2,26 min

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ, chất đồng phân 2): 8,84 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,3, 3,3Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,0, 4,3Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,7Hz, 3H)

Ví dụ 164: 5-amino-3-[4-[[5-(flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (300mg, 1,14mmol), và [(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]hydrazin hydroclorua (190mg, 1,37mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (210mg, 0,63mmol, hiệu suất 55%).

UPLC (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 335,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2,3-diflo-phenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (124mg, 0,31mmol), và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (154mg, 0,53mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (120mg, 0,24mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,75 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺

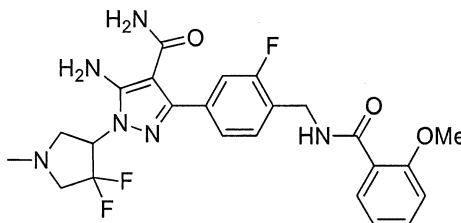
5-Amino-3-[2,3-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (110mg, 0,22mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-10% trong DCM, thu được hợp chất 5-amino-3-[2,3-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit (73mg, 0,14mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 516,1 [M+H]⁺

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,80 phút, m/z 516,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,88 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,9Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,7Hz, 3H)

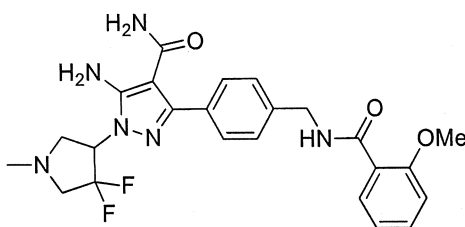
Ví dụ 166: 5-amino-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-3-[3-flo-4-[[[(2-metoxobenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit5-Amino-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-3-[3-flo-4-[[[(2-metoxobenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Hợp chất 5-amino-1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-3-[3-flo-4-[[[(2-metoxobenzoyl)

amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (11mg, 0,02mmol) và xesi cacbonat (15mg, 0,05mmol) được tạo huyền phù trong DMF (2ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C , được thổi khí nitơ, và sau đó, dung dịch iodometan 0,2M trong DMF (0,1ml, 0,02mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, 0,01mmol, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,25 phút, m/z 503,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,73 phút, m/z 503,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,7$, 1,7Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,29-3,17 (m, 3H), 2,91-2,70 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ví dụ 167: 5-amino-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



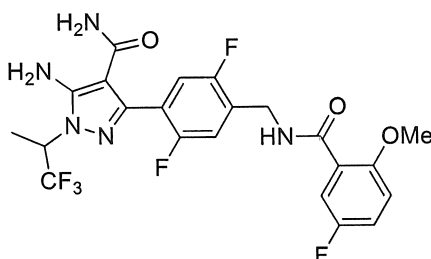
5-Amino-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl] pyrazol-4-carboxamit

Hợp chất 5-amino-1-(4,4-diflopyrolidin-3-yl)-3-[4-[(2-metoxibenzoyl)amino]metyl]phenyl] pyrazol-4-carboxamit (40mg, 0,09mmol) và xesi cacbonat (55mg, 0,17mmol) được tạo huyền phù trong DMF (3ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -15°C và thổi khí nitơ, và sau đó, dung dịch chứa iodometan (0,9M trong THF, 0,2ml, 0,18mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến RT và khuấy trong 16 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 0,01mmol, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,19 phút, m/z 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,62 phút, m/z 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,6$, 1,7Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,56 (s,

2H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).

Ví dụ 168: 5-amino-3-[2,5-diflo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất (2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)hydrazin hydroclorua (96mg, 0,58mmol) và 2-[(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (114mg, 0,45mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (156mg, 0,44mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 351,0 $[\text{M}]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]-2,5-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

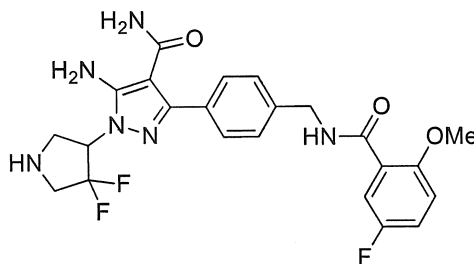
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (257mg, 0,89mmol) và 5-amino-3-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (156mg, 0,44mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (221mg, 0,44mmol, hiệu suất 98%). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, m/z 498,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[2,5-diflo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]-2,5-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (221mg, 0,44mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,77 phút, m/z 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,87 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 6,57 (br s, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 169: 5-amino-1-(4,4-diflopyrrolidin-3-yl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



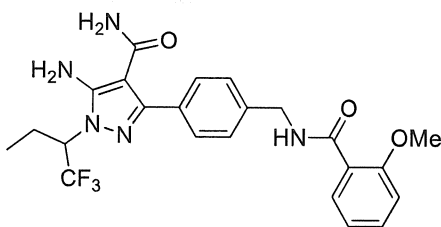
tert-Butyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrrolidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl boranuide (128mg, 0,44mmol) và *tert*-butyl 4-[5-amino-3-(4-bromophenyl)-4-xyano-pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrrolidin-1-carboxylat (81mg, 0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, 0,09mmol, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 1,86 phút, 569,2 m/z [M-H]⁻

5-Amino-1-(4,4-diflopyrrolidin-3-yl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *tert*-butyl 4-[5-amino-4-xyano-3-[4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-1-yl]-3,3-diflo-pyrrolidin-1-carboxylat (50mg, 0,09mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 0,05mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,20 phút, 489,1 m/z [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 2,61 phút, 489,2 m/z [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,26-3,07 (m, 2H).

Ví dụ 170: 5-amino-3-[4-[(2-metoxobenzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[1-(trifluoromethyl)propylidenamino]benzamid

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất 1,1,1-triflo-2-butanon (0,45ml, 3,30mmol) và benzhydrazit (2,20mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (487mg, 2,0mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 245,0 [M+H]⁺

N'-[1-(trifluoromethyl)propyl]benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất N-[1-(trifluoromethyl)propylidenamino]benzamid (487mg, 2,0mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (487mg, 1,98mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 247,0 [M+H]⁺

1-(Trifluoromethyl)propylhydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất N'-[1-(trifluoromethyl)propyl]benzohydrazit (487mg, 1,98mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (1,98mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,64-3,59 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(trifluoromethyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (100mg, 0,38mmol) và 1-(trifluoromethyl)propylhydrazin hydroclorua (102mg, 0,57mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, 0,36mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,03 phút, m/z 373,0 [M]⁺

N-[4-[5-amino-4-xyano-1-[1-(trifluoromethyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(trifluoromethyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril (135mg, 0,36mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (196mg, 0,72mmol), sau khi tinh chế, thu

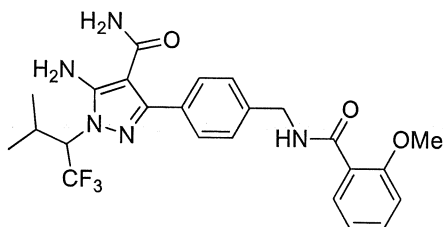
được hợp chất nêu ở đề mục này (219mg, 0,48mmol) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,78 phút, m/z 458,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (219mg, 0,48mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (77mg, 0,16mmol, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 476,1 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,69 phút, m/z 476,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,73 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,7Hz$, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 8,2Hz$, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,1Hz$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,3Hz$, 3H).

Ví dụ 171: 5-amino-3-[4-[[2-metoxycarbonyl]amino]methyl]phenyl]-1-[2-methyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamid



N-[[2-methyl-1-(triflometyl)propylidene]amino]benzamid

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất 1,1,1-triflo-3-metyl-2-butanon (3,31mmol) và benzhydrazit (2,20mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,30mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 259,0 $[M+H]^+$

N'-[2-methyl-1-(triflometyl)propyl]benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất *N*-[[2-methyl-1-(triflometyl)propylidene]amino]benzamid (335mg, 1,30mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (341mg, 1,31mmol, hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn thô màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, m/z 261,0 $[M+H]^+$

[2-methyl-1-(triflometyl)propyl]hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N'*-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]benzohydrazit (341mg, 1,31mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (243mg, 1,26mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,63-3,52 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,9Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,9Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (100mg, 0,38mmol) và [2-metyl-1-(triflometyl)propyl]hydrazin hydroclorua (110mg, 0,57mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (99mg, 0,26mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,10 phút, *m/z* 387,0 [M]⁺

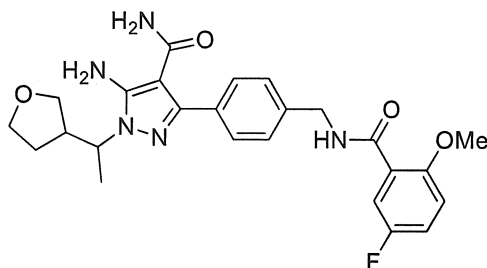
N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril (99mg, 0,26mmol) và kali triflo-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]boranuide (139mg, 0,51mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (179mg, 0,38mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, *m/z* 472,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-2-metoxi-benzamit (179mg, 0,38mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66mg, 0,12mmol, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, *m/z* 490,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,89 phút, *m/z* 490,2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,72 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7, 1,7Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,14 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,61-2,50 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,4Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,6Hz, 3H).

Ví dụ 172: 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-4-carboxamit



N-metoxo-N-metyl-tetrahydrofuran-3-carboxamit

Dung dịch chứa axit tetrahydro-3-furoic (0,25ml, 2,61mmol), trietylamin (0,7ml, 5,23mmol), dung dịch anhydrit propylphosphonic (50% khối lượng trong EtOAc, 2,3ml, 3,92mmol) và *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (382mg, 3,92mmol) trong DCM (10ml) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng để thu được (sau khi xử lý) hợp chất nêu ở đề mục này (416mg, 2,61mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,10-4,03 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,22 (s, 3H) 2,30-2,19 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H)

1-Tetrahydrofuran-3-yletanon

Dung dịch chứa *N*-metoxo-*N*-metyl-tetrahydrofuran-3-carboxamit (276mg, 1,73mmol) trong THF (8ml), ở nhiệt độ 0°C , được cho thêm bromo(metyl)magie (3,4M trong 2-MeTHF, 0,7ml, 2,25mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng HCl (1M trong nước), phần cạn được pha loãng bằng ete dietyl, rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 1-tetrahydrofuran-3-yletanon dạng thô (127mg, 1,11mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,00-3,70 (m, 4H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H).

tert-Butyl N-[1-tetrahydrofuran-3-yletylidenamino]carbamat

Theo phương pháp chung E, từ hợp chất 1-tetrahydrofuran-3-yletanon (127mg, 1,11mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,60mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,26 phút, m/z 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất

tert-butyl *N*-[1-tetrahydrofuran-3-yletylidenamino]carbamate (0,38mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-methoxy-methylen]propandinitril (95mg, 0,36mmol), sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha ngược, rửa giải bằng dung môi có thành phần không đổi MeCN 30% trong nước chứa axit formic 0,1%, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (33mg, 0,09mmol, hiệu suất 26%) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,81 phút, *m/z* 361,0 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-flo-2-methoxy-benzamide

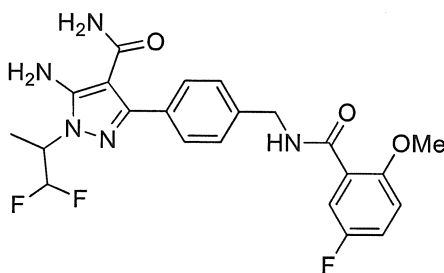
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-4-carbonitril (33mg, 0,09mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]boranuide (59mg, 0,20mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, 0,08mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, *m/z* 464,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[5-flo-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-4-carboxamide

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-flo-2-methoxy-benzamide (37mg, 0,08mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 2-5% trong DCM, thu được hỗn hợp chất đồng phân không đối quang không tách được chứa 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(1-tetrahydrofuran-3-yletyl)pyrazol-4-carboxamide (12mg, 0,02mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,43 phút, *m/z* 482,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,24 phút, *m/z* 482,2 [M+H]⁺, 3,28 phút, *m/z* 482,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang): 8,83 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,2Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,38 (s, 1,34H), 6,36 (s, 0,66H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,40 (m, 3,67H), 3,28-3,30 (m, 0,33H), 2,82-2,63 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 0,33H), 1,76-1,54 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 0,67H), 1,34 (d, *J* = 6,5Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,5Hz, 2H).

Ví dụ 173: 5-amino-1-(2,2-difluoro-1-methyl-ethyl)-3-[4-[[5-flo-2-methoxy-

benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2-difluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit**

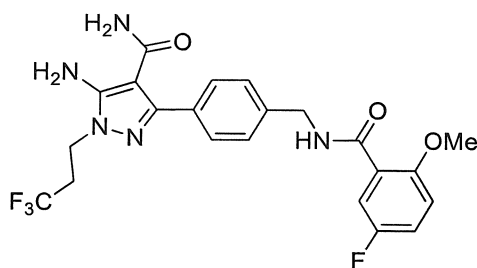
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2-difluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-4-carbonitril (91mg, 0,27mmol) và kali trifluoromethylboranuide (170mg, 0,59mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (119mg, 0,27mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,70 phút, m/z 444,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2,2-difluoro-1-methyl-ethyl)-3-[4-[[5-fluoro-2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(2,2-difluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (119mg, 0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (85mg, 0,18mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 462,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,49 phút, m/z 462,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2Hz$, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2Hz$, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 4,3Hz$, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,21 (dt, $J = 55,8, 5,4Hz$, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,7Hz$, 3H).

Ví dụ 174: 5-amino-3-[4-[[5-fluoro-2-methoxybenzoyl]amino]methyl]phenyl]-1-(3,3,3-trifluoropropyl)pyrazol-4-carboxamit



N-[3,3,3-

triflopropylidenamino]benzamid

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,15ml, 1,78mmol) thu được hỗn hợp *cis-trans* chứa N-[3,3,3-triflopropylidenamino]benzamid (290mg, 1,26mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,32 phút, m/z 230,9 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-triflopropyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất N-[3,3,3-triflopropylidenamino]benzamid (290mg, 1,26mmol) thu được hợp chất N'-(3,3,3-triflopropyl)benzohydrazit dạng thô (201mg, 0,87mmol, hiệu suất 69%) là chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,37 phút, m/z 233,1 [M+H]⁺

3,3,3-Triflopropylhydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất N'-(3,3,3-triflopropyl)benzohydrazit (201mg, 0,87mmol) thu được hợp chất 3,3,3-triflopropylhydrazin hydroclorua dạng thô (140mg, 0,85mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,07 (t, *J* = 14,9Hz, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 3,3,3-triflopropylhydrazin hydroclorua (140mg, 0,85mmol), và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (224mg, 0,85mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (227mg, 0,63mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 361,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3,3-

triflopropyl)pyrazol-4-carbonitril (227mg, 0,63mmol), và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (909mg, 3,15mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (270mg, 0,59mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 462,1 $[M+H]^+$

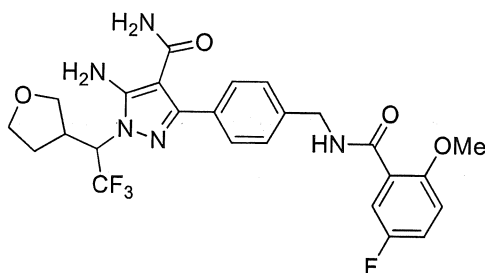
5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (270mg, 0,59mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66mg, 0,14mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,48 phút, m/z 480,1 $[M+H]^+$

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,42 phút, m/z 480,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,4Hz$, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2, 3,6Hz$, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4Hz$, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4Hz$, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,2, 4,4Hz$, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 6,1Hz$, 2H), 4,18 (t, $J = 7,2Hz$, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,83-2,69 (m, 2H).

Ví dụ 175: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



Benzyl tetrahydrofuran-3-carboxylat

Dung dịch chứa axit tetrahydro-3-furoic (0,25ml, 2,61mmol), kali cacbonat (433mg, 3,14mmol) và benzyl bromua (0,3ml, 2,74mmol) trong MeCN (5,5ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (398mg, 1,93mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng dầu không màu.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 7,43-7,32 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,04-3,80 (m, 4H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H)

tert-Butyl *N*-[(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyliden)amino]carbamát

Dung dịch chứa benzyl tetrahydrofuran-3-carboxylat (398mg, 1,93mmol) trong THF (3,8ml), ở nhiệt độ 0°C, được cho thêm trimetyl(triflometyl)silan (0,34ml, 2,32mmol) và tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 0,48ml, 0,48mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó *tert*-butyl carbazát (255mg, 1,93mmol) và axit axetic (3,8ml) được cho thêm vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt tới nhiệt độ 90°C trong 3 giờ và làm nguội đến RT. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (409mg, 1,45mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng dầu trong suốt. UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 1,79 phút, m/z 281,0 [M-H]⁻

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung O, từ hợp chất *tert*-butyl *N*-[(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyliden)amino]carbamát (409mg, 1,45mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (120mg, 0,46mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng EtOAc 0-55% trong heptan, thu được hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (98mg, 0,24mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,89 phút, m/z 414,9 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (98mg, 0,24mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (149mg, 0,52mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (115mg, 0,22mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,68 phút, m/z 518,1 [M+H]⁺

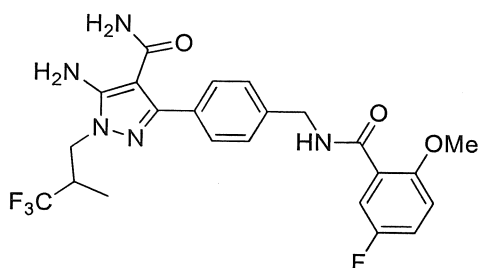
5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydrofuran-3-yl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (115mg, 0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, 0,03mmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, m/z 536,2 [M+H]⁺, 1,53 phút, m/z 536,2 [M+H]⁺ UPLC-MS

(ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,51 phút, m/z 536,1 [M+H]⁺, 3,56 phút, m/z 536,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang): 8,82 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 7,9Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,73 (s, 0,66H), 6,71 (s, 1,34), 5,26-5,12 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 0,33H), 3,25-3,03 (m, 1,67H), 2,18-2,04 (m, 0,67 H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 0,33H)

Ví dụ 176: 5-amino-3-[4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)pyrazol-4-carboxamit



N-[(3,3,3-triflo-2-metyl-propyliden)amino]benzamit

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất 3,3,3-triflo-2-metylpropanal (200mg, 1,59mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất *N*-[(3,3,3-triflo-2-metyl-propyliden)amino]benzamit (164mg, 0,67mmol, hiệu suất 42%) dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,45 phút, m/z 245,0 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất *N*-[(3,3,3-triflo-2-metyl-propyliden)amino]benzamit (164mg, 0,67mmol) thu được hợp chất *N'*-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)benzohydrazit dạng thô (160mg, 0,65mmol) là chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,51 phút, m/z 247,1 [M+H]⁺

(3,3,3-Triflo-2-metyl-propyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N'*-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)benzohydrazit (160mg, 0,65mmol) thu được hợp chất (3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)hydrazin hydroclorua (0,65mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,17-3,14 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 3H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất (3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)hydrazin hydroclorua (0,65mmol), và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,65mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,34mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,01 phút, m/z 375,0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

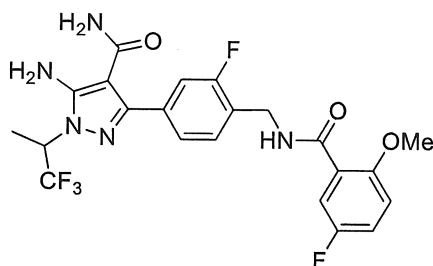
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)pyrazol-4-cacbonitril (130mg, 0,34mmol), và kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]boranuide (490mg, 1,71mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,26mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,81 phút, m/z 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3,3-triflo-2-metyl-propyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (127mg, 0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, 0,06mmol, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 494,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,61 phút, m/z 494,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,83 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 3,2\text{Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,2, 4,4\text{Hz}$, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,16 (dd, $J = 14,2, 9,6\text{Hz}$, 1H), 4,05 (dd, $J = 14,2, 8,8\text{Hz}$, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 177: 5-amino-3-[3-flo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl] phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromo-3-fluorophenyl)-methoxymetylen]propandinitril (130mg, 0,46mmol) và (2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)hydrazin hydroclorua (100mg, 0,61mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (153mg, 0,41mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,01 phút, m/z 378,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-3-yl]-2-fluorophenyl]metyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamit

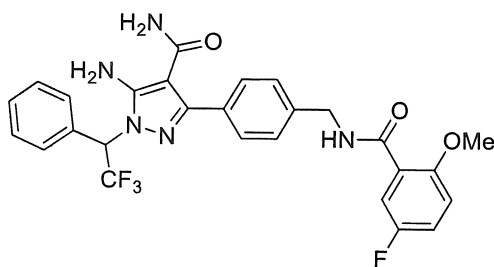
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorophenyl)-1-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-4-carbonitril (147mg, 0,39mmol) và kali triflo-[[[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]metyl]boranuide (225mg, 0,78mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,39mmol) là chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,86 phút, m/z 480,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[[[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)pyrazol-3-yl]-2-fluorophenyl]metyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamit (230mg, 0,48mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (73mg, 0,15mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,58 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,69 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,82 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 3,2Hz, 1H), 7,45-7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,34-5,23 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,9Hz, 3H).

Ví dụ 178: 5-amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-trifluoro-1-phenyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



N-[(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyliden)amino]benzamid

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất 2,2,2-trifloaxetophenon (33,0mmol) và benzhydrazit (22,0mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,44mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,82 phút, m/z 293,0 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất *N*-[(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyliden)amino]benzamid (997mg, 3,41mmol) trong THF (15ml) thu được *N'*-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)benzohydrazit (1,01g, 3,43mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 295,0 [M+H]⁺

(2,2,2-Triflo-1-phenyl-etyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N'*-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)benzohydrazit (996mg, 3,38mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (628mg, 2,77mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9,67 (s, 3H), 7,53-7,46 (m, 5H), 6,63 (d, *J* = 6,4Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (200mg, 0,76mmol) và (2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)hydrazin hydroclorua (621mg, 0,96mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (266mg, 0,63mmol, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,06 phút, m/z 422,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxy-benzamid

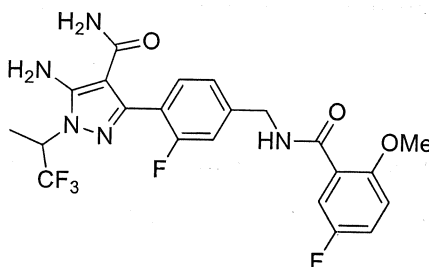
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (261mg, 0,62mmol) và kali triflo-[[5-flo-2-metoxy-benzoyl)amino]metyl]boranuide (358mg, 1,24mmol), sau khi tinh chế, thu

được hợp chất nêu ở đề mục này (73mg, 0,14mmol, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,85 phút, m/z 524,1 [M+H]⁺
5-Amino-3-[4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-phenyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (71mg, 0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62mg, 0,12mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 542,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 4,06 phút, m/z 542,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,85 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 8H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

Ví dụ 179: 5-amino-3-[2-flo-4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromo-2-flo-phenyl)-metoxi-metylen]propandinitril (100mg, 0,38mmol) và (2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)hydrazin hydroclorua (88mg, 0,53mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 0,32mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,84 phút, m/z 378,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (120mg, 0,32mmol) và kali triflo-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (184mg, 0,64mmol), sau khi tinh chế,

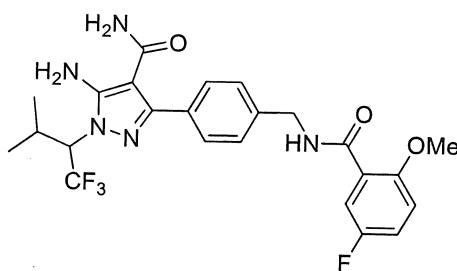
thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126mg, 0,26mmol, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 480,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-flo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-metyl-etyl)pyrazol-3-yl]-3-flo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (126mg, 0,26mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (97mg, 0,17mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,56 phút, m/z 498,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,88 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,1, 3,2Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8Hz, 3H).

Ví dụ 180: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

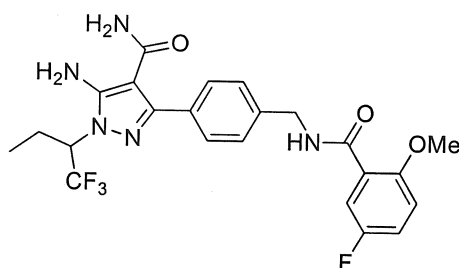
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril (102mg, 0,26mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (152mg, 0,53mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69mg, 0,14mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,89 phút, m/z 490,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2-metyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (69mg, 0,14mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, 0,04mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,66 phút, m/z 508,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,91 phút, m/z 508,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,82 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 5H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,4Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,6Hz, 3H).

Ví dụ 181: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

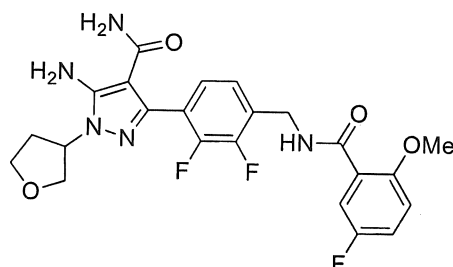
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril (123mg, 0,33mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (190mg, 0,66mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (101mg, 0,21mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút, m/z 476,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (101mg, 0,21mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32mg, 0,06mmol, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút, m/z 494,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,71 phút, m/z 494,1 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,82 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,38 (m, 5H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 182: 5-amino-3-[2,3-diflo-4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit



Tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua

Dung dịch chứa 3-hydroxytetrahydrofuran (2,8ml, 34,0mmol) trong toluen (40ml), trong môi trường nitơ, được cho thêm triphenylphosphin (13,4g, 51,1mmol) và di-*tert*-butylazodicarboxylat (9,4g, 40,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, sau đó được tạo huyền phù trong MeOH (100ml), tiếp đó cho thêm dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 68,1ml, 272,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, lọc, và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, EtOAc được cho thêm vào phần cặn, hỗn hợp này được lọc và rửa bằng EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (6,7g, 48,1mmol) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 3,91-3,61 (m, 5H), 2,12-1,86 (m, 2H).

5-Amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,59mmol) và tetrahydrofuran-3-ylhydrazin hydroclorua (0,88mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,18mmol) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,73 phút, m/z 325,0 $[\text{M}]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-clo-2,3-diflo-phenyl)-1-

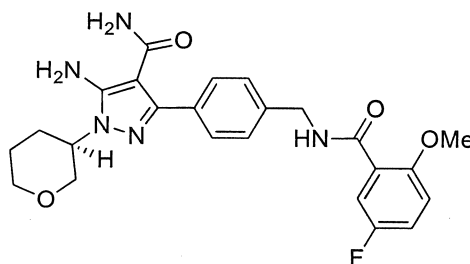
tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carbonitril (60mg, 0,18mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (159mg, 0,55mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,18mmol) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 472,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[2,3-diflo-4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[[4-(5-amino-4-xyano-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-3-yl)-2,3-diflo-phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (94mg, 0,20mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, 0,05mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, m/z 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,23 phút, m/z 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,86 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,00-3,86 (m, 5H), 3,81-3,75 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H).

Ví dụ 183: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]pyrazol-4-carboxamit



[(3*R*)-Tetrahydropyran-3-yl]hydrazin

Dung dịch chứa (*S*)-tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (0,46ml, 4,9mmol) trong toluen (9ml) được cho thêm triphenylphosphin (1,93g, 7,34mmol) và di-*tert*-butylazodicarboxylat (1,35g, 5,87mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và MeOH (21ml) được cho thêm vào, sau đó cho thêm dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 9,8ml, 39,17mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, phần cặn tạo thành được tái kết tinh ra khỏi EtOAc, được tinh chế

bằng cột SCX và rửa giải bằng NH_3 (dung dịch 7M trong MeOH), và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất [(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]hydrazin dạng thô (0,09g, 0,77mmol, hiệu suất 16%) là dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,90-3,82 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxymetylen]propandinitril (166mg, 0,63mmol), và [(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]hydrazin (88mg, 0,76mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (110mg, 0,32mmol, hiệu suất 42%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,76 phút, 347,0 m/z $[\text{M}]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxymetamid

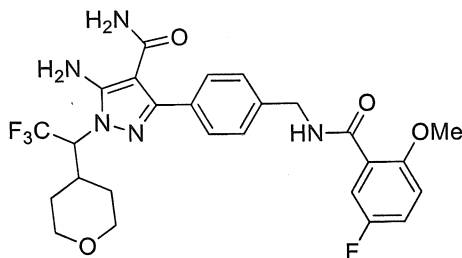
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxymetamid)amino]metyl]boranuide (210mg, 0,73mmol), và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]pyrazol-4-carbonitril (150mg, 0,43mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,25mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, 450,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxymetamid)amino]metyl]phenyl]-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[(3*R*)-tetrahydropyran-3-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxymetamid (112mg, 0,25mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, 0,06mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,39 phút, 468,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,19 phút, 468,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3\text{Hz}$, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 1H).

Ví dụ 184: 5-amino-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



N-[(2,2,2-Triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyliden)amino]benzamid

Hỗn hợp chứa magie (1,2g, 45,4mmol) và iot (23mg, 0,09mmol) trong THF (7ml) được gia nhiệt tới nhiệt độ 60°C. Sau khi hoạt hóa, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch 4-bromotetrahydro-2*H*-pyran (1,02ml, 9,09mmol) trong THF (2ml) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội đến RT. Sau đó, chất phản ứng đã được điều chế từ trước được cho thêm vào dung dịch chứa *N*-metoxy-*N*-metyltrifloaxetamid (0,82ml, 6,82mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và được phân bố với ete dietyl. Lóp nước được chiết bằng Et₂O. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và Et₂O được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dung dịch THF chứa hợp chất 2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etanon (hiệu suất định lượng theo lý thuyết). Theo phương pháp chung S, từ dung dịch đã được điều chế trước đó chứa benzhydrazit và 2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etanon (0,15ml, 9,09mmol), sau 48 giờ và tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất *N*-[(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyliden)amino]benzamid (300mg, 1,00mmol, hiệu suất 11%).

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,60 phút, m/z 301,0 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất *N*-[(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyliden)amino]benzamid (403mg, 1,34mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (168mg, 0,56mmol, hiệu suất 41%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,56 phút, m/z 303,0 [M+H]⁺

(2,2,2-Triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N*-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)benzohydrazit (168mg, 0,56mmol), sau 48 giờ, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (85mg, 0,36mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,91-3,83 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 3H), 1,50-1,36 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (80mg, 0,30mmol) và (2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)hydrazin hydroclorua (85mg, 0,36mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (146mg, 0,34mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết).

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn) 1,93 phút, m/z 428,9 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (130mg, 0,30mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (193mg, 0,67mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (160mg, 0,30mmol, hiệu suất định lượng).

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 532,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

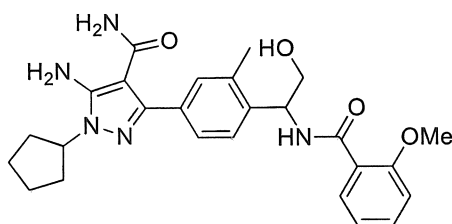
Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1-tetrahydropyran-4-yl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (160mg, 0,30mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-6% trong DCM và tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,02mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,55 phút, m/z 550,2 [M+H]⁺

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,61 phút, m/z 550,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,83 (t, *J* = 6,1Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 4H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 4,3Hz, 1H), 6,71 (br s, 2H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89--3,77 (m, 2H),

3,37-3,22 (m, 2H), 2,68-2,42 (m, 1H), 1,81-1,17 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,34-1,21 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).

Ví dụ 185: 5-amino-1-cyclopentyl-3-[4-[2-hydroxy-1-[(2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]-3-methyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamit



2-Bromo-1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)etanon

Dung dịch chứa 1-(4-bromo-2-methylphenyl)etanon (2,0g, 9,39mmol) trong MeCN (40ml) được cho thêm *N*-bromosuccinimit (1,7g, 9,57mmol) và axit *p*-toluenulfonic monohydrat (1,8g, 9,39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 18 giờ, được cô và sau khi xử lý, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,39mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,91 phút, m/z 292,8 [M+H]⁺

1-(4-Bromo-2-methyl-phenyl)-2-hydroxy-etanon

Dung dịch chứa 2-bromo-1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)etanon (9,4mmol) trong MeOH (30ml) được cho thêm xesi format hydrat (28,2mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau khi xử lý, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,3mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 230,8 [M+2]⁺

1-(4-Bromo-2-methyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-etanon

Dung dịch chứa 1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)-2-hydroxy-etanon (2,15g, 9,39mmol) trong DCM (30ml) được cho thêm imidazol (959mg, 14,1mmol). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó cho thêm nhỏ giọt *tert*-butyl-clodimetylsilan (2,00ml, 14,1mmol) trong DCM (10ml). Tiếp đó, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,22g, 6,47mmol) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,43 phút, m/z 345,0 [M+2]⁺

1-(4-Bromo-2-methyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-etanon

Natri bo hydrua (32,3mmol) được cho vào dung dịch chứa 1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-etanon (6,47mmol) trong MeOH (20ml) ở

nhệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,26mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,40-7,38 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

2-[1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion

Phthalimit (1,06g, 7,20mmol) và triphenylphosphin (1,89g, 7,20mmol) được cho vào 1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etanol (2,16g, 6,26mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa diisopropyl azodicarboxylat (1,4ml, 7,20mmol) trong THF (10ml) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Xử lý và tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-20% trong heptan thu được hợp chất 2-[1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion (1,55g, 3,26mmol, hiệu suất 52%) dưới dạng dầu màu vàng, và hợp chất 2-[2-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion (901mg, 1,90mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

2-[1-(4-Bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion

UPLC-MS (ES⁻, có tính axit mạch ngắn): 2,50 phút, m/z 476,0 [M+2]⁺

2-[2-(4-Bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,48 phút, m/z 476,1 [M+2]⁺

2-[1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion

Hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 0,26ml, 5,27mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-[1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion (500mg, 1,05mmol) trong EtOH (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm và tinh chế

bằng SCX, rửa giải bằng NH_3 1M trong MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (243mg, 0,70mmol, hiệu suất 67%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 7,43 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 4,11 (dd, $J = 6,9, 5,6\text{Hz}$, 1H), 3,44-3,56 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), -0,05 (s, 3H), -0,06 (s, 3H),

N-[1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]-2-metoxi-benzamit

Dung dịch chứa 1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-ethanamin (0,710mmol) trong THF (3ml) được cho thêm *N,N*-diisopropyletylamin (2,12mmol). 2-Metoxibenzoyl clorua (0,78mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 66 giờ và được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,38mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,44 phút, m/z 480,1 $[\text{M}+2]^+$

N-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl]-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[1-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]-2-metoxi-benzamit (183mg, 0,38mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (146mg, 0,28mmol, hiệu suất 73%).

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,51 phút, m/z 526,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-3-[4-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-[(2-metoxibenzoyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]-1-xylopentyl-pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất *N*-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl]-2-metoxi-benzamit (150mg, 0,29mmol) và 5-amino-3-bromo-1-xylopentyl-pyrazol-4-carboxamit (74mg, 0,27mmol), sau khi tinh chế thêm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,27mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,25 phút, m/z 592,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

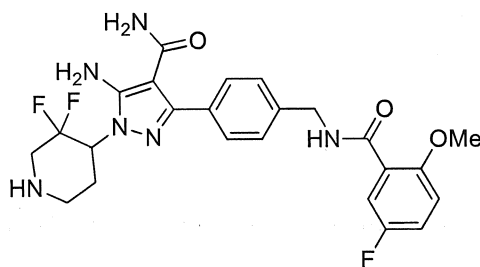
5-Amino-1-xylopentyl-3-[4-[2-hydroxy-1-[(2-metoxibenzoyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Dung dịch tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 84 μl , 0,291mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-amino-3-[4-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-[(2-

metoxybenzoyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]-1-xyclopentyl-pyrazol-4-carboxamit (0,27mmol) trong THF (1,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ, sau đó được phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-5% trong DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC nửa điều chế định hướng khối lượng thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 478,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,29 phút, m/z 478,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,69 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,6, 1,9Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,32-5,23 (m, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,5Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 186: 5-amino-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



tert-Butyl 3,3-diflo-4-oxo-piperidin-1-carboxylat

Hợp chất di-*tert*-butyl dicacbonat (1,19g, 5,44mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa 1-benzyl-3,3-diflopiperidin-4-on (995mg, 4,42mmol) trong EtOH (60ml) trong môi trường nitơ. Paladi hydroxit (Pd 20% trên cacbon, 148mg, 1,05mmol) được cho thêm vào và hệ chất này được tạo chân không và thổi hydro vài lần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ trong môi trường hydro. Lượng hydro dư được loại bỏ và hỗn hợp được lọc qua Celite®, và rửa bằng EtOH. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (810mg, 3,44mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,66-3,52 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 1,69-

1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

tert-Butyl 4-(benzoylhydrazono)-3,3-diflo-piperidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất *tert*-butyl 3,3-diflo-4-oxo-piperidin-1-carboxylat (650mg, 2,76mmol) trong toluen (2ml) và benzhydrazit (300mg, 2,20mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,00mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,63 phút, m/z 354,1 [M+H]⁺

tert-Butyl 4-(2-benzoylhydrazino)-3,3-diflo-piperidin-1-carboxylat

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất *tert*-butyl 4-(benzoylhydrazono)-3,3-diflo-piperidin-1-carboxylat (250mg, 0,71mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (265mg, 0,75mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) là dầu không màu. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,62 phút, m/z 356,1 [M+H]⁺

(3,3-Diflo-4-piperidyl)hydrazin dihydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-benzoylhydrazino)-3,3-diflo-piperidin-1-carboxylat (0,73mmol), sau khi rửa bằng EtOAc nóng, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5,97 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (160mg, 0,61mmol) và (3,3-diflo-4-piperidyl)hydrazin dihydroclorua (170mg, 0,76mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 85°C. Sau khi xử lý và tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126mg, 0,33mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,29 phút, m/z 383,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

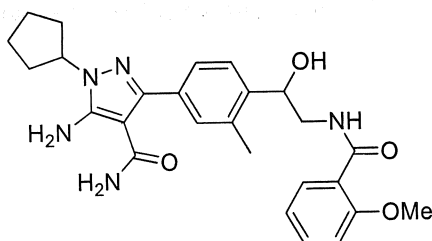
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)pyrazol-4-cacbonitril (121mg, 0,32mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (158mg, 0,55mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (99mg, 0,20mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,29 phút, m/z 485,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (89mg, 0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (64mg, 0,13mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,16 phút, m/z 503,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,54 phút, m/z 503,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,84 (t, $J = 6,0Hz$, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 4,3Hz$, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,0Hz$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H).

Ví dụ 187: 5-amino-1-xylopentyl-3-[4-[1-hydroxy-2-[(2-metoxo-benzoyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamit



2-(4-Bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-ethanamin

Hydrazin hydrat (55-60% trong nước, 0,26ml, 5,27mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-[2-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]isoindolin-1,3-dion (500mg, 1,05mmol) trong EtOH (5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 80°C trong 1,5 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (324mg, 0,94mmol, hiệu suất 89%).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 7,39-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,3Hz$, 1H), 4,73 (dd, $J = 7,5, 3,9Hz$, 1H), 2,59 (dd, $J = 13,0, 3,9Hz$, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

N-[2-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]-2-metoxo-benzamit

Dung dịch chứa 2-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-ethanamin (324mg, 0,94mmol) trong THF (5ml) được cho thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,5ml, 2,82mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó cho thêm 2-metoxycarbonyl clorua (0,15ml, 1,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 66 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,61mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,47 phút, m/z 480,1 [M+2]⁺

N-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl]-2-metoxycarbonylbenzamid

Theo phương pháp chung R, từ hợp chất *N*-[2-(4-bromo-2-metyl-phenyl)-2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-etyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (293mg, 0,61mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (286mg, 0,54mmol, hiệu suất 89%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,51 phút, m/z 526,3 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[1-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-[(2-metoxycarbonyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]-1-xylopentyl-pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung D, từ hợp chất *N*-[2-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl]-2-metoxycarbonylbenzamid (0,54mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,43mmol, hiệu suất 77%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,24 phút, m/z 592,3 [M+H]⁺

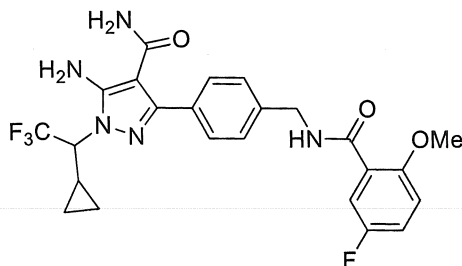
5-Amino-1-xylopentyl-3-[4-[1-hydroxy-2-[(2-metoxycarbonyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Dung dịch tetrabutylamonium florua (1M trong THF, 0,14ml, 0,480mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-amino-3-[4-[1-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-[(2-metoxycarbonyl)amino]etyl]-3-metyl-phenyl]-1-xylopentyl-pyrazol-4-carboxamid (256mg, 0,43mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ trước khi được để ấm đến RT và phân bố giữa DCM và nước. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (103mg, 0,22mmol, hiệu suất 50%). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,46 phút, m/z 478,1 [M+H]⁺
UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,39 phút, m/z 478,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,34 (t, *J* = 5,7Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,8, 1,7Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 7,25

(s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,05 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,55 (d, $J = 4,3\text{Hz}$, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 188: 5-amino-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[2,2,2-trifloetylidenamino]benzamidit

Dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-metoxi-etanol (0,74ml, 7,69mmol) trong EtOH (26ml) được cho thêm benzhydrazit (1,26g, 9,23mmol) và khuấy phân tử. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Lọc qua tấm Celite® và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,16g, 5,35mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,39 phút, m/z 216,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N'-(1-Xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit

Dung dịch chứa *N*-[2,2,2-trifloetylidenamino]benzamidit (2,31mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm dung dịch xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF, 10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cho thêm tiếp dung dịch xyclopropylmagie bromua vào (0,5M trong THF, 10ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và được chiết bằng EtOAc. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (508mg, 1,97mmol, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 5,17 phút, m/z 259,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1-Xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua

Dung dịch chứa axit clohydric (12M trong nước, 5,0ml, 60mmol) được cho thêm *N'*-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit (507mg, 1,96mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Các thành phần dễ bay hơi

được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong EtOAc. Chất rắn được lọc và rửa bằng EtOAc để thu được hợp chất (1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua dạng thô (149mg, 0,78mmol, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 3,09-3,02 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 1H), 0,71-0,59 (m, 3H), 0,47-0,40 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H được cải biến ở nhiệt độ trong phòng, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,57mmol) và (1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua (0,78mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 386,9 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (50mg, 0,13mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (83mg, 0,29mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, 0,08mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 5,79 phút, m/z 488,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

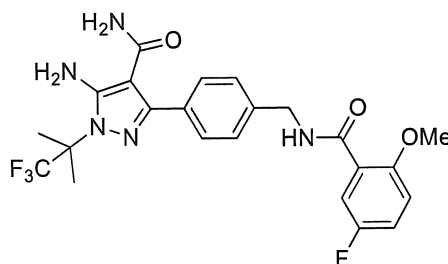
Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (40mg, 0,08mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 0-20% MeOH trong DCM, thu được hợp chất 5-amino-1-(1-xyclopropyl-2,2,2-triflo-etyl)-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit (31mg, 0,06mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu be.

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 528,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,76 phút, m/z 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2$, 3,3Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,42 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,2$, 4,2Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 0,86-0,76 (m, 1H), 0,62-0,52 (m, 2H), 0,41-0,32 (m, 1H).

Ví dụ 189: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit



N-(isopropylidenamino)benzamid

Theo phương pháp chung S, từ axeton khan (0,19ml, 2,58mmol), không cần tinh chế thêm, thu được hợp chất *N*-(isopropylidenamino)benzamid (450mg, 2,55mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,06 phút, m/z 177,0 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung Y, từ hợp chất *N*-(isopropylidenamino)benzamid (450mg, 2,55mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, thu được hợp chất *N'*-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)benzohydrazit (277mg, 1,12mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 247,0 [M+H]⁺

(2,2,2-Triflo-1,1-dimetyl-etyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N'*-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)benzohydrazit (1,12mmol), không cần tinh chế thêm, thu được hợp chất (2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)hydrazin hydroclorua (1,43mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄, δ): 1,42 (s, 6H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất (2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)hydrazin hydroclorua (200mg, 1,12mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (295mg, 1,12mmol) thu được hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril dạng thô (316mg, 0,85mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,02 phút, m/z 375,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

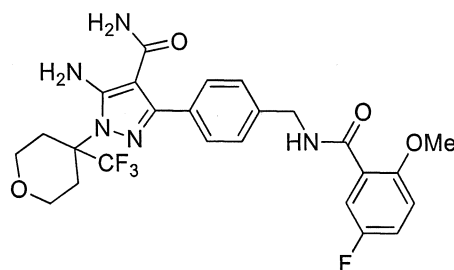
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (216mg, 0,58mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (833mg, 2,88mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (250mg, 0,52mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,80 phút, m/z 476,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (250mg, 0,53mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, tiếp đó bằng cột SCX SPE, rửa giải bằng MeOH, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,28mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,64 phút, m/z 494,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,85 phút, m/z 494,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,85 (t, *J* = 6,0Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,3, 3,4Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 4,3Hz, 1H), 6,51 (br s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).

Ví dụ 190: 5-amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-carboxamit



N-(Tetrahydropyran-4-ylidenamino)benzamit

Benzhydrazit (633mg, 4,65mmol) được cho thêm vào dung dịch chứa tetrahydro-4*H*-pyran-4-on (0,4ml, 4,65mmol) trong MeOH (9ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để

thu được hợp chất nêu ở đề mục này (920mg, 4,22mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,05 phút, m/z 218,9 [M+H]⁺

N'-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]benzohydrazit

Theo phương pháp chung Y trong DCM (9ml), từ hợp chất N-(tetrahydropyran-4-ylidenamino)benzamid (250mg, 1,15mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (329mg, 1,14mmol, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 289,0 [M+H]⁺

[4-(Triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất N'-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]benzohydrazit (329mg, 1,14mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (252mg, 1,14mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,77-3,68 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 4H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H ở nhiệt độ 80°C, từ hợp chất [4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]hydrazin hydroclorua (252mg, 1,14mmol) và 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (250mg, 0,95mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (122mg, 0,29mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,95 phút, m/z 415,0 [M]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamid

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-cacbonitril (50mg, 0,12mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (52mg, 0,18mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62mg, 0,12mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 518,2 [M+H]⁺

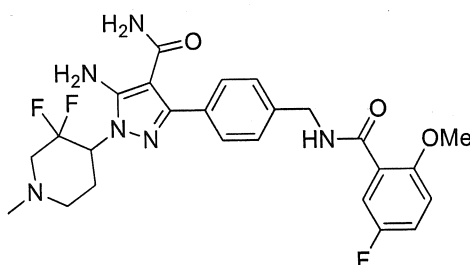
5-Amino-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]-1-[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-4-carboxamid

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[4-

(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxylbenzamid (62mg, 0,12mmol), sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha ngược, rửa giải bằng MeCN 0-45% trong nước với chất phụ gia là axit formic 0,1% và sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng MeOH 0-7% trong DCM, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 0,01mmol, hiệu suất 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,59 phút, m/z 536,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,72 phút, m/z 536,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H)

Ví dụ 191: 5-amino-1-(3,3-diflo-1-metyl-4-piperidyl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxylbenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid



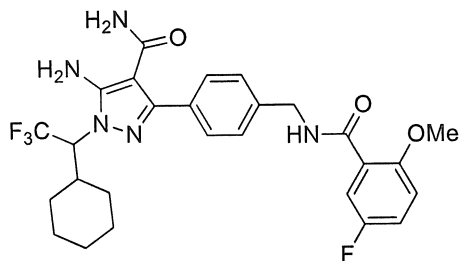
5-Amino-1-(3,3-diflo-1-metyl-4-piperidyl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxylbenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid

Hợp chất 5-amino-1-(3,3-diflo-4-piperidyl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxylbenzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamid (36mg, 0,07mmol) và xesi cacbonat (47mg, 0,14mmol) được tạo huyền phù trong DMF (2ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ $0^\circ C$ và dung dịch chứa iodometan (0,9M trong DMF, 0,1ml, 0,09mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,04mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,18 phút, m/z 517,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,56 phút, m/z 517,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,4$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,44

(s, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H).

Ví dụ 192: 5-amino-1-(1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyl)-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[(1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyliden)amino]benzamit

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất 1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etanon (5,55mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,11mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,92 phút, m/z 299,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

N'-(1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung T, từ hợp chất *N*-[(1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyliden)amino]benzamit (1,11mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,64mmol) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,89 phút, m/z 301,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(1-Xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N'*-(1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit (0,64mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,42mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 5,97 (s, 1H), 1,79-1,66 (m, 5H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,37-1,04 (m, 5H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,42mmol) và (1-xyclohexyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua (0,42mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,42mmol) dưới dạng dầu màu cam. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,25 phút, m/z 429,0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamide

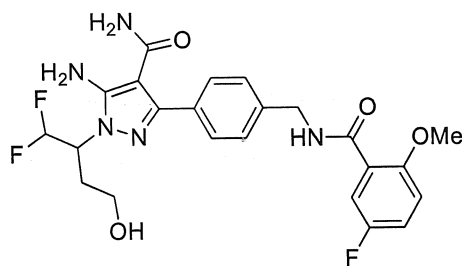
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[[(5-fluoro-2-methoxybenzoyl)amino]methyl] boranuide (365mg, 1,26mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl) pyrazol-4-carbonitril (180mg, 0,42mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (223mg, 0,42mmol). UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,99 phút, m/z 530,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl)-3-[4-[[[(5-fluoro-2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamide

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamide (223mg, 0,42mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72mg, 0,13mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút, m/z 548,3 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,33 phút, m/z 548,3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,1Hz$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,3, 3,3Hz$, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 4,4Hz$, 1H), 6,69 (br s, 2H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,2Hz$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,36-1,11 (m, 5H), 1,04-0,93 (m, 1H).

Ví dụ 193: 5-amino-1-[1-(difluoromethyl)-3-hydroxy-propyl]-3-[4-[[[(5-fluoro-2-methoxybenzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamide



Ethyl 3-(*tert*-butoxycarbonylhydrazono)-4,4-difluorobutanoate

Theo phương pháp chung E ở nhiệt độ 60°C, từ hợp chất *tert*-butyl carbazate (505mg, 3,82mmol) và ethyl 4,4-difluoro-3-oxobutanoate (0,5ml, 3,82mmol), sau khi tinh

chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (983mg, 3,51mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^- , có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 279,0 $[\text{M-H}]^-$

tert-Butyl *N*-[[1-(diflometyl)-3-hydroxy-propyl]amino]carbamat

Dung dịch chứa etyl 3-(*tert*-butoxycacbonylhydrazono)-4,4-diflo-butanoat (200mg, 0,71mmol) trong THF (1,4ml) được cho thêm phức chất boran tetrahydrofuran (1M trong THF, 3,6ml, 3,60mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, MeOH (3,6ml) được cho thêm vào một cách cẩn thận vào và tiếp đó, hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (171mg, 0,71mmol) là dầu màu nâu.

UPLC-MS (ES^- , có tính axit mạch ngắn): 1,24 phút, m/z 239,1 $[\text{M-H}]^-$

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(diflometyl)-3-hydroxy-propyl]pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch hydroclorua (4M trong dioxan, 1,78ml, 7,14mmol) được cho thêm vào *tert*-butyl *N*-[[1-(diflometyl)-3-hydroxy-propyl]amino]carbamat (171mg, 0,71mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan bằng EtOH (2,2ml) và sau đó 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (150mg, 0,57mmol) được cho thêm vào, tiếp đó cho thêm trietylamin (0,2ml, 1,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 30 phút, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (143mg, 0,39mmol, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 373,0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[1-(diflometyl)-3-hydroxy-propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

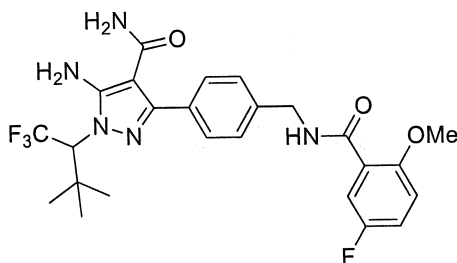
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[1-(diflometyl)-3-hydroxy-propyl]pyrazol-4-cacbonitril (50mg, 0,13mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (58mg, 0,20mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,10mmol) dưới dạng bột màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,54 phút, m/z 474,2 $[\text{M}+H]^+$

5-Amino-1-[1-(diflometyl)-3-hydroxy-propyl]-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-[1-(difluoromethyl)-3-hydroxy-propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamit (46mg, 0,10mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, 0,05mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,38 phút, m/z 492,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch dài): 3,14 phút, m/z 492,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 5,9Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,25 (dt, *J* = 55,5, 4,9Hz, 1H), 4,84-4,66 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 1H)

Ví dụ 194: 5-amino-1-[2,2-dimethyl-1-(trifluoromethyl)propyl]-3-[4-[(5-fluoro-2-methoxy-benzoyl)amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-(2,2-dimethylpropylidenamino)benzamit

Theo phương pháp chung S, từ hợp chất benzhydrazit (300mg, 2,20mmol) và pivalaldehyt (0,40ml, 3,31mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (407mg, 1,99mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,40 phút, m/z 205,0 [M+H]⁺

N'-[2,2-dimethyl-1-(trifluoromethyl)propyl]benzohydrazit

Theo phương pháp chung Y, từ hợp chất *N*-(2,2-dimethylpropylidenamino)benzamit (407mg, 1,99mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (492mg, 1,79mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,74 phút, m/z 275,0 [M+H]⁺

[2,2-Dimethyl-1-(trifluoromethyl)propyl]hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N*'-[2,2-dimethyl-1-(trifluoromethyl)propyl]benzohydrazit (492mg, 1,79mmol), thu được hợp chất nêu ở đề

mục này dạng thô (371mg, 1,79mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6,09-5,98 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2,2-dimetyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (100mg, 0,38mmol) và [2,2-dimetyl-1-(triflometyl)propyl]hydrazin hydroclorua (118mg, 0,57mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (152mg, 0,38mmol, hiệu suất định lượng theo lý thuyết) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 2,16 phút, m/z 403,0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2,2-dimetyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

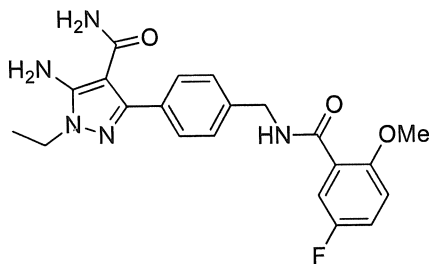
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-[2,2-dimetyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-4-cacbonitril (168mg, 0,42mmol) và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl) amino]metyl]boranuide (243mg, 0,84mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (208mg, 0,41mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng gồm màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,90 phút, m/z 504,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-[2,2-dimetyl-1-(triflometyl)propyl]-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-[2,2-dimetyl-1-(triflometyl)propyl]pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (208mg, 0,41mmol), sau khi tinh chế, thu được (54mg, 0,09mmol, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,77 phút, m/z 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,19 phút, m/z 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

Ví dụ 195: 5-amino-1-etyl-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-ethyl-pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (263mg, 1,0mmol) và etylhydrazin oxalat (150mg, 1,0mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (210mg, 0,7mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,69 phút, m/z 292,9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-etyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

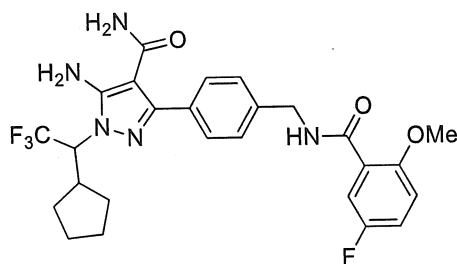
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-etyl-pyrazol-4-carbonitril (0,21g, 0,72mmol), và kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]boranuide (1,04g, 3,59mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,28g, 0,71mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,53 phút, m/z 394,2 $[M+H]^+$

5-Amino-1-etyl-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-(5-amino-4-xyano-1-etyl-pyrazol-3-yl)phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (207mg, 0,53mmol), sau khi tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong heptan, tiếp đó tinh chế thêm bằng cột SCX SPE, rửa giải bằng MeOH, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (96mg, 0,23mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,34 phút, m/z 412,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,04 phút, m/z 412,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,0$, 3,2Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2$, 4,2Hz, 1H), 6,32 (br s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,95 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 196: 5-Amino-1-(1-xylopentyl-2,2,2-triflo-etyl)-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



N-[Xyclopentylmetylenamino]benzamidit

Dung dịch chứa benzhydrazit (300mg, 2,20mmol) trong toluen (4,40ml) được cho thêm xyclopentan carbaldehyt (0,25ml, 3,31mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tới nhiệt độ 110°C trong 16 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (20ml). Xử lý để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (420mg, 1,94mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, m/z 217,0 [M+H]⁺

N'-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit

Theo phương pháp chung Y, từ hợp chất *N*-[xyclopentylmetylenamino]benzamidit (420mg, 1,94mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (0,57ml, 3,88mmol) thu được hợp chất *N'*-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit (556mg, 1,94mmol). UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,81 phút, m/z 287,0 [M+H]⁺

(1-Xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua

Theo phương pháp chung U, từ hợp chất *N'*-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)benzohydrazit (1,94mmol) thu được hợp chất (1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua (1,83mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 3,81-3,69 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 4H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung H, từ hợp chất 2-[(4-bromophenyl)-metoxy-metylen]propandinitril (0,70mmol) và (1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)hydrazin hydroclorua (0,84mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,12mmol) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 2,91 phút, m/z 415,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-xyclopentyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-3-

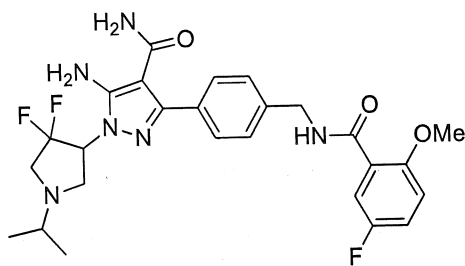
yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (108mg, 0,37mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-xylopentyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-4-cacbonitril (91mg, 0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (112mg, 0,22mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. LC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 5,58 phút, m/z 516,1 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(1-xylopentyl-2,2,2-triflo-etyl)-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-xylopentyl-2,2,2-triflo-etyl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (112mg, 0,22mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, 0,03mmol, 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,71 phút, m/z 534,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 4,17 phút, m/z 534,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,0Hz$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3Hz$, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1Hz$, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,80-1,32 (m, 6H), 1,22-1,08 (m, 1H)

Ví dụ 197: 5-amino-1-(4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[[[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit4,4-Diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-ol

Hỗn hợp chứa 4,4-diflopyrolidin-3-ol (300mg, 2,44mmol), axeton (0,27ml, 3,66mmol) và axit axetic băng (0,21ml, 3,66mmol) trong THF (9,8ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri diacetoxi(axetyl)boranuide (716mg, 3,66mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ

ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà và tiếp đó, Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (178mg, 1,08mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,25-4,18 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H), 1,04 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 3H)
5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa 4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-ol (178mg, 1,08mmol) trong DCM khan (20ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C và được thổi khí nitơ. Anhydrit triflometansulfonic (1M trong DCM, 2,69ml, 2,69mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 phút, trước khi được tôi bằng nước. Xử lý để thu được hợp chất (4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl) triflometansulfonat (31,08mmol) dạng thô là dầu màu đỏ. Theo phương pháp chung N, từ hợp chất hợp chất dạng thô này và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (1,06mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,31mmol) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,61 phút, m/z 412,0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit

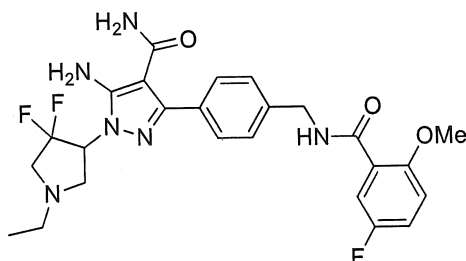
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]boranuide (155mg, 0,54mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril (129mg, 0,32mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (88mg, 0,17mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS (ES^- , có tính axit mạch ngắn): 1,48 phút, m/z 511,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5-Amino-1-(4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[[5-flo-2-metoxo-benzoyl]amino]metyl]phenylpyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-diflo-1-isopropyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxo-benzamit (88mg, 0,17mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, 0,07mmol, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,30 phút, m/z 531,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,83 phút, m/z 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,86 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2$, 3,3Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1$, 4,3Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 6H)

Ví dụ 198: -amino-1-(1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxo-benzoyl)amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



1-Etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-ol

Hỗn hợp chứa 4,4-diflopyrolidin-3-ol dihydroclorua (1,02mmol), axetaldehyt (1,53mmol), axit axetic băng (1,53mmol) trong THF (6,5ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri diacetoxylboranuide (1,53mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (94mg, 0,62mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,25-4,18 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,53 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,10 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H)

(1-Etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl) triflometansulfonat

Dung dịch chứa 1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-ol (94mg, 0,62mmol) trong DCM khan (20ml), được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C và được thổi khí nitơ. Sau đó, anhydrit triflometansulfonic (1M trong DCM, 1,55ml, 1,55mmol) được cho thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 phút ở cùng nhiệt độ này. Xử lý để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (94mg, 0,33mmol, hiệu suất 53%) là dầu màu đỏ.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 5,08-5,03 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,52 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,04 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl)pyrazol-4-carbonitril

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất (1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl) triflometansulfonat (93mg, 0,33mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-

cacbonitril (72mg, 0,27mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, 0,15mmol, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,52 phút, m/z 398,0 $[M+2]^+$

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

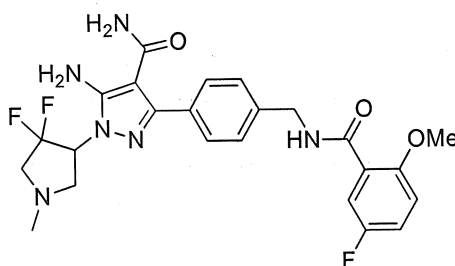
Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl] boranuide (74mg, 0,26mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril (60mg, 0,15mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 0,06mmol, hiệu suất 39%) dưới dạng dầu không màu. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,42 phút, 497,2 m/z $[M-H]^+$

5-Amino-1-(1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(1-etyl-4,4-diflo-pyrolidin-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit (29mg, 0,06mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 0,01mmol, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,26 phút, m/z 517,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,74 phút, m/z 517,2 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,86 (t, $J = 6,0Hz$, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3Hz$, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,2Hz$, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1Hz$, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,69-2,36 (m, 3H), 1,05 (t, $J = 7,2Hz$, 3H).

Ví dụ 199: 5-amino-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[[5-flo-2-metoxi-benzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



4,4-Diflo-1-metyl-pyrolidin-3-ol

Paraformaldehyt (64mg, 1,33mmol) và natri hydroxit (53mg, 1,33mmol) được tạo huyền phù trong THF (12ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Sau đó, 4,4-diflopyrolidin-3-ol dihydroclorua (520mg, 2,65mmol) và axit formic (0,25ml, 6,63mmol) được cho thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, pha loãng bằng NaOH (10N, 1ml) và được chiết bằng ete dietyl (×2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng tấm xốp kỵ nước và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-ol (269mg, 1,96mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,27-4,17 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).

(4,4-Diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl) triflometansulfonat

Hợp chất 4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-ol (268mg, 1,95mmol) được hòa tan trong DCM khan (20ml) trong bình có 3 cổ. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C và được thổi khí nitơ (×3). Anhydrit triflometansulfonic (1M trong DCM, 4,87ml, 4,87mmol) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -10°C trong 40 phút. Xử lý để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (429mg, 1,60mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu màu đỏ, dầu này được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 5,07-5,02 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,34 (s, 3H)

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Theo phương pháp chung N, từ hợp chất (4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl) triflometansulfonat (235mg, 0,87mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril (276mg, 1,05mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (177mg, 0,46mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS (ES⁺, có tính axit mạch ngắn): 1,49 phút, m/z 383,8 [M+H]⁺

N-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxi-benzamit

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất kali triflo-[(5-flo-2-metoxi-benzoyl)amino]metyl]boranuide (228mg, 0,79mmol) và 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril (177mg, 0,46mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,06mmol) dưới dạng dầu màu vàng.

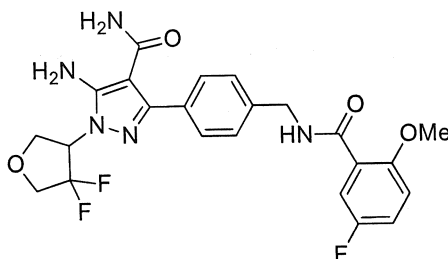
UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,41 phút, m/z 485,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-Amino-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxyl)-benzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-xyano-1-(4,4-diflo-1-metyl-pyrolidin-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]metyl]-5-flo-2-metoxyl-benzamit (31mg, 0,06mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, 0,01mmol, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,23 phút, m/z 503,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 2,70 phút, m/z 503,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO, d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,3\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3\text{Hz}$, 1H), 6,58 (br s, 2H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,34-3,15 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H)

Ví dụ 200: 5-amino-1-(4,4-diflotetrahydrofuran-3-yl)-3-[4-[(5-flo-2-metoxyl)-benzoyl]amino]metyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamit



5-Amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-diflotetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-cacbonitril

Dung dịch chứa 4,4-diflotetrahydrofuran-3-ol (215mg, 1,73mmol) và pyridin (0,70ml, 8,66mmol) trong DCM khô (1ml), ở nhiệt độ -15°C trong môi trường nitơ, được cho thêm nhỏ giọt dung dịch anhydrit triflometansulfonic trong DCM (1M, 4,30ml, 4,30mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -15 đến -5°C trong 60 phút, được tôi bằng nước. Xử lý để thu được hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril. Chất thô (90mg, 0,34mmol) và xesi cacbonat (223mg, 0,68mmol) trong DMF (3ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Xử lý và tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, 0,14mmol, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,83 phút, m/z 369,0 $[\text{M}]^+$

N-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(4,4-difluorotetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamide

Theo phương pháp chung K, từ hợp chất 5-amino-3-(4-bromophenyl)-1-(4,4-difluorotetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-4-carbonitril (63mg, 0,17mmol) và kali trifluoroborat (94mg, 0,33mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66mg, 0,12mmol, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,67 phút, m/z 471,1 $[M+H]^+$
5-Amino-1-(4,4-difluorotetrahydrofuran-3-yl)-3-[4-[[5-fluoro-2-methoxy-benzoyl]amino]methyl]phenyl]pyrazol-4-carboxamide

Theo phương pháp chung M, từ hợp chất *N*-[[4-[5-amino-4-cyano-1-(4,4-difluorotetrahydrofuran-3-yl)pyrazol-3-yl]phenyl]methyl]-5-fluoro-2-methoxy-benzamide (62mg, 0,13mmol), sau khi tinh chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, 0,05mmol, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch ngắn): 1,50 phút, m/z 490,2 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , có tính axit mạch dài): 3,39 phút, m/z 490,2 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,4$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,60 (br s, 2H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Ví dụ 201: Ái lực gắn kết với BTK^{WT}

Ái lực gắn kết với BTK^{WT} của mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách sử dụng phương pháp truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (time-resolved resonance fluorescence energy transfer: TR-FRET). 2,5nM thể tái tổ hợp BTK^{WT} kinaza, thay đổi nồng độ của chất ức chế, 2nM kháng thể kháng đuôi His Lanthascreen™ Eu và 15nM chất đánh dấu Tracer 236 kinaza được ủ trong 1X dung dịch đệm A kinaza Lanthascreen™ trong 5 giờ. Thể tái tổ hợp BTK kinaza và tất cả các thành phần Lanthascreen™ được mua từ công ty Invitrogen. Các phép đo được thực hiện với thể tích phản ứng bằng 30 μ l bằng cách sử dụng nửa diện tích của các đĩa thử nghiệm có 96 lỗ. Tín hiệu TR-FRET được đọc trên thiết bị đọc đĩa với chiều dài bước sóng kích thích bằng 340 nm và chiều dài bước sóng phát hiện bằng 615 và 665 nm. Ái lực gắn kết của mỗi hợp chất được xác định bằng cách đo tín hiệu TR-FRET ở nồng độ hợp chất khác nhau và vẽ đồ thị của các đơn vị phát huỳnh quang

tương đối theo nồng độ chất ức chế để đánh giá nồng độ IC_{50} từ $\log[\text{chất ức chế}]$ so với mức độ đáp ứng bằng cách sử dụng mô hình độ dốc biến đổi theo chương trình phần mềm Graphpad prism của công ty Graphpad software (SanDiego, Calif).

Kết quả của ái lực gắn kết với BTK^{WT} được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây

Bảng 4 thể hiện ái lực gắn kết với BTK^{WT}, như được xác định bằng thử nghiệm đã mô tả trên đây, của các hợp chất có công thức (I), được phân loại dựa trên giá trị IC_{50} đối với BTK của hợp chất theo mức độ “A”, “B”, “C”, “D” và “E”.

IC_{50} : A $\leq$ 10nM; 10nM<B $\leq$ 100 nM; 100nM<C $\leq$ 1 μ M; 1 μ M<D $\leq$ 10 μ M; E>10 μ M

Ví dụ 202: Ái lực gắn kết với BTK^{C481S}

Ái lực gắn kết với BTK^{C481S} của mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách sử dụng phương pháp truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET). 5nM thể tái tổ hợp BTK^{WT} kinaza, thay đổi nồng độ của chất ức chế, 2nM kháng thể kháng đuôi His LanthaScreen™ Eu và 30nM chất đánh dấu Tracer 236 kinaza được ủ trong 1X dung dịch đệm A kinaza LanthaScreen™ trong 5 giờ. Thể tái tổ hợp BTK^{C481S} kinaza được mua từ công ty SignalChem và tất cả các thành phần LanthaScreen™ được mua từ công ty Invitrogen. Các phép đo được thực hiện với thể tích phản ứng bằng 30 μ l bằng cách sử dụng nửa thể tích của các đĩa thử nghiệm có 96 lỗ. Tín hiệu TR-FRET được đọc trên thiết bị đọc đĩa với chiều dài bước sóng kích thích bằng 340nm và chiều dài bước sóng phát hiện bằng 615 và 665nm. Ái lực gắn kết của mỗi hợp chất được xác định bằng cách đo tín hiệu TR-FRET ở nồng độ hợp chất khác nhau và vẽ đồ thị của các đơn vị phát huỳnh quang tương đối theo nồng độ chất ức chế để đánh giá nồng độ IC_{50} từ $\log[\text{chất ức chế}]$ so với mức độ đáp ứng bằng cách sử dụng mô hình độ dốc biến đổi theo chương trình phần mềm Graphpad prism của công ty Graphpad software (SanDiego, Calif).

Bảng 4 thể hiện ái lực gắn kết với BTK^{C481S}, như được xác định bằng thử nghiệm đã mô tả trên đây, của các hợp chất có công thức (I), được phân loại dựa trên giá trị IC_{50} đối với BTK của hợp chất theo mức độ “A”, “B”, “C”, “D” và “E”.

IC_{50} : A $\leq$ 10nM; 10nM<B $\leq$ 100nM; 100nM<C $\leq$ 1 μ M; 1 μ M<D $\leq$ 10 μ M; E>10 μ M

Ví dụ 203: ái lực gắn kết với EGFR

Ái lực gắn kết với EGFR được xác định bằng cách sử dụng phương pháp truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET). 2,5nM thể tái tổ hợp EGFR, thay đổi nồng độ của chất ức chế, 2nM kháng thể kháng GST

LanthaScreen™ Eu và 3nM chất đánh dấu Tracer 199 kinaza được ủ trong 1X dung dịch đệm A kinaza LanthaScreen™ trong 5 giờ. Thử tái tổ hợp EGFR và tất cả các thành phần LanthaScreen™ được mua từ công ty Invitrogen. Các phép đo được thực hiện với thể tích phản ứng bằng 30μl bằng cách sử dụng nửa thể tích của các đĩa thử nghiệm có 96 lỗ. Tín hiệu TR-FRET được đọc trên thiết bị đọc đĩa với chiều dài bước sóng kích thích bằng 340 nm và chiều dài bước sóng phát hiện bằng 615 và 665 nm. Ái lực gắn kết của mỗi hợp chất được xác định bằng cách đo tín hiệu TR-FRET ở nồng độ hợp chất khác nhau và vẽ đồ thị của các đơn vị phát huỳnh quang tương đối theo nồng độ chất ức chế để đánh giá giá trị IC_{50} từ $\log[\text{chất ức chế}]$ so với mức độ đáp ứng bằng cách sử dụng mô hình độ dốc biến đổi theo chương trình phần mềm Graphpad prism của công ty Graphpad software (SanDiego, Calif).

Bảng 4 thể hiện ái lực gắn kết với EGFR, như được xác định bằng thử nghiệm đã mô tả trên đây, của các hợp chất có công thức (I), được phân loại dựa trên giá trị IC_{50} đối với EGFR của hợp chất theo mức độ “A”, “B”, “C”, “D” và “E”.

IC_{50} : $A \leq 10\text{nM}$; $10\text{nM} < B \leq 100\text{nM}$; $100\text{nM} < C \leq 1\mu\text{M}$; $1\mu\text{M} < D \leq 10\mu\text{M}$; $E > 10\mu\text{M}$

Ví dụ 204: hoạt tính chống tăng sinh của tế bào OCI-Ly10

Các hợp chất được thử nghiệm về hiệu quả đối với sự phát triển của các tế bào OCI-Ly10 DLBCL của người là các tế bào phụ thuộc vào sự truyền tín hiệu NFκB. Các tế bào OCI-Ly10 được cho phát triển trong hỗn dịch trong bình T225, được ly tâm và tái tạo hỗn dịch trong môi trường chứa FBS 2,5%. Sau đó, các tế bào này được đàn mỏng với mật độ $7,5 \times 10^3$ tế bào/lỗ trong các đĩa có 96 lỗ với sự thay đổi nồng độ của hợp chất và được ủ trong 72 giờ ở nhiệt độ 37°C. Cần sử dụng một đĩa khác để cấy các tế bào làm kết quả đọc vào ngày 0 mà không cho thêm hợp chất, Resazurin được cho thêm vào mỗi lỗ, ủ trong 5 giờ và mức độ phát huỳnh quang được xác định ở bước sóng 590nm. Sau khi xử lý bằng hợp chất trong 72 giờ, Resazurin được cho thêm vào mỗi lỗ của các đĩa được xử lý bằng hợp chất, ủ trong 5 giờ và mức độ phát huỳnh quang được xác định ở bước sóng 590nm. Sau đó, giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách lấy mỗi giá trị thu được từ các đĩa được xử lý trừ giá trị trung bình vào ngày 0, sau đó mỗi lần xử lý được tính theo tỷ lệ % của đối chứng DMSO và tỷ lệ % được vẽ đồ thị theo nồng độ chất ức chế để đánh giá giá trị IC_{50} thu được từ $\log[\text{chất ức chế}]$ về mức độ đáp ứng bằng cách sử dụng mô hình độ dốc biến đổi theo chương trình phần mềm Graphpad prism của công ty Graphpad software (SanDiego, Calif).

Bảng 4 thể hiện hoạt tính chống tăng sinh của tế bào OCI-Ly10, như được xác định theo thử nghiệm đã mô tả trên đây của các hợp chất có công thức (I), được phân loại dựa trên giá trị IC_{50} đối với OCI-Ly10 của hợp chất theo mức độ “A”, “B”, “C”, “D” và “E”.

IC_{50} : $A \leq 10nM$; $10nM < B \leq 100nM$; $100nM < C \leq 1\mu M$; $1\mu M < D \leq 10\mu M$; $E > 10\mu M$

Bảng 4

Ví dụ	Ái lực gắn kết với BTK WT của LanthaScreen	Ái lực gắn kết với BTK C481S của LanthaScreen	Ái lực gắn kết với EGFR của LanthaScreen	Thử nghiệm tăng sinh OCI-Ly10 - FBS 20%
200	A	A	D	B
199	A	A	D	B
198	A	A	D	B
197	A	A	D	B
196	B	B	D	C
195	A	A	D	B
194	B	B	D	C
193	B	A	D	C
192	B	B	D	C
191	A	A	D	B
190	C	B	D	D
189	A	A	D	B
188	A	A	D	không xác định
187	C	C	D	C
186	A	A	D	B
185	D	D	D	không xác định
184	B	A	E	A
183	A	A	D	C
182	B	A	D	C
181	A	A	D	B
180	A	A	D	B
179	A	A	D	B
178	B	A	D	B
177	A	A	D	B

176	A	A	D	B
175	B	B	D	C
174	A	A	D	B
173	A	A	D	B
172	A	A	D	C
171	B	A	D	C
170	B	A	D	C
169	A	A	D	B
168	B	A	D	B
167	A	A	D	B
166	B	A	D	B
165	B	A	D	B
164	A	A	D	B
163b	A	A	D	B
163a	A	A	D	A
162	A	A	D	B
161	B	A	E	C
160	B	A	D	C
159	A	A	E	B
158	B	B	E	C
157	A	A	E	B
156	A	A	E	B
155	A	A	D	B
154	A	A	E	B
153	B	A	E	C
152	B	B	E	C
151	A	A	D	C
150	A	A	D	B
149	A	A	E	B
148	B	A	E	C
147	A	A	D	B
146	A	A	E	C
145	B	B	E	C

144	A	A	C	C
143	B	A	E	C
142	A	A	D	C
141	B	A	E	C
140	A	A	E	C
139	B	A	E	C
138	B	B	E	C
137	A	A	D	B
136	A	A	D	B
135	B	A	E	D
134	B	B	E	D
133	C	B	E	không xác định
132	C	B	E	không xác định
131	A	A	C	B
130	A	A	D	B
129	A	A	D	C
128	A	A	D	B
127	A	A	D	B
126	B	A	D	C
125	B	A	E	C
124	B	B	D	C
123	A	A	D	C
122	A	A	D	B
121	A	A	C	B
120	A	A	D	B
119	A	A	D	B
118	C	B	D	D
117	A	A	D	B
116	B	A	D	C
115	A	A	D	B
114	A	A	D	B
113	A	A	D	B
112	C	C	E	E

111	A	A	C	C
110	B	B	D	D
109	A	A	D	C
108	B	B	E	D
107	A	A	E	B
106	A	A	E	C
105	B	A	D	C
104	B	A	D	C
103	A	A	D	B
102	A	A	E	C
101	B	A	E	C
100	B	A	E	C
99	B	A	E	C
98	A	A	D	C
97	B	A	D	D
96	A	A	D	B
95	B	A	D	C
94	B	A	D	D
93	A	A	C	B
92	A	A	E	B
91	B	A	D	C
90	B	A	D	C
89	B	B	D	D
88	A	A	C	A
87	A	A	C	C
86	A	A	C	C
85	A	A	C	B
84	B	A	D	D
83b	A	A	D	B
83a	A	A	D	C
82	B	B	D	D
81	A	A	C	B
80	A	A	C	B

79	C	C	D	D
78	B	B	E	D
77	A	A	C	B
76	A	A	C	B
75	A	A	C	C
74	A	A	C	D
73	A	A	C	B
72	B	A	D	C
71	A	A	C	B
70	A	A	C	B
69	E	không xác định	không xác định	không xác định
68	A	A	C	B
67	C	không xác định	không xác định	không xác định
66	B	A	D	D
65	A	A	C	B
64	A	A	C	B
63	A	A	C	B
62	A	A	C	B
61	A	A	C	B
60	A	A	C	B
59	A	A	D	B
58	A	A	D	B
57b	A	A	C	C
57a	A	A	C	B
56	C	C	không xác định	D
55	A	A	C	B
54	B	A	D	C
53	A	A	C	B
52	A	A	C	B
51	A	A	C	B
50	A	A	C	B
49	A	A	C	B
48	A	A	C	C

47	B	A	D	C
46	A	A	C	B
45	A	A	D	B
44	A	A	C	B
43	A	A	C	B
42	E	không xác định	E	không xác định
41	A	A	C	B
40	A	A	C	B
39	A	A	C	B
38	E	D	E	E
37	A	A	C	B
36	A	A	D	B
35	A	A	D	B
34b	A	A	D	B
34a	A	A	C	B
33	A	A	C	B
32	A	A	C	B
31	B	B	E	D
30	B	B	E	C
29	A	A	D	C
28	A	A	C	B
27	A	A	C	B
26	A	A	B	A
25	B	A	D	E
24	B	B	D	C
23	A	A	C	B
22	A	A	D	B
21	A	A	C	C
20	A	A	C	B
19	A	A	C	B
18	A	A	C	A
18	A	A	C	B
17	A	A	C	B

16	B	A	D	C
15	A	A	D	B
14	B	B	D	C
13	A	A	D	C
12	C	C	E	D
11	B	B	D	D
10	B	B	D	C
9	B	B	D	C
8	C	B	E	C
7	C	B	E	C
6	B	A	E	C
5	A	A	C	B
4	A	A	C	A
3	A	A	C	B
2	A	A	không xác định	C
1	A	A	C	A

Trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của bản mô tả này, các thuật ngữ “bao gồm” và “chứa” và các phương án của chúng có nghĩa là “bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở”, và chúng không dự định để (và không) loại trừ các gốc, chất phụ gia, thành phần, số nguyên hoặc bước khác. Trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của bản mô tả này, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều, trừ khi ngữ cảnh cần chỉ rõ theo cách khác. Cụ thể, khi sản phẩm không xác định được sử dụng, bản mô tả này cần được hiểu là bao gồm cả số nhiều cũng như số ít, trừ khi ngữ cảnh cần chỉ rõ theo cách khác.

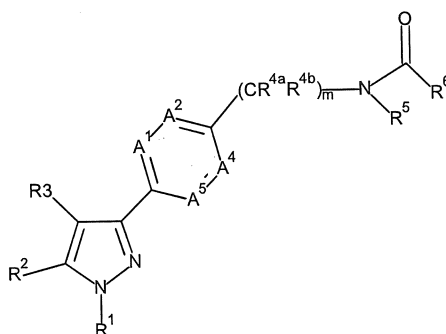
Các dấu hiệu, số nguyên, đặc tính, hợp chất, các gốc hoặc nhóm hóa học được mô tả kết hợp với một khía cạnh, phương án hoặc ví dụ cụ thể của sáng chế cần được hiểu là có thể áp dụng cho khía cạnh, phương án hoặc ví dụ khác bất kỳ được mô tả ở đây trừ khi không thích hợp với ngữ cảnh này. Tất cả các dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm cả phần yêu cầu bảo hộ, tóm tắt và hình vẽ kèm theo), và/hoặc tất cả các bước của phương pháp hoặc quy trình bất kỳ cũng đã được bộc lộ, có thể được kết hợp theo tổ hợp bất kỳ, ngoại trừ các tổ hợp trong đó ít nhất một số dấu hiệu và/hoặc bước này bị loại trừ lẫn nhau. Phạm vi của sáng chế không bị giới

hạn bởi phần mô tả chi tiết của các phương án nêu trên bất kỳ. Phạm vi của sáng chế mở rộng đến dấu hiệu mới bất kỳ, hoặc tổ hợp dấu hiệu mới bất kỳ đã được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm cả phần yêu cầu bảo hộ, tóm tắt và hình vẽ kèm theo), hoặc mở rộng đến bước mới bất kỳ, hoặc tổ hợp mới bất kỳ của các bước theo phương pháp hoặc quy trình bất kỳ cũng đã được bộc lộ.

Sự chú ý của người đọc được định hướng đến tất cả các giấy tờ và tài liệu được nộp đồng thời với hoặc trước bản mô tả này liên quan đến đơn sáng chế này và là các tài liệu mở để đánh giá công khai với bản mô tả này, và nội dung của các giấy tờ và tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó:



(II)

trong đó:

0, 1 hoặc 2 nhóm trong số A^1 , A^2 , A^4 và A^5 độc lập được chọn từ N và nhóm còn lại là CR^7 ;

R^1 là nhóm được chọn từ: C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{2-8} alkyl ete, $-C(O)R^A$, nhóm vòng cacbon C_{3-10} , nhóm dị vòng 3 đến 10 cạnh, C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon C_{3-10} , và C_{1-8} alkyl được thế bằng nhóm dị vòng 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phân tử thế độc lập được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkyl ete, $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $=O$, $-OC(O)R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A S(O)_2 R^B$, $-S(O)_2 NR^A R^B$, benzoyl, heteroxycloaryl 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 3 đến 6 cạnh, C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^A$ và C_{1-4} alkoxy được thế bằng $-OR^A$, hoặc một nguyên tử đơn nhất của R^1 được thế hai lần để tạo ra vòng heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl 3 đến 6 cạnh;

R^2 là NH_2 ;

R^3 là $-C(O)NH_2$;

R^{4a} và R^{4b} là H;

R^5 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^6 là nhóm được chọn từ phenyl hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh được thế hoặc không được thế, trong đó, nếu được thế, R^6 chứa từ 1 đến 5 phân tử thế độc lập được

chọn đối với mỗi lần xuất hiện từ: halo, $-OR^I$, $-NR^I R^J$, $-CN$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-OR^I$;

R^7 được chọn từ: H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkyl được thế bằng $-OR^H$;

m là 1;

R^A và R^B , đối với mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, phenyl, benzyl, hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$;

R^I và R^J đối với mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy và C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$; và

R^H được chọn từ H hoặc C_{1-4} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó A^2 , A^4 và A^5 là CH và A^1 là CR^7 và R^7 được chọn từ H, flo, metyl, metoxy hoặc $-CH_2OH$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là nhóm được chọn từ phenyl hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh được thế, tùy ý trong đó R^6 được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ: metyl, flo hoặc metoxy.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là 2-metoxyphe-1-yl hoặc 5-flo-2-metoxyphe-1-yl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là H.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkyl ete, $-C(O)R^A$, C_{3-10} xycloalkyl, C_{6-10} aryl, heteroxycloalkyl 3 đến 10 cạnh, heteroaryl 3 đến 10 cạnh, C_{1-6} alkyl được thế bằng C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng C_{6-10} aryl, C_{1-6} alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl 3 đến 10 cạnh, và C_{1-6} alkyl được thế bằng heteroaryl 3 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm nêu trên không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkyl ete, $-OR^A$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, vòng heteroxycloalkyl 3 đến 6 cạnh, C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^A$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng $-OR^A$ hoặc một nguyên tử đơn nhất của R^1 được thế hai lần để tạo ra vòng heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl 3 đến 6 cạnh.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^A được chọn từ: H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, benzyl hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng $-OR^H$.

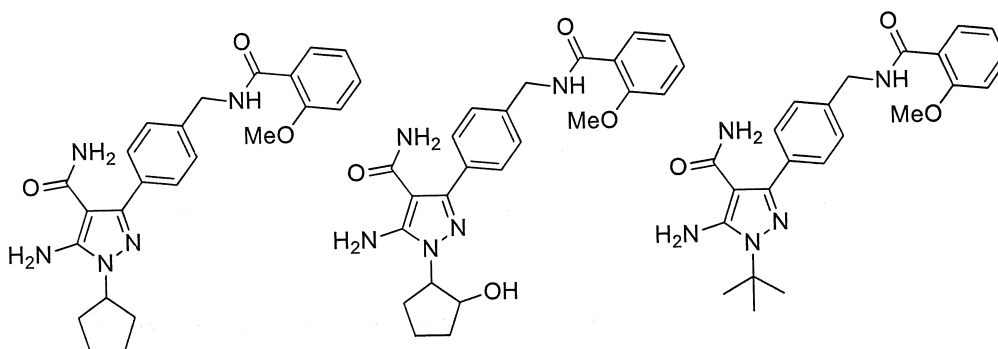
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ metyl, etyl, iso-propyl, tert-hexyl, tert-butyl, trifloetyl, propyl ete, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, indanyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, oxetan, tetrahydropyranyl, phenyl, pyridyl được thế hoặc không được thế, C_{1-8} alkyl được thế bằng oxetan, C_{1-8} alkyl được thế bằng morpholin, C_{1-8} alkyl được thế bằng tetrazol, C_{1-8} alkyl được thế bằng piperidin, và C_{1-8} alkyl được thế bằng xyclohexyl,

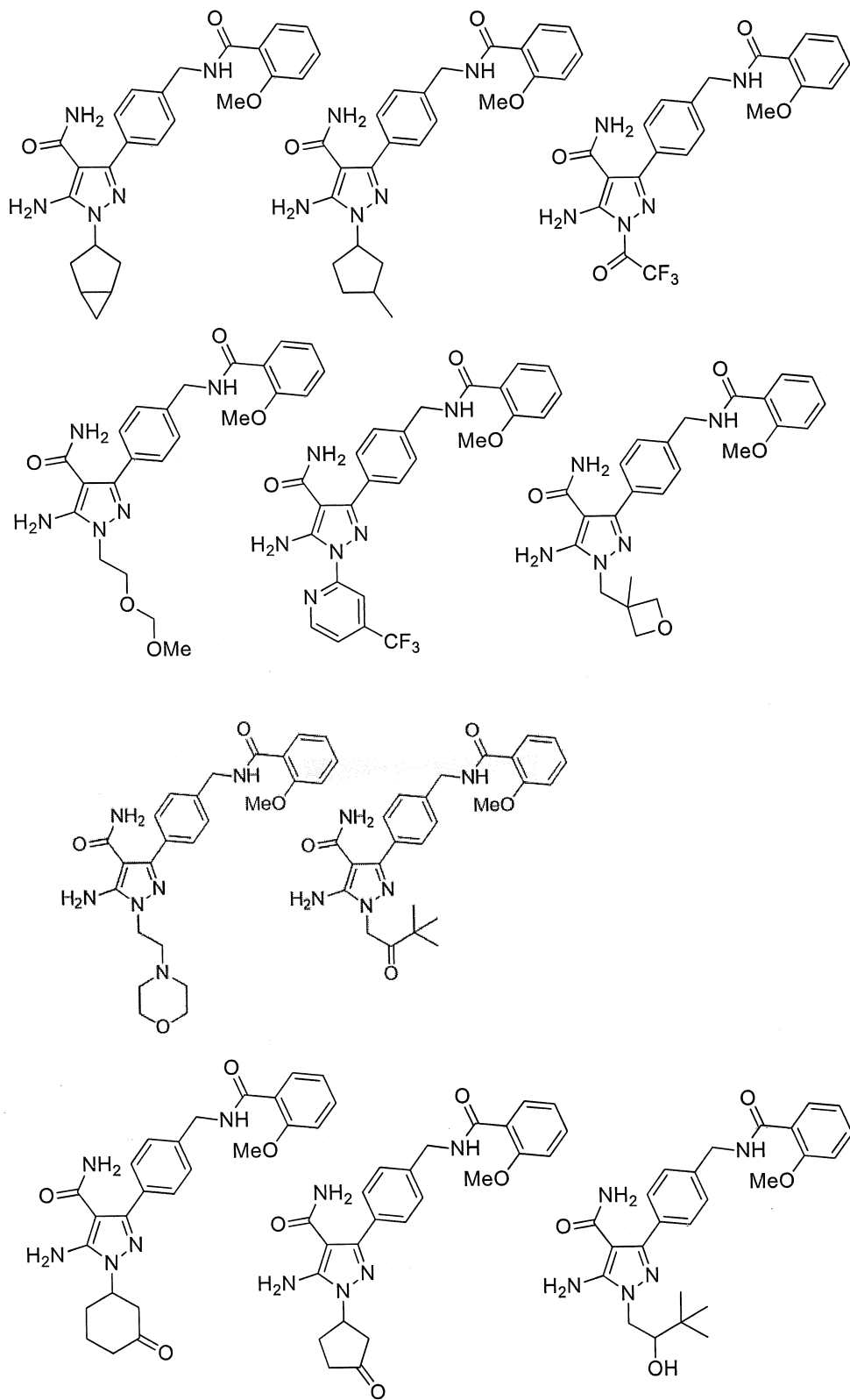
trong đó R^1 được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ: $-OH$, $=O$, $-OMe$, metyl, CF_3 , Cl, F, $-OBn$, hoặc $-CO_2Et$.

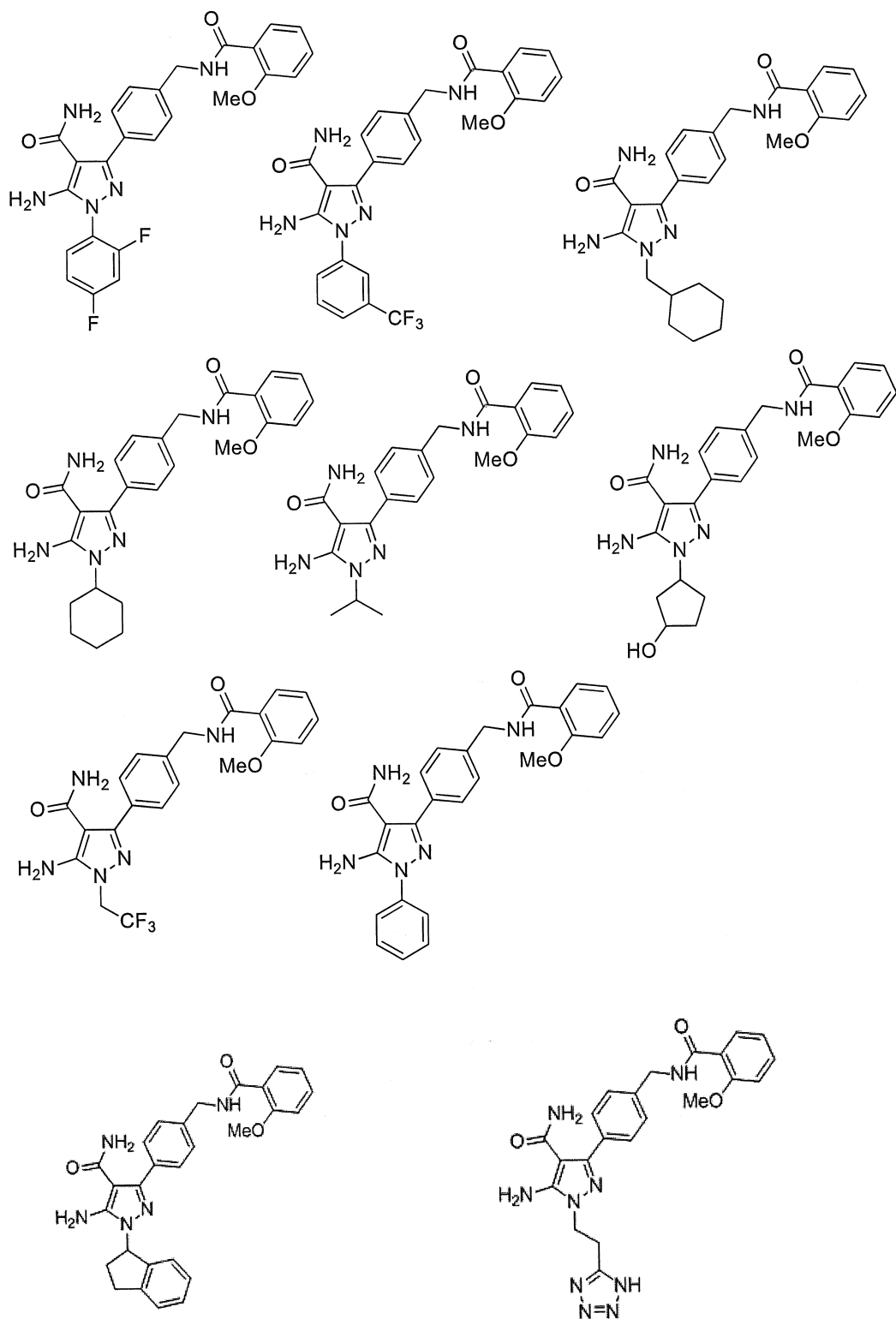
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ metyl, etyl, iso-propyl, tert-hexyl, tert-butyl, trifloetyl được thế hoặc không được thế, trong đó R^1 được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ: $-OH$, $=O$, $-OMe$, metyl, CF_3 , Cl, F, $-OBn$, hoặc $-CO_2Et$.

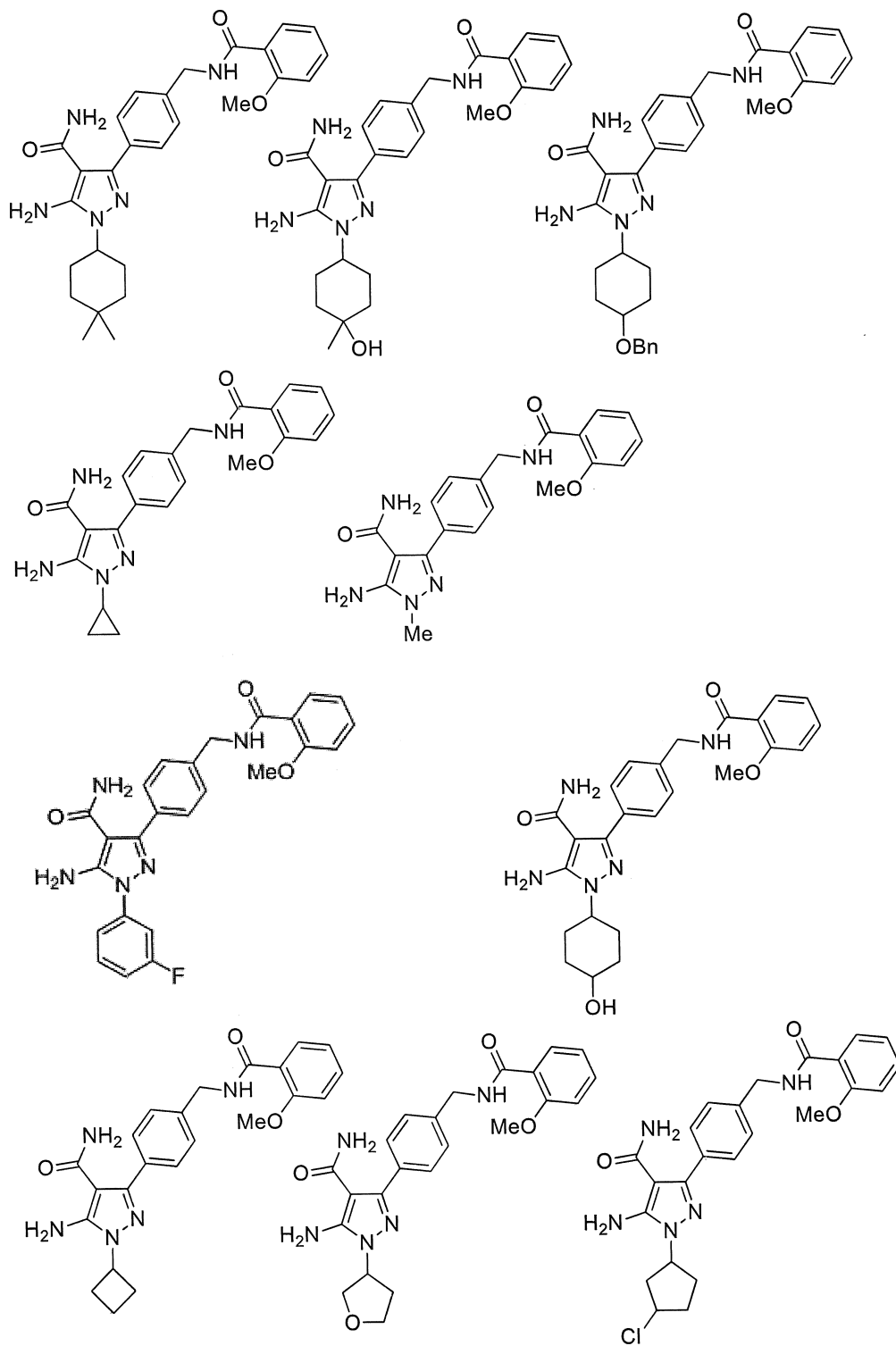
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ xyclohexyl, phenyl, xyclobutyl, xyclopentyl, bixyclo[3.1.0]hexyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, difloisopropyl, trifloisopropyl, (xyclopropyl)etyl, hoặc (tetrahydropyranyl)etyl được thế hoặc không được thế.

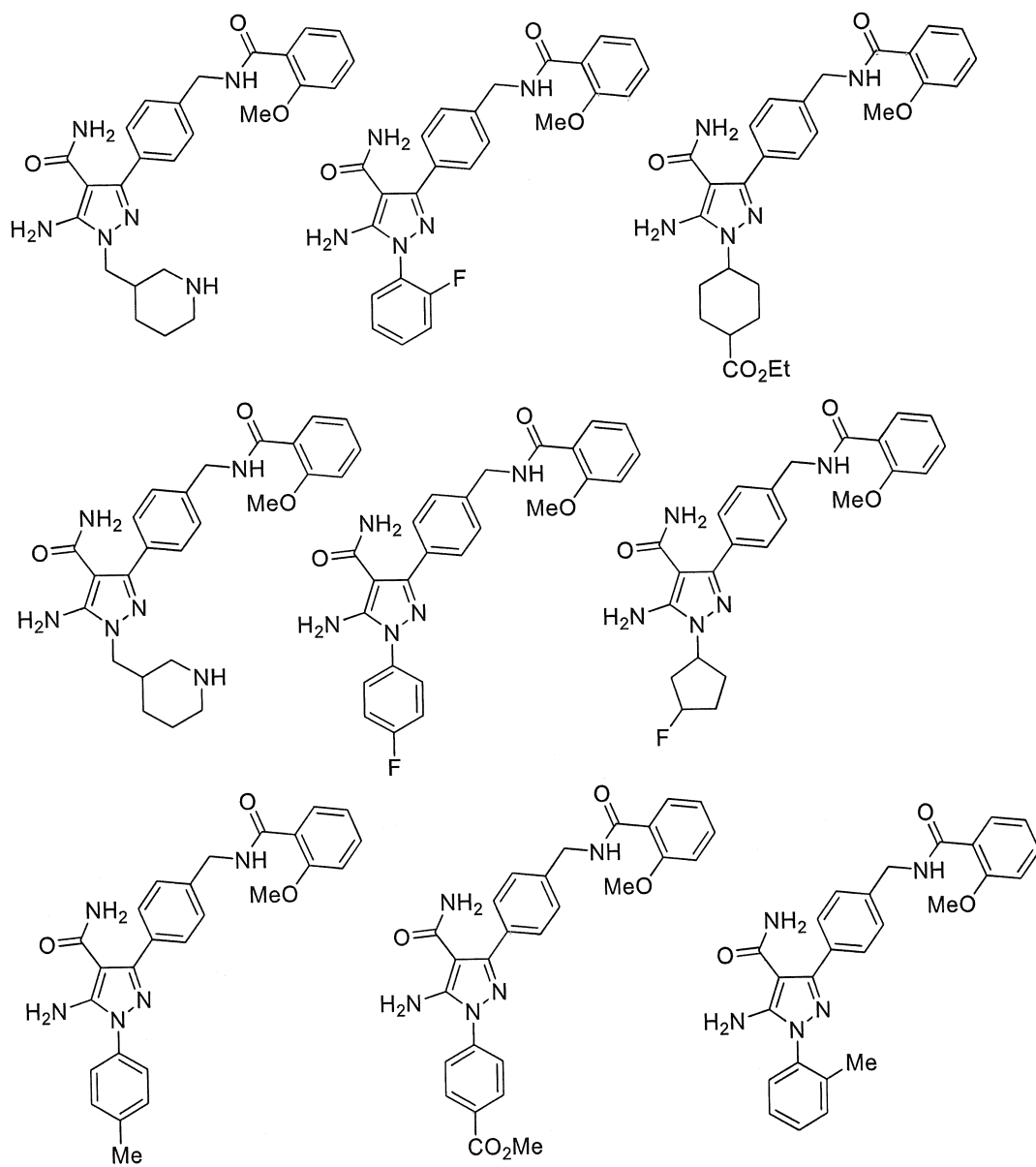
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

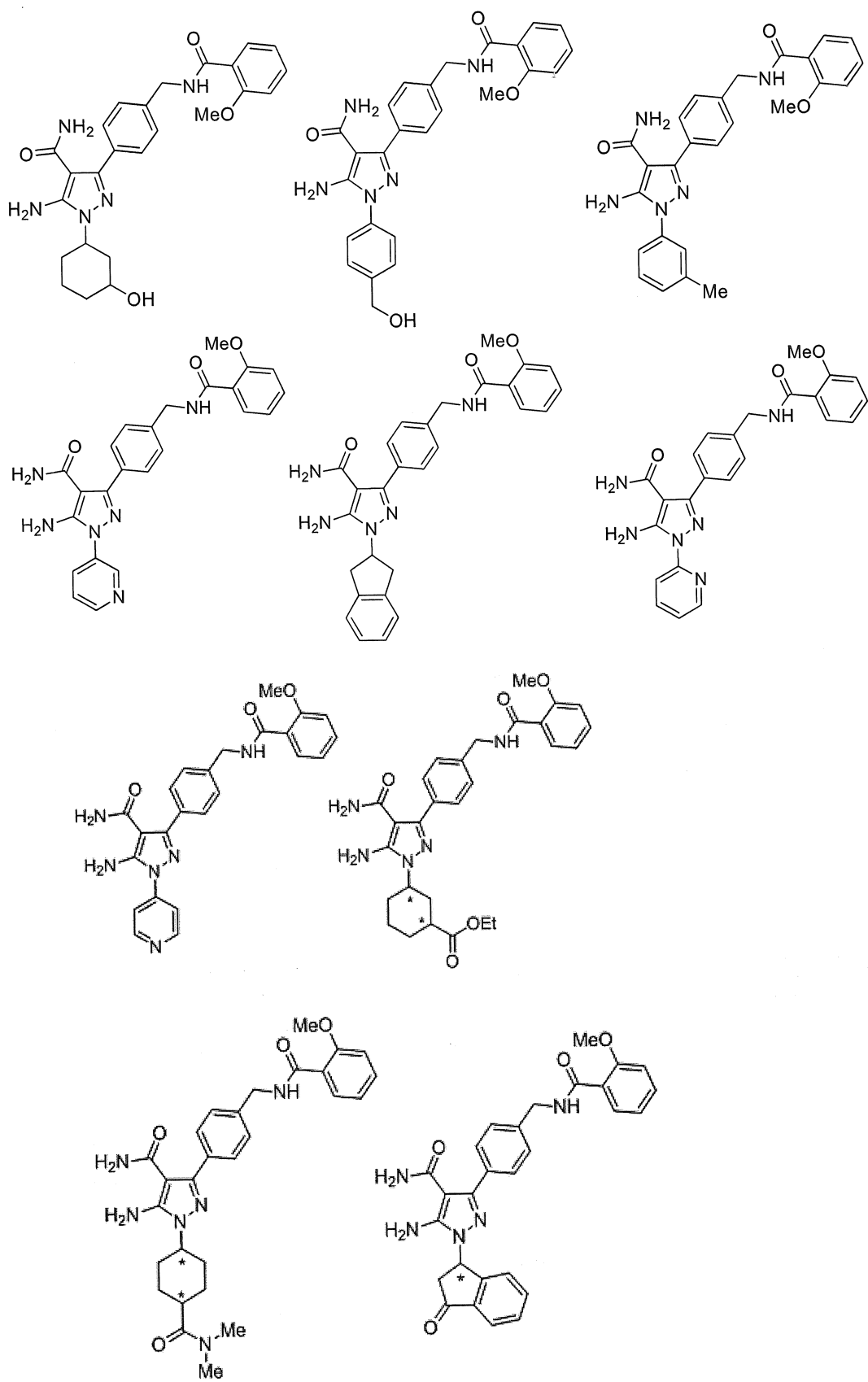


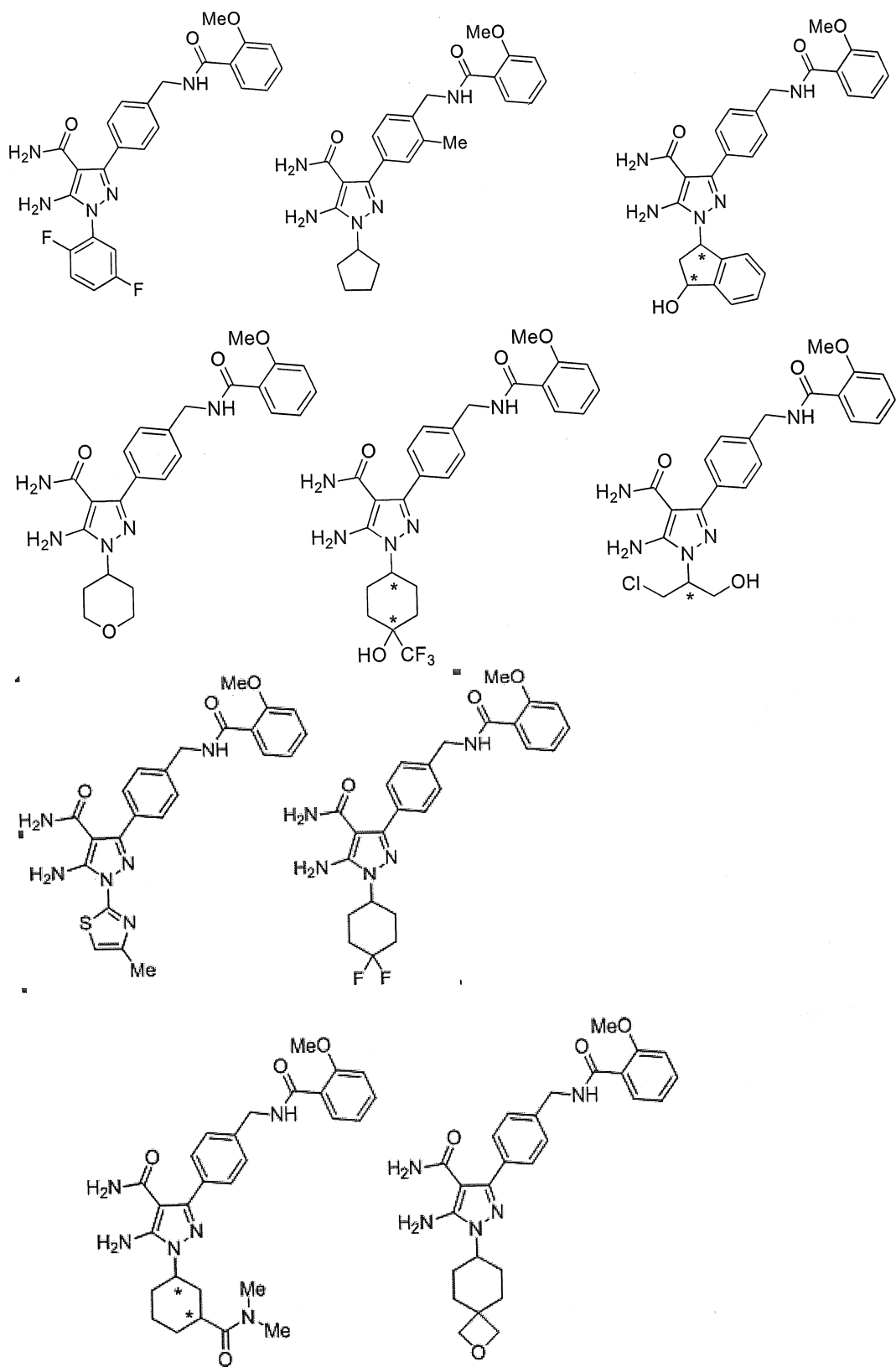


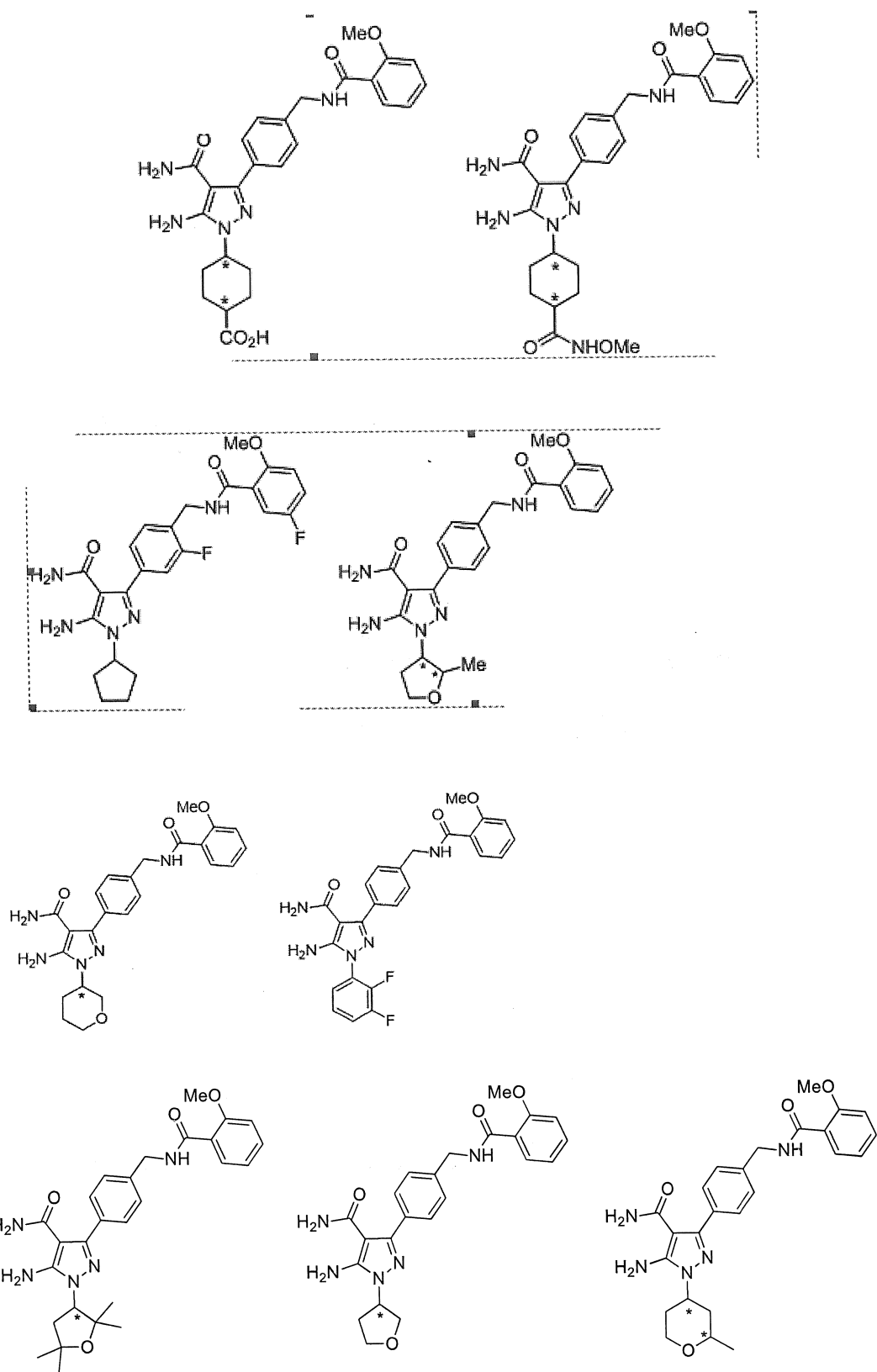


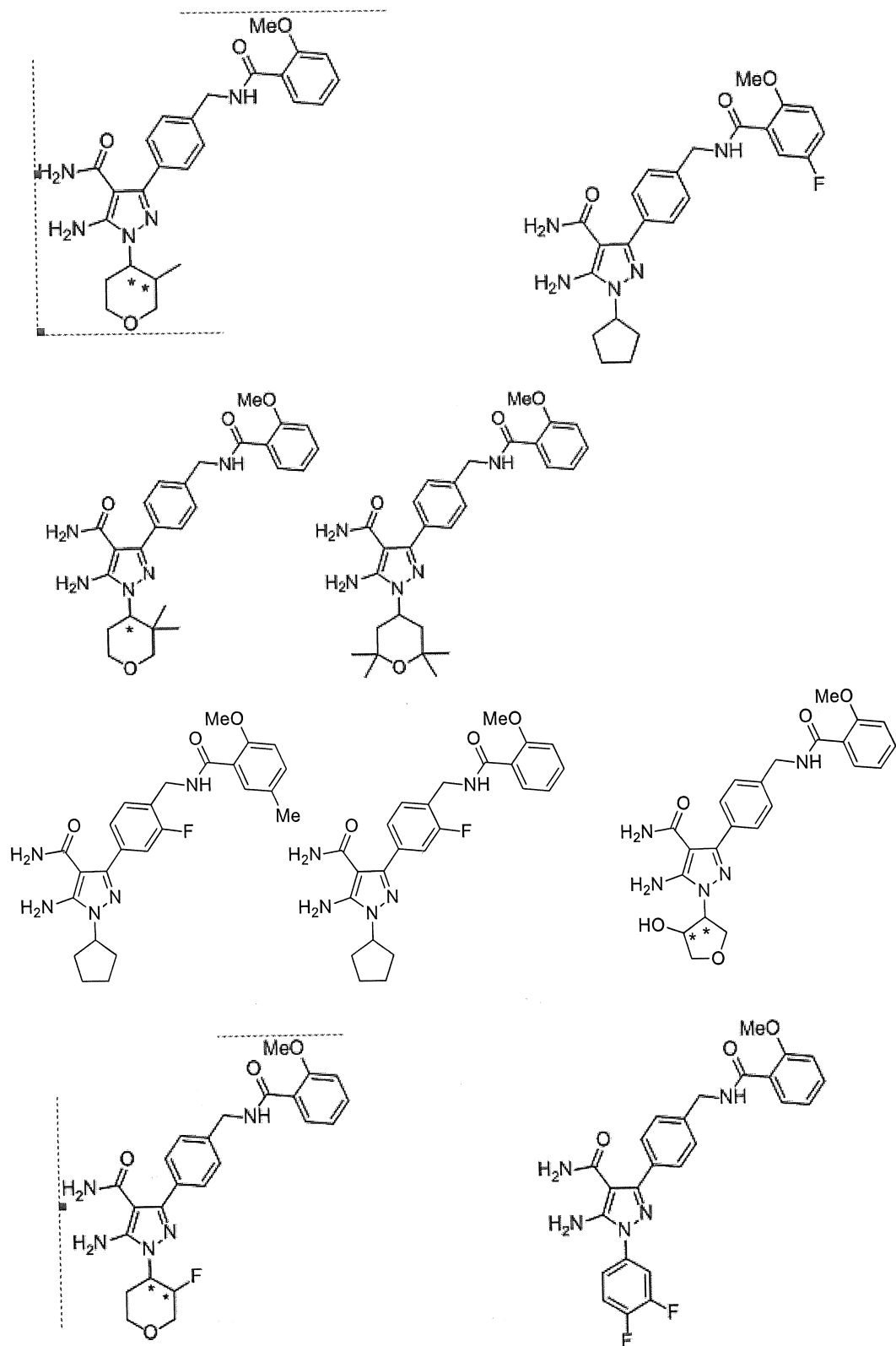




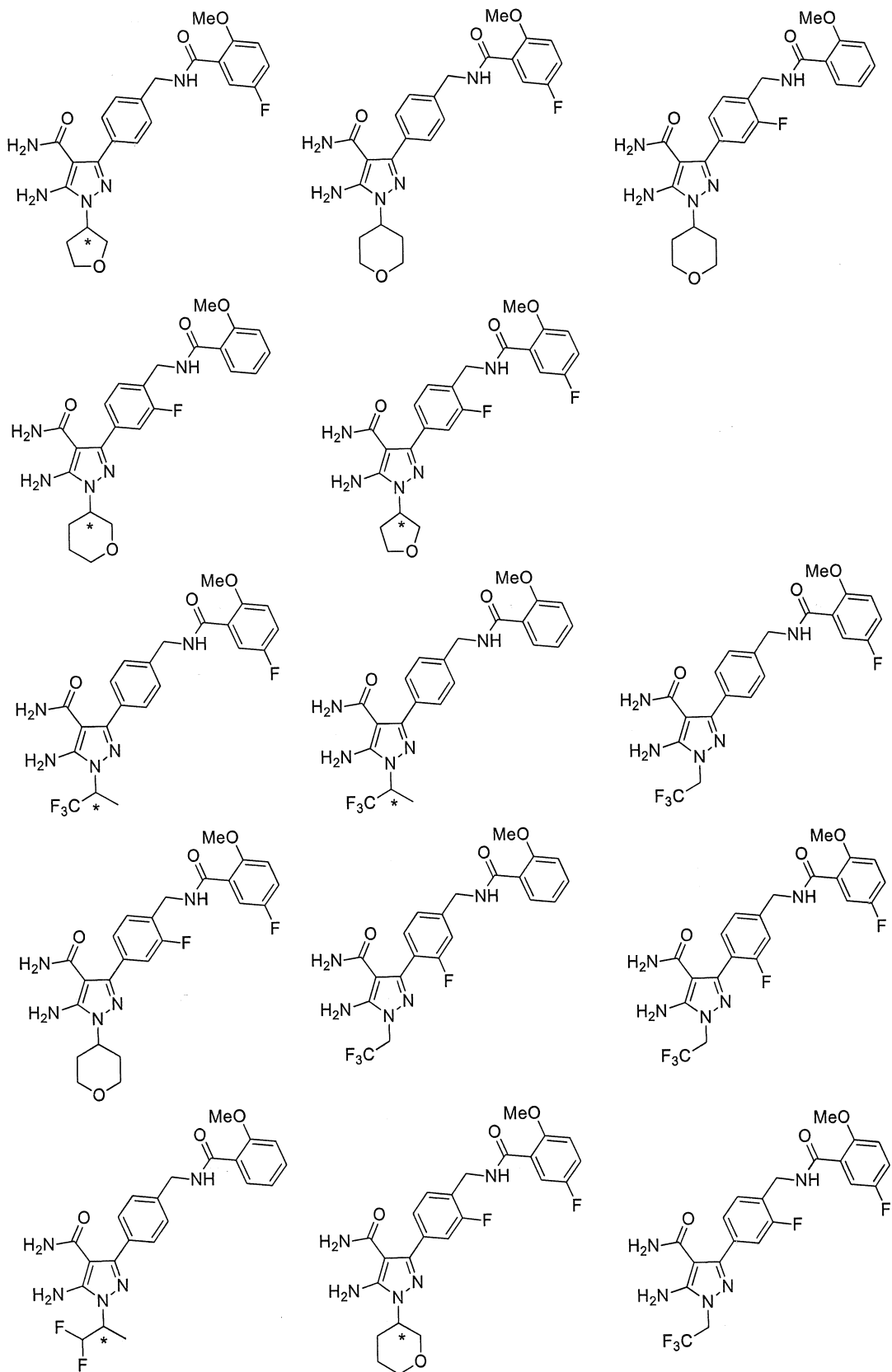


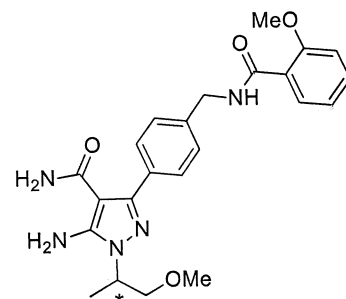
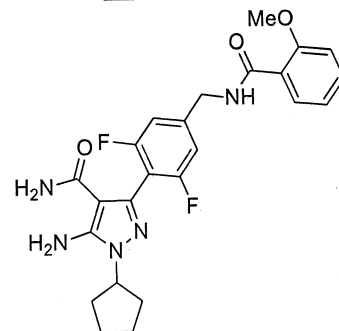
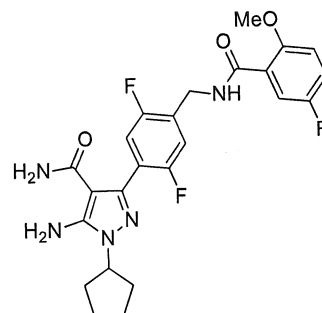
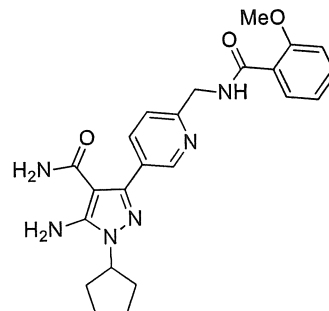
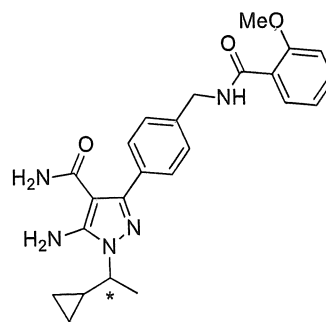


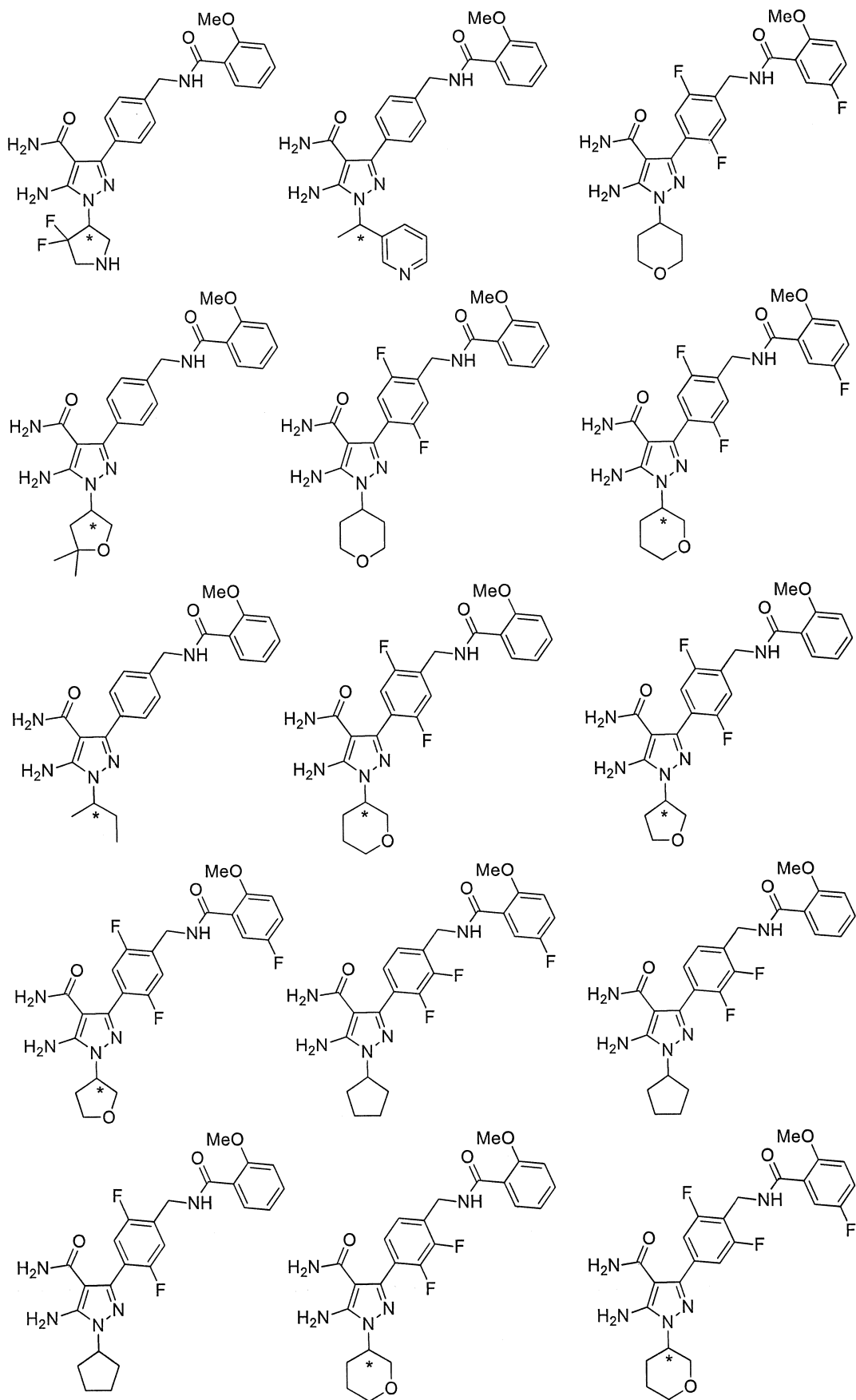


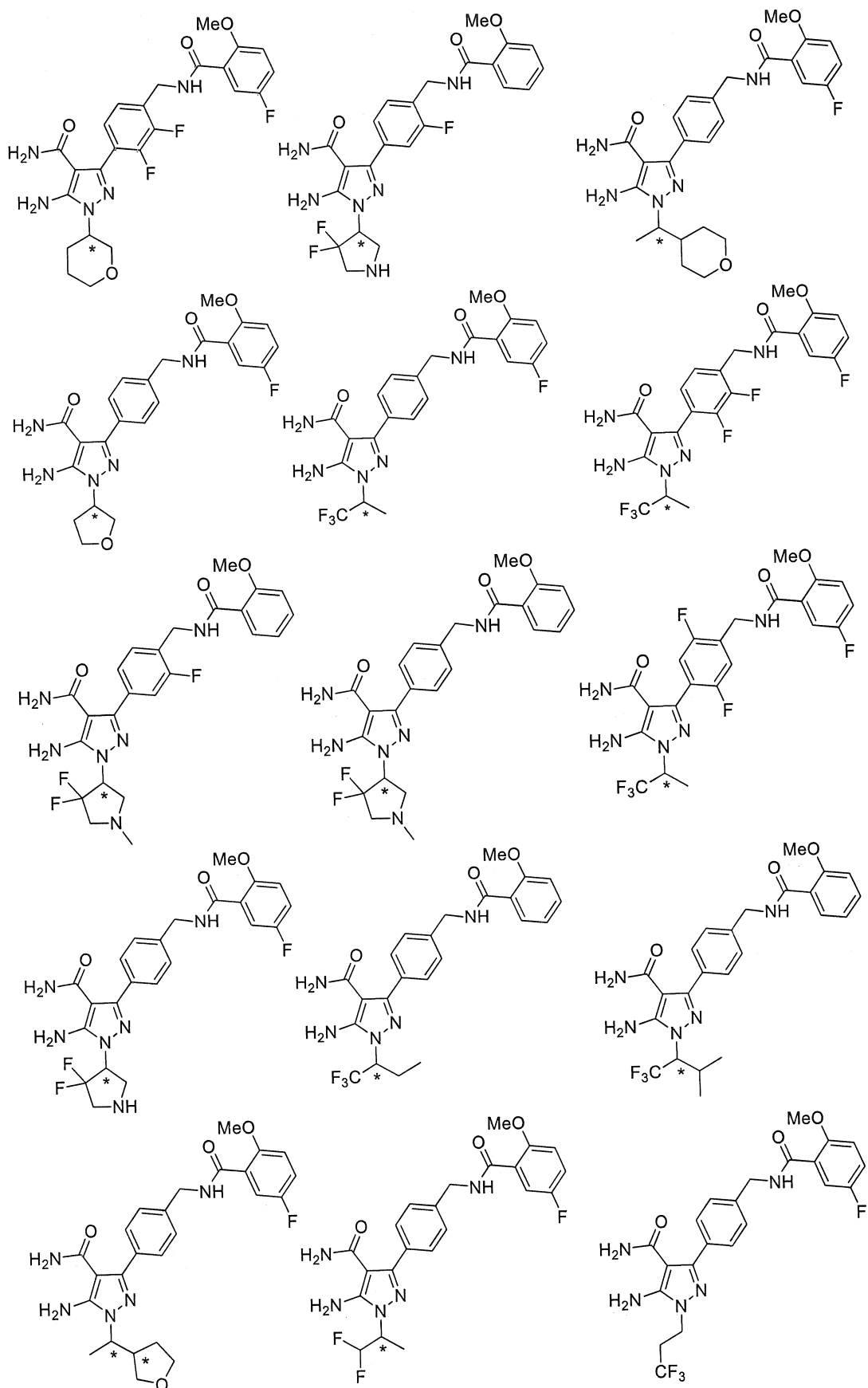


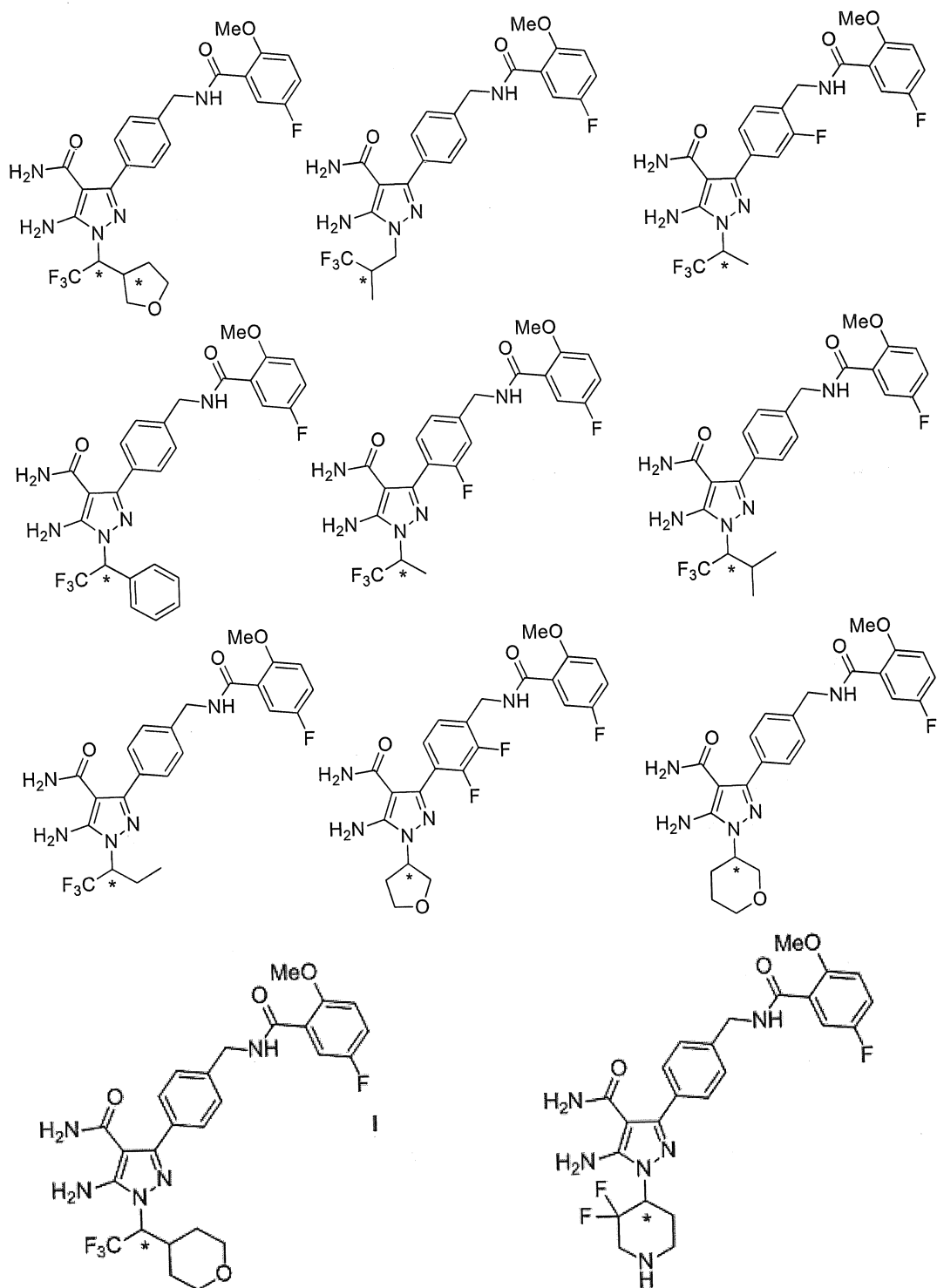


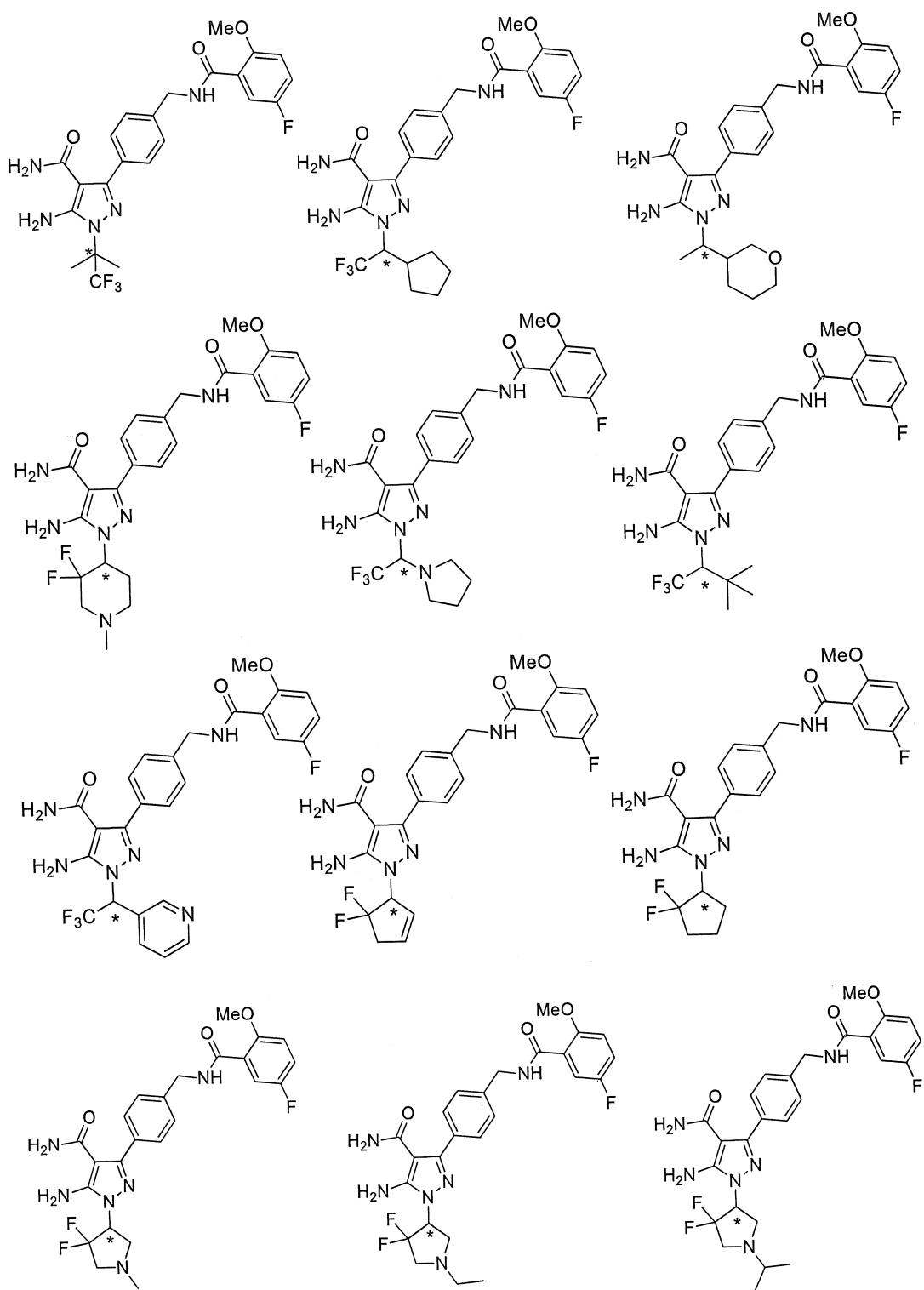


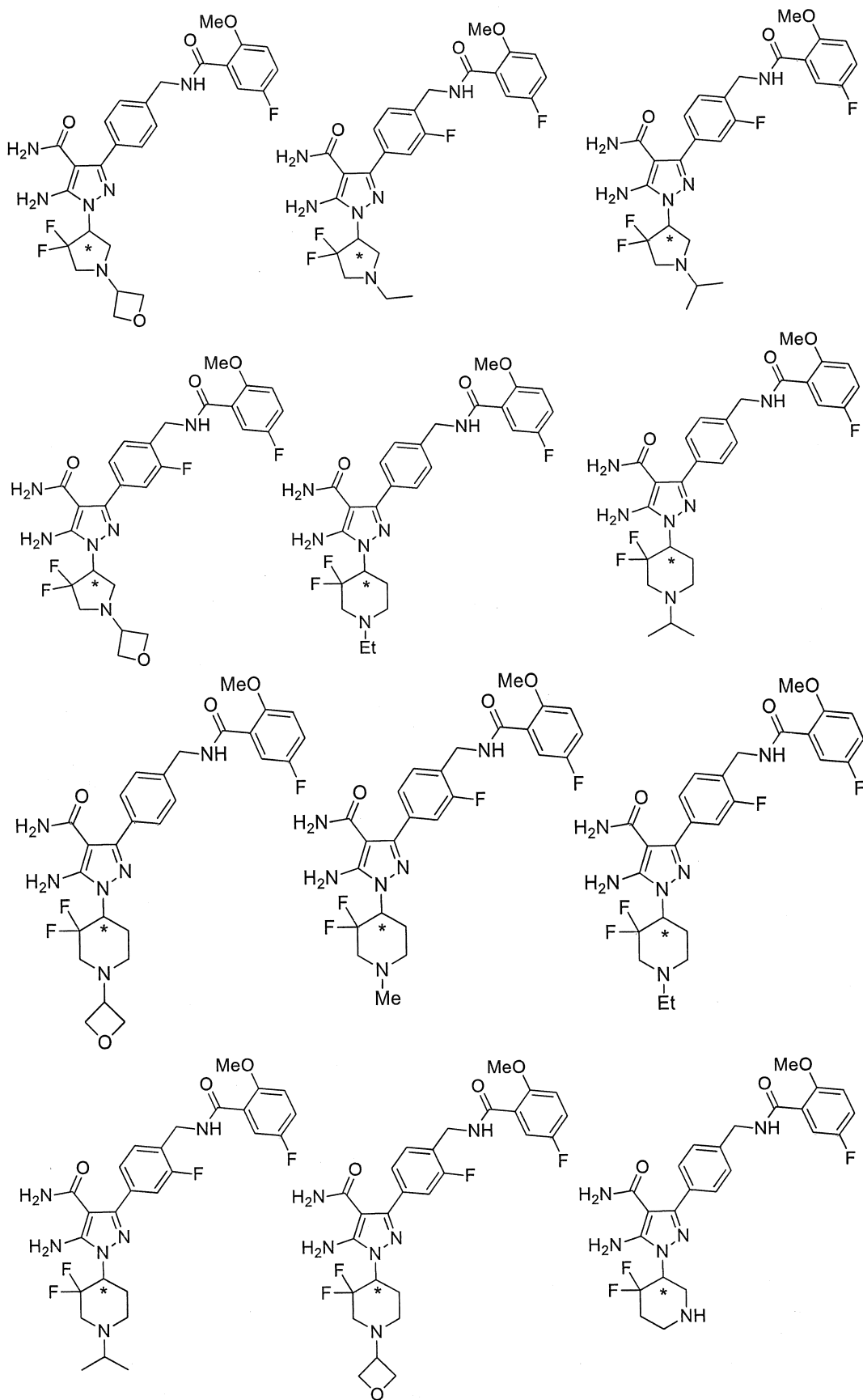


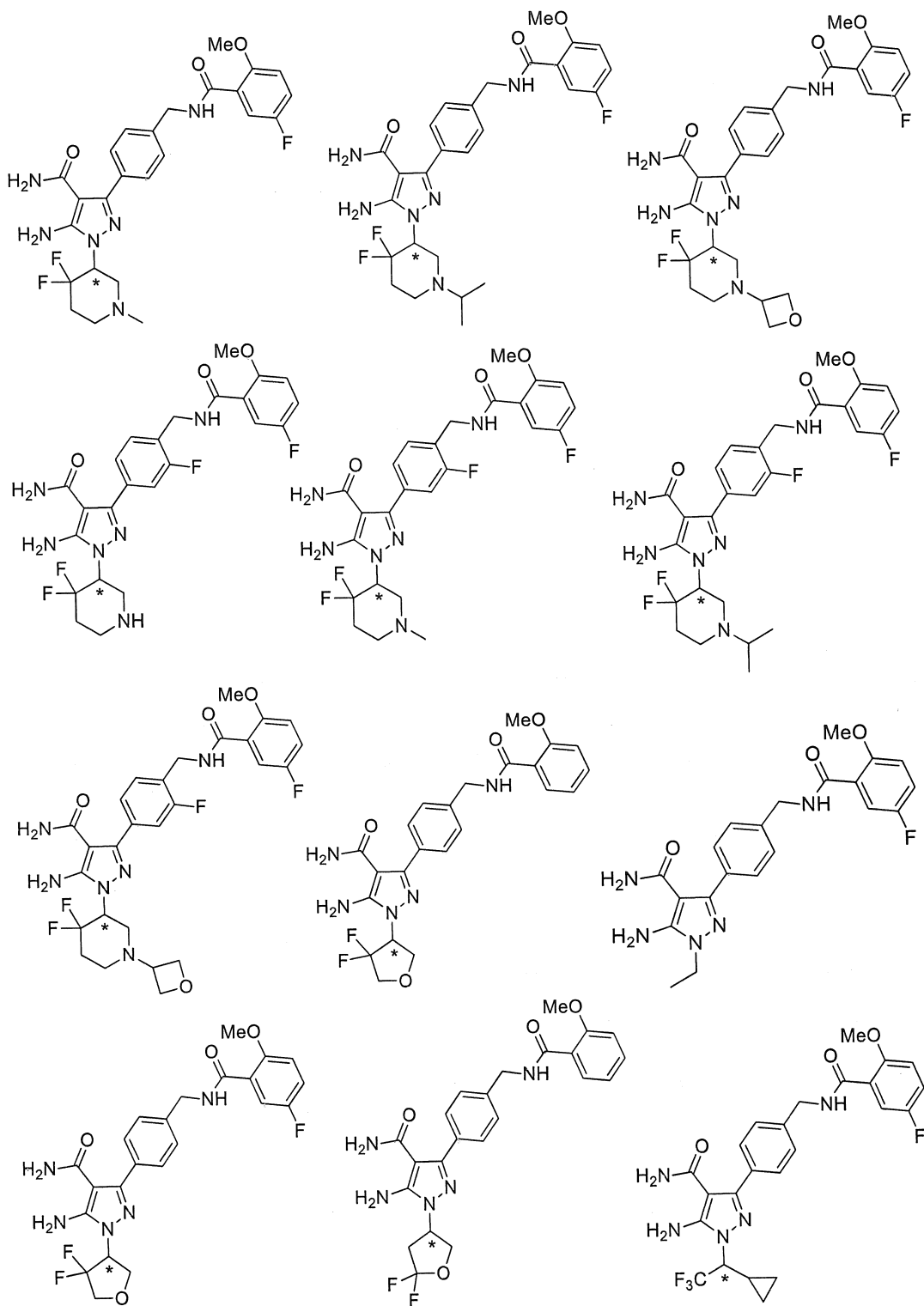


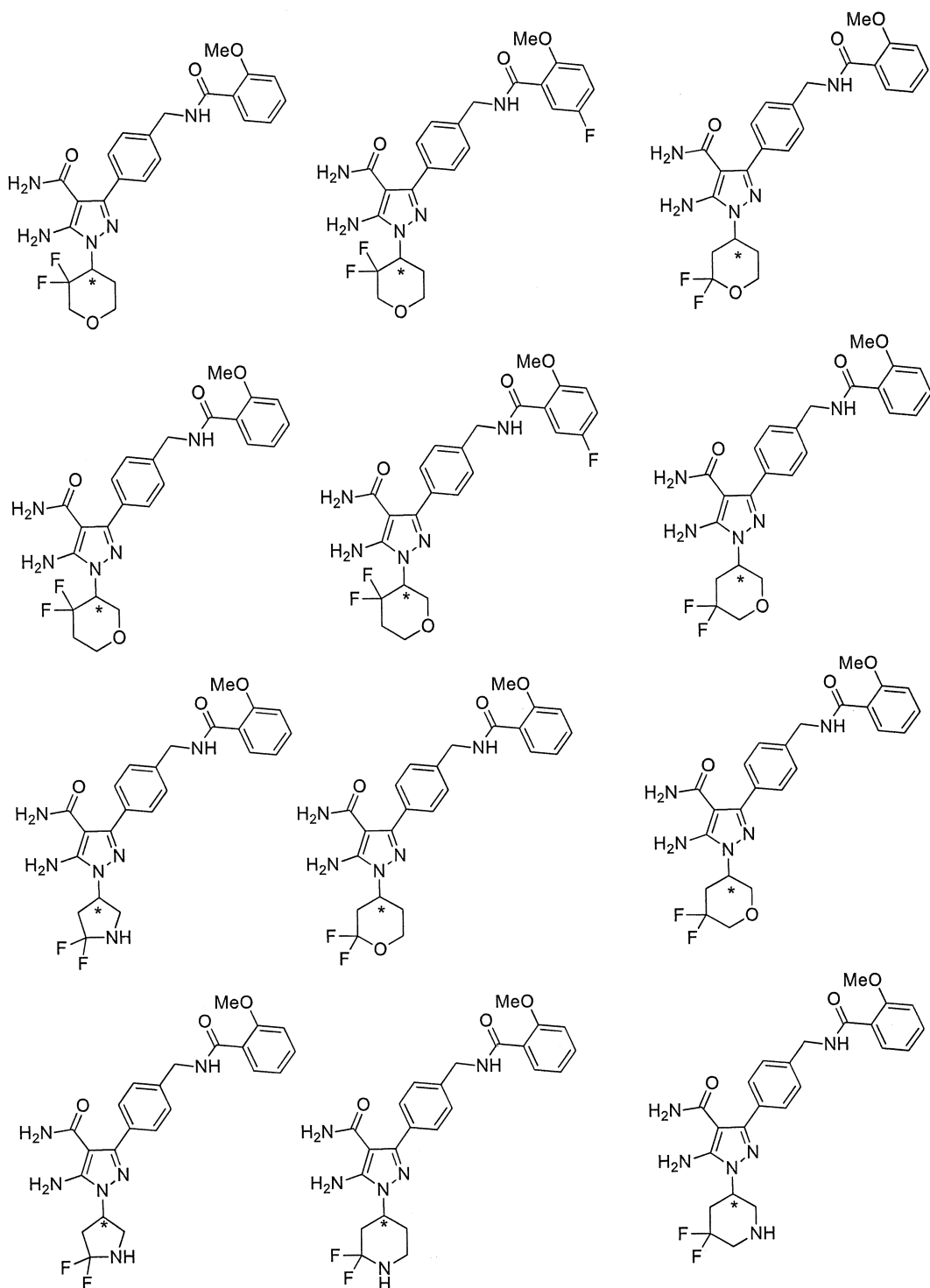


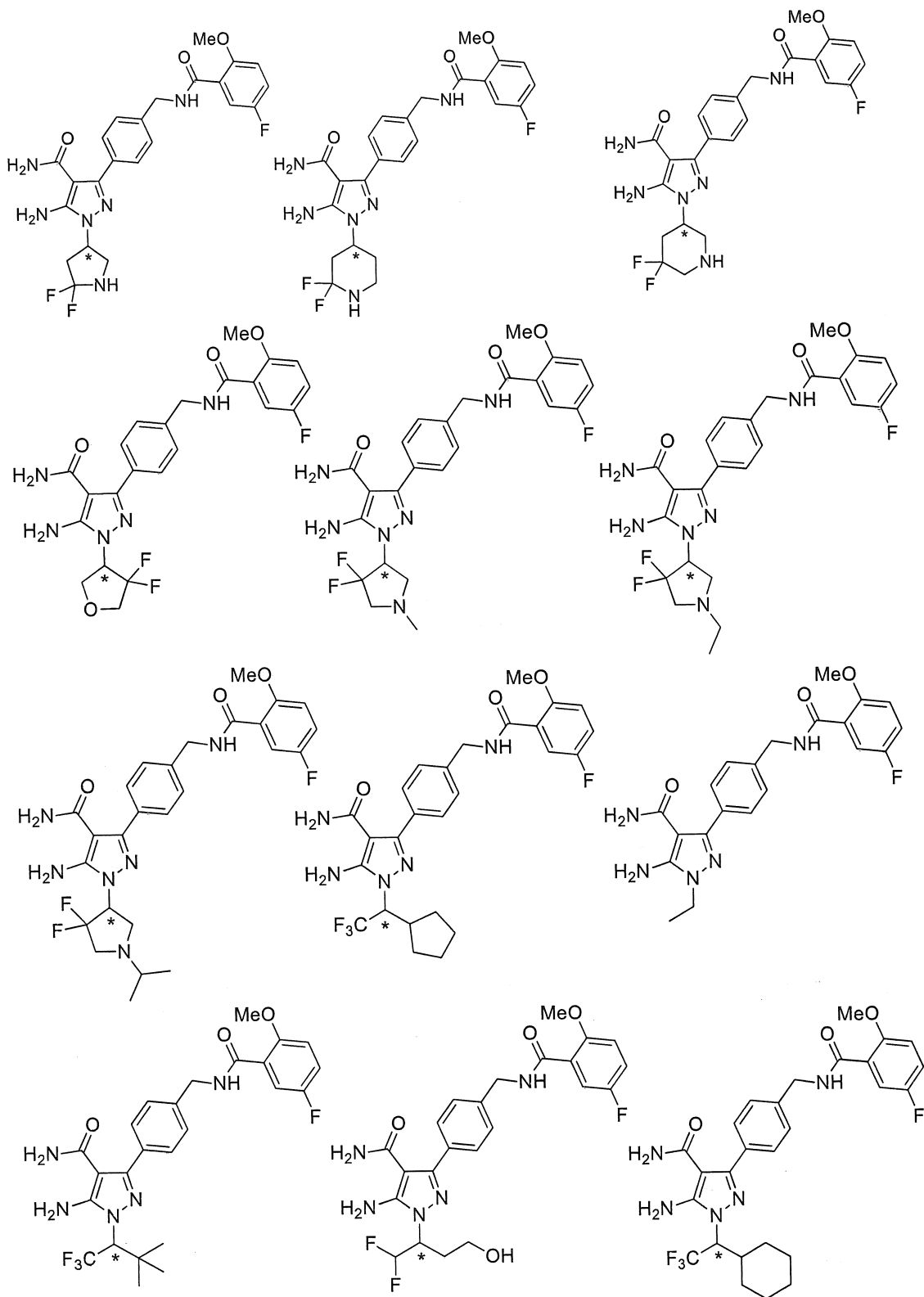


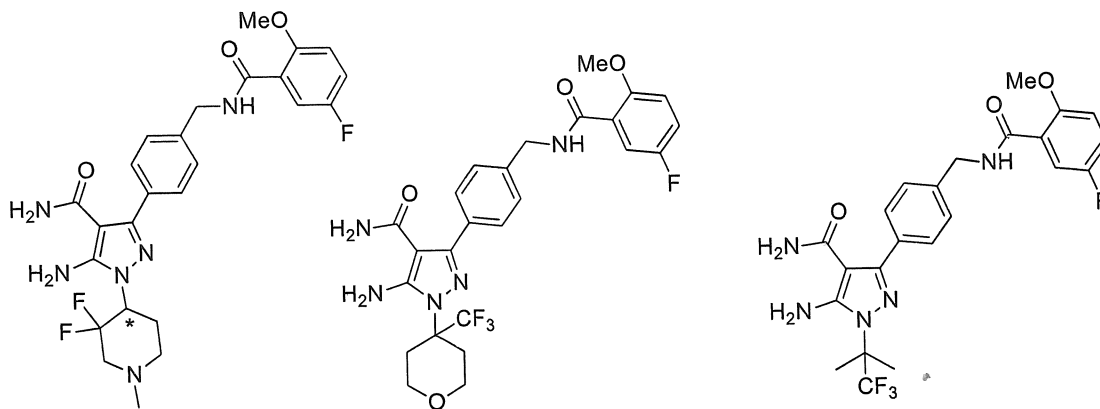






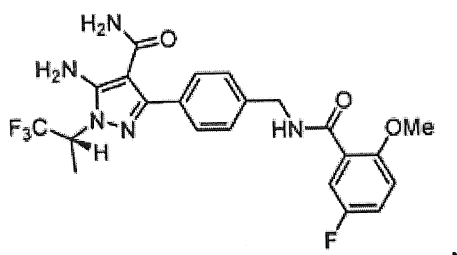






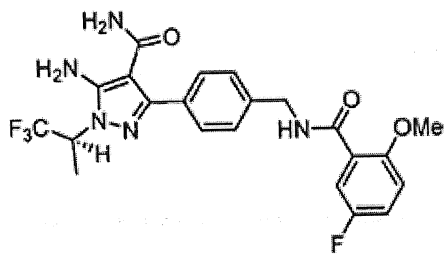
hoặc muối được dụng của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này là sản phẩm kết hợp và chứa dược chất bổ sung.