



(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)



1-0033268

(51)⁸ C07D 231/12; A61P 37/00; C07D 213/40; C07D 239/26; C07D 417/12; C07D 239/42; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 413/04; C07D 413/12; A61K 31/506; C07D 239/36

(13) B

(21) 1-2018-00735

(22) 02/08/2016

(86) PCT/IB2016/054639 02/08/2016

(87) WO2017/021879 09/02/2017

(30) 2930/MUM/2015 03/08/2015 IN

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/06/2018 363A

(73) GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. (CH)

Chemin de la Combeta 5, 2300 La Chaux-de-Fonds, Switzerland

(72) DAS, Sanjib (IN); GHARAT, Laxmikant Atmaram (IN); HARDE, Rajendra Laxman (IN); SHELKE, Sandeep Yadunath (IN); PARDESHI, Shailesh Ramesh (IN); THOMAS, Abraham (IN); KHAIRATKAR-JOSHI, Neelima (IN); SHAH, Daisy Manish (IN); BAJPAI, Malini (IN).

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

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU HÒA THỤ THỂ MÔ CÔI GAMA T LIÊN QUAN ĐẾN
RETINOID (ROR) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất điều hòa thụ thể mô côi gama t liên quan đến retinoid (ROR γ t), và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất điều hòa thụ thể mô côi gama t liên quan đến retinoid (ROR γ t) và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể mô côi liên quan đến retinoid (ROR) là các yếu tố phiên mã thuộc siêu họ thụ thể hạt nhân hormon steroid. Họ ROR bao gồm ba thành viên, ROR alpha (ROR α), ROR beta (ROR β) và ROR gama (ROR γ), còn được gọi là NR1F1, NR1F2 và NR1F3 tương ứng (và mỗi thụ thể này tương ứng được mã hóa bởi gen RORA, RORB và RORC riêng biệt). Các ROR bao gồm bốn miền chính được dùng chung bởi đa số các thụ thể hạt nhân: miền A/B đầu N, miền gắn kết ADN, miền bản lề, và miền gắn kết phối tử. Mỗi gen ROR tạo ra một số đồng phân mà chỉ khác trong các miền A/B đầu N của chúng. Hai đồng phân của ROR γ , ROR γ 1 và ROR γ t (còn được gọi là ROR γ 2) đã được xác định.

ROR γ t là dạng cắt của ROR γ , thiếu 21 axit amin đầu N thứ nhất và được biểu hiện độc lập ở các tế bào thuộc dòng tế bào lympho và các tác nhân gây cảm ứng mô lympho phôi thai (Sun et al., *Science*, 2000, 288, 2369-2372; Eberl et al., *Nat Immunol.*, 2004, 5: 64-73) trái ngược với ROR γ được biểu hiện ở nhiều mô (tim, não, thận, phổi, gan và cơ).

ROR γ t cũng được xác định là chất điều hòa then chốt của quá trình biệt hóa tế bào Th17. Các tế bào Th17 là tập hợp con của các tế bào T hỗ trợ mà sinh ra IL-17 và các xytokin tiền viêm khác và đã được chỉ ra là có các chức năng then chốt trong một số mô hình bệnh tự miễn ở chuột bao gồm viêm não tủy tự miễn dịch thực nghiệm (experimental autoimmune encephalomyelitis- EAE) và viêm khớp do collagen (CIA). Ngoài ra, các tế bào Th17 còn kết hợp với các bệnh lý của một loạt các rối loạn tự miễn và rối loạn do viêm ở người bao gồm đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh Crohn và bệnh hen suyễn (Jetten et al., *Nucl. Recept. Signal*, 2009, 7:e003; Manel et al., *Nat. Immunol.*, 2008, 9, 641-649). Sinh bệnh học của các bệnh tự miễn mạn tính bao gồm đa xơ cứng và viêm khớp dạng thấp phát sinh từ sự phá vỡ khi dung nạp với các tự kháng nguyên và sự phát triển của các tế bào T hiệu ứng tự tấn công xâm nhập vào các mô đích. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các tế bào Th17 là một trong số các nhân tố điều

khiến quan trọng của tiến trình viêm trong tự miễn dịch đặc hiệu mô (Steinman et al., *J. Exp. Med.*, 2008, 205: 1517-1522; Leung et al., *Cell. Mol. Immunol.*, 2010 7: 182-189). Các tế bào Th17 được hoạt hóa trong quá trình bệnh và chịu trách nhiệm bổ sung các loại tế bào viêm khác, đặc biệt là bạch cầu trung tính, để điều hòa bệnh lý trong các mô đích (Korn et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, 27:485-517) và ROR γ t đã được chỉ ra là đóng vai trò quyết định trong các đáp ứng bệnh của các tế bào Th17 (Ivanov et al., *Cell*, 2006 126: 1121-1133). Những con chuột thiếu hụt ROR γ t đã cho thấy không có tế bào Th17 và cũng dẫn đến cải thiện chứng EAE. Sự gián đoạn di truyền của ROR γ trong mô hình viêm ruột kết của chuột cũng phòng ngừa sự phát triển của viêm ruột kết (Buonocore et al., *Nature*, 2010, 464: 1371-1375). Vai trò của ROR γ t trong sinh bệnh học của các bệnh tự miễn hoặc các bệnh do viêm đã được chỉ rõ trong các tài liệu. (Jetten et al., *Adv. Dev. Biol.*, 2006, 16:313-355; Meier et al. *Immunity*, 2007, 26:643-654; Aloisi et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, 6:205-217; Jager et al., *J. Immunol.*, 2009, 183:7169-7177; Serafmi et al., *Brain Pathol.*, 2004, 14: 164-174; Magliozzi et al., *Brain*, 2007, 130: 1089-1104; Barnes et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, 8: 183-192).

Ngoài ra, ROR γ t cũng được chỉ ra là đóng vai trò quyết định trong các tế bào không phải Th17 khác, như các dưỡng bào (Hueber et al., *J Immunol.*, 2010, 184: 3336-3340). Sự biểu hiện và tiết ROR γ t của các xytokin kiểu Th17 cũng được báo cáo trong các tế bào T NK (Eberl et al., *Nat. Immunol.*, 2004, 5: 64-73) và các tế bào T gama-delta (Sutton et al, *Nat. Immunol.*, 2009, 31: 331-341; Louten et al., *J Allergy Clin. Immunol.*, 2009, 123: 1004-1011), cho thấy chức năng quan trọng đối với ROR γ t ở các tế bào này.

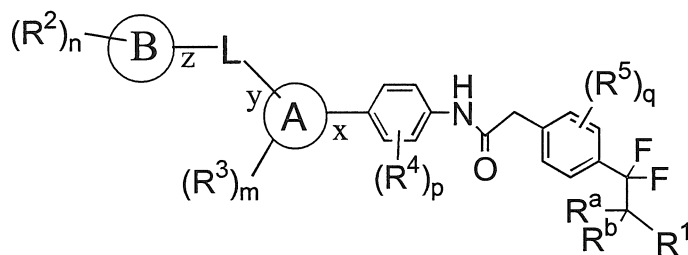
WO2012/139775, WO2012/027965, WO2012/028100, WO2012/100732, WO2012/100734, WO2012/064744, WO2013/171729 và WO2015/008234 bộc lộ hợp chất dị vòng điều hòa hoạt tính của thụ thể mô côi gama liên quan đến retinoid (ROR γ).

Theo quan điểm trên, tồn tại nhu cầu về các tác nhân trị liệu mới điều hòa hoạt tính của ROR γ t và do đó sẽ cung cấp các phương pháp mới điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến sự điều hòa ROR γ t.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất điều hòa thụ thể ROR γ t.

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

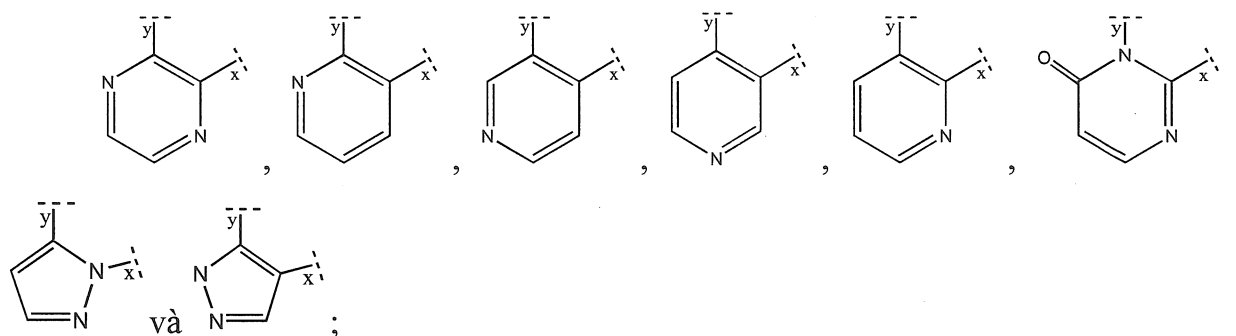


(I)

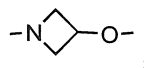
hoặc chất hỗ biến của nó, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó,

trong đó

Vòng A được chọn từ



Vòng B được chọn từ C₃₋₆xycloalkyl, C₆₋₁₄aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 15 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh;

L không có mặt hoặc là $y^*-X-(CR^xR^y)_t-^*_z$; X được chọn từ O, NR^{x1} và ; mỗi x, y và z đại diện cho một điểm gắn;

R¹ được chọn từ hydroxyl, C₁₋₈alkyl và C₁₋₈alkoxy;

mỗi trường hợp R² độc lập được chọn từ xyano, halogen, hydroxyl, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₁₋₈alkoxyC₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkoxy, hydroxyC₁₋₈alkyl, C(O)C₁₋₈alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, C(O)C₃₋₆xycloalkyl và vòng heterocyclic có từ 3 đến 15 cạnh;

mỗi trường hợp R³ độc lập được chọn từ halogen, xyano, C₁₋₈alkyl; haloC₁₋₈alkyl và C₃₋₆xycloalkyl;

mỗi trường hợp R⁴ độc lập được chọn từ halogen, xyano, C₁₋₈alkyl; haloC₁₋₈alkyl và C₃₋₆xycloalkyl;

mỗi trường hợp R^5 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-8} alkyl; halo C_{1-8} alkyl và C_{3-6} cycloalkyl;

R^a và R^b , mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro và C_{1-8} alkyl;

R^x và R^y mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-8} alkyl và hydroxy C_{1-8} alkyl; hoặc R^x và R^y cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh;

R^{x1} được chọn từ hydro hoặc C_{1-8} alkyl;

“n” bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

“m” bằng 0, 1 hoặc 2;

“p” bằng 0, 1 hoặc 2;

“q” bằng 0, 1, 2 hoặc 3 và

“t” bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm một hoặc nhiều phương án. Các phương án về hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (II) và công thức (III) như được mô tả dưới đây. Cần được hiểu là các phương án dưới đây được minh họa cho sáng chế và không dự định là giới hạn các yêu cầu bảo hộ bởi các phương án cụ thể được minh họa. Cũng cần hiểu rằng các phương án được xác định trong bản mô tả này có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với định nghĩa bất kỳ hoặc phương án bất kỳ khác được xác định trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế dự định tất cả các dạng kết hợp và thay thế có thể của các phương án khác nhau được mô tả độc lập. Ví dụ, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây trong đó L không có mặt (theo một phương án được xác định dưới đây), R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy (theo một phương án khác được xác định dưới đây) và “p” bằng 0 (theo một phương án khác nữa được xác định dưới đây).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó vòng B là C_{3-6} cycloalkyl (ví dụ cyclohexyl), C_{6-14} aryl (ví dụ phenyl), heterocyclyl có từ 3 đến 15 cạnh (ví dụ 6-oxo-1,6-dihydropyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc

morpholinyl) hoặc heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ isoxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó vòng B là xyclohexyl, phenyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl.

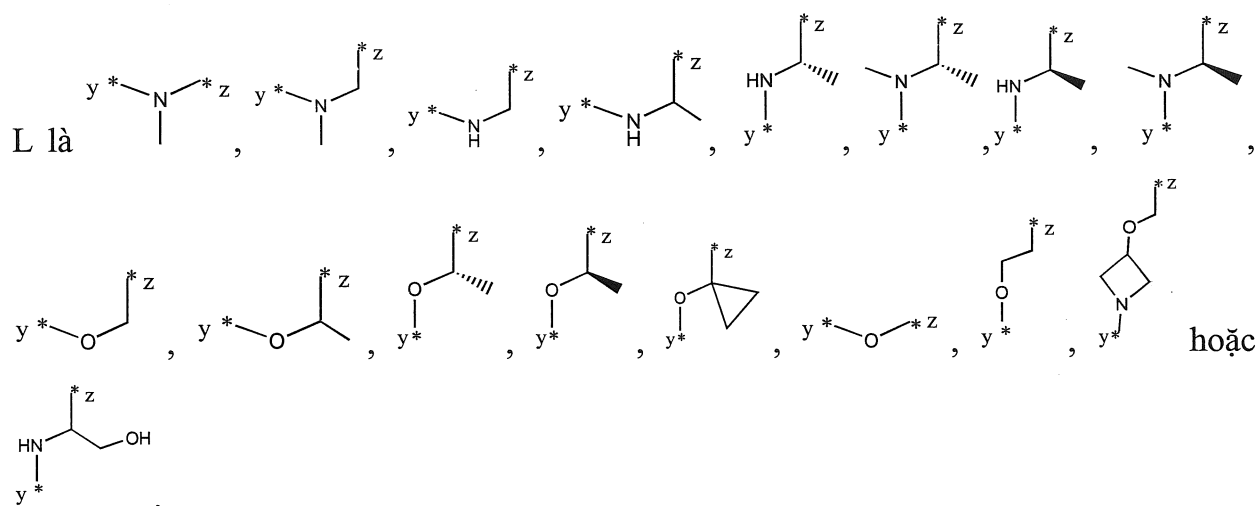
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L không có mặt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L là ${}_y{}^*-X-(CR^xR^y)_t-{}_z{}^*$ và “t” bằng 0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L là ${}_y{}^*-X-(CR^xR^y)_t-{}_z{}^*$ và “t” bằng 1. Theo phương án này, R^x là hydro và R^y là hydro, methyl hoặc hydroxymetyl hoặc R^x và R^y cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L là ${}_y{}^*-X-(CR^xR^y)_t-{}_z{}^*$ và “t” bằng 2. Theo phương án này, R^x và R^y là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydroxyl, C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl) hoặc C_{1-8} alkoxy (ví dụ metoxy).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó mỗi nhóm R^2 là xyano, halogen (ví dụ F hoặc Cl), C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl hoặc etyl), C_{1-}

$_8$ alkoxy (ví dụ metoxy), C_{1-8} alkoxy C_{1-8} alkyl (ví dụ metoxyetyl), halo C_{1-8} alkyl (ví dụ triflometyl), C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ xyclopropyl), $C(O)C_{1-8}$ alkyl (ví dụ $C(O)$ metyl), $C(O)C_{3-6}$ xycloalkyl (ví dụ $C(O)$ xyclopropyl) hoặc vòng heteroxyclic có từ 3 đến 15 cạnh (ví dụ oxetan-3-yl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó mỗi nhóm R^2 là xyano, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, metoxyetyl, triflometyl, xyclopropyl, $C(O)$ metyl, $C(O)$ xyclopropyl hoặc oxetan-3-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó mỗi nhóm R^2 là xyano, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, metoxyetyl, triflometyl, xyclopropyl, $C(O)$ metyl, $C(O)$ xyclopropyl hoặc oxetan-3-yl và “n” bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó mỗi nhóm R^3 là C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl hoặc *tert.* butyl) hoặc halo C_{1-8} alkyl (ví dụ triflometyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó mỗi nhóm R^3 là metyl, *tert*-butyl hoặc triflometyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là metyl, *tert*-butyl hoặc triflometyl và “m” bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là halogen (ví dụ F hoặc Cl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là F.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là F và p bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó một nhóm trong số nhóm R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là hydro hoặc C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó một nhóm trong số nhóm R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^a và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^a là hydro và R^b là C_{1-8} alkyl (ví dụ methyl).

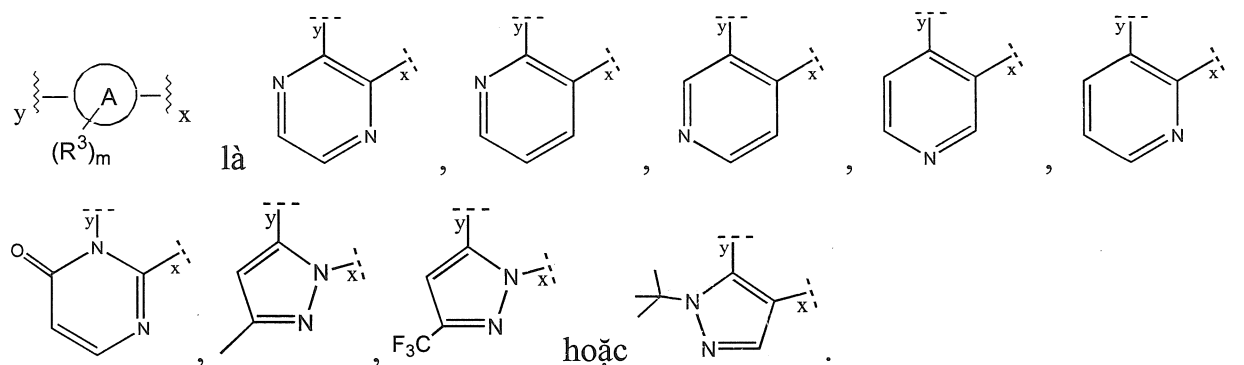
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^a là hydro và R^b là methyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là methyl; R^a là hydro và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là metoxy; R^a là hydro và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydroxyl; R^a là hydro và R^b là methyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó

$(R^2)_n$ — B — z là xyclohexyl, phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 4-xyanophenyl, 2-xyclopropylphenyl, 2,4-diclophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 4-clo-2-flophenyl, 2-clo-4-metylphenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 2,4-dimetylphenyl, 2-etylphenyl, 2-flophenyl, 4-flophenyl, 2-flo-4-metylphenyl, 4-flo-2-metylphenyl, 4-metoxyphephenyl, 4-(triflometyl)phenyl, o-tolyl, p-tolyl, 4-axetyl piperazin-1-yl, 4-axetyl-2-metyl piperazin-1-yl, 4-(xyclopropancarboxyl) piperazin-1-yl, 4,4-diflopiperidin-1-yl, 4-etyl piperazin-1-yl, 4-metyl piperazin-1-yl, 4-(2-metoxetyl) piperazin-1-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 4-(oxetan-3-yl) piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, (2*S*,6*R*)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl, 4-metylthiazol-5-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl.

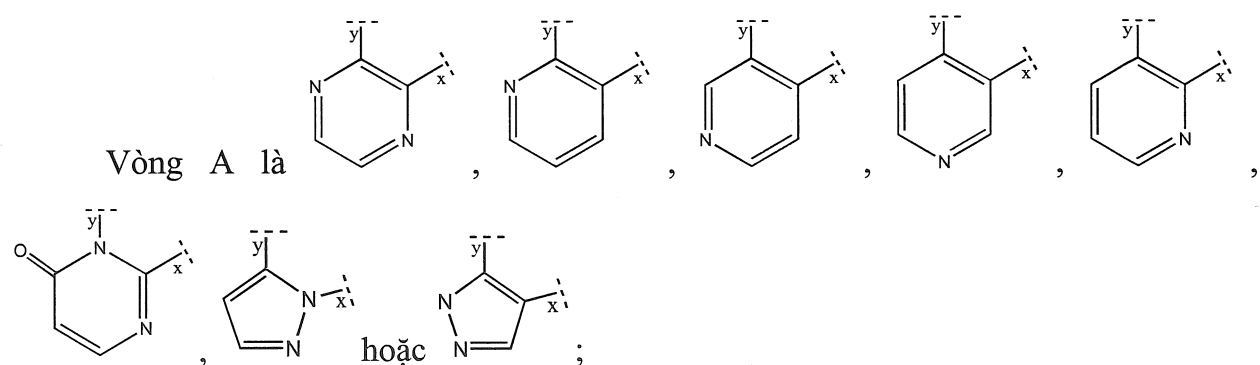
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó “n” bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó “m” bằng 0 hoặc 1.

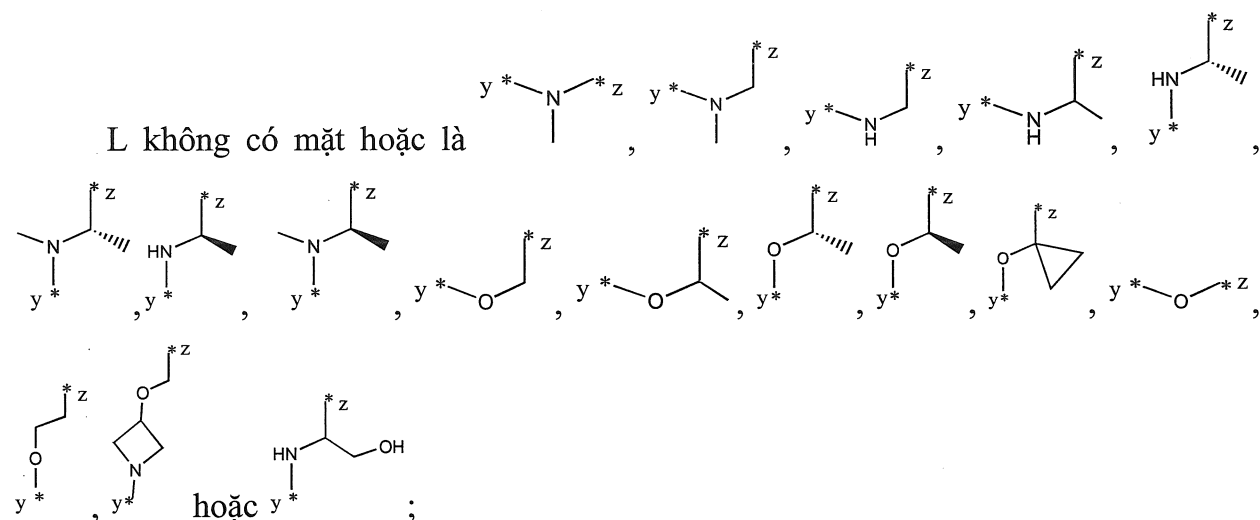
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó “p” bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó “q” bằng 0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó



Vòng B là cyclohexyl, phenyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl;



R¹ là hydroxyl, metyl hoặc metoxy;

R² là xyano, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, metoxyetyl, triflometyl, xyclopropyl, C(O)metyl, C(O)xyclopropyl hoặc oxetan-3-yl;

R³ là metyl, *tert.* butyl hoặc triflometyl;

R⁴ là F;

R^a là hydro;

R^b là hydro hoặc metyl;

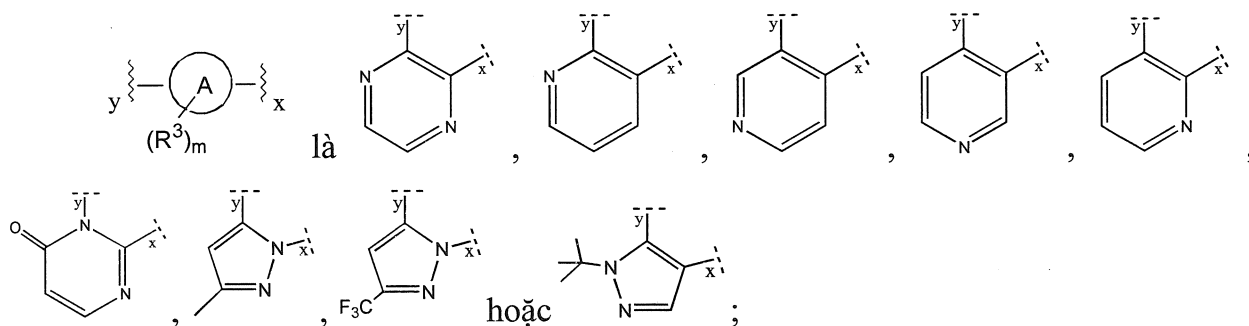
“n” bằng 0, 1 hoặc 2;

“m” bằng 0 hoặc 1;

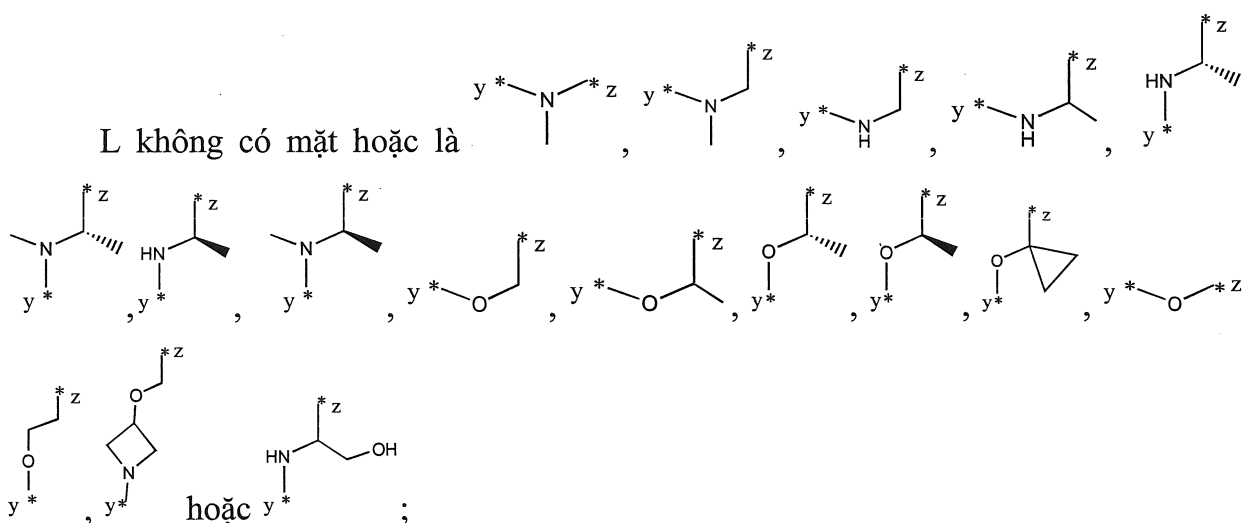
“p” bằng 0 hoặc 1; và

“q” bằng 0.

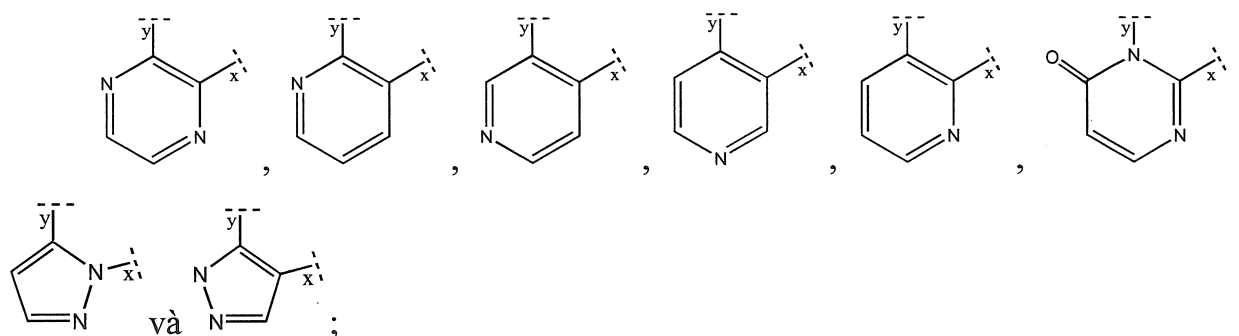
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó



$(R^2)_n$ là xyclohexyl, phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 4-xyanophenyl, 2-xyclopropylphenyl, 2,4-diclophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 4-clo-2-flophenyl, 2-clo-4-metylphenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 2,4-dimetylphenyl, 2-etylphenyl, 2-flophenyl, 4-flophenyl, 2-flo-4-metylphenyl, 4-flo-2-metylphenyl, 4-metoxyphephenyl, 4-(triflometyl)phenyl, o-tolyl, p-tolyl, 4-axetyl piperazin-1-yl, 4-axetyl-2-metyl piperazin-1-yl, 4-(xyclopropancarbonyl) piperazin-1-yl, 4,4-diflopiperidin-1-yl, 4-etyl piperazin-1-yl, 4-metyl piperazin-1-yl, 4-(2-metoxetyl) piperazin-1-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 4-(oxetan-3-yl) piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, (2S,6R)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, 4-metylthiazol-5-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl;



R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy;



Vòng B được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 15 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh;

mỗi x và y đại diện cho một điểm gắn;

R^1 được chọn từ hydroxyl, C_{1-8} alkyl và C_{1-8} alkoxy;

mỗi trường hợp R^2 độc lập được chọn từ xyano, halogen, hydroxyl, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, hydroxy C_{1-8} alkyl, $C(O)C_{1-8}$ alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $C(O)C_{3-6}$ xycloalkyl và vòng heterocyclic có từ 3 đến 15 cạnh;

mỗi trường hợp R^3 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-8} alkyl; halo C_{1-8} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl;

mỗi trường hợp R^4 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-8} alkyl; halo C_{1-8} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl;

R^a và R^b , mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro và C_{1-8} alkyl;

“n” bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

“m” bằng 0, 1 hoặc 2; và

“p” bằng 0, 1 hoặc 2.

Hợp chất có công thức (II) có thể bao gồm một hoặc nhiều phương án. Cần được hiểu là các phương án dưới đây được minh họa cho sáng chế và không dự định là giới hạn các yêu cầu bảo hộ bởi các phương án cụ thể được minh họa. Cũng cần hiểu rằng các phương án được xác định trong bản mô tả này có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với định nghĩa bất kỳ, phương án bất kỳ khác được xác định trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế dự định tất cả các dạng kết hợp và thay thế có thể của các phương án khác nhau được mô tả độc lập. Ví dụ, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) như được xác định trên đây trong đó R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy (theo một phương án được xác định dưới đây), R^a là hydro (theo một phương án khác được xác định dưới đây) và “m” bằng 0 hoặc 1 (theo một phương án khác nữa được xác định dưới đây).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó vòng B là C₆₋₁₄aryl (ví dụ phenyl), heteroxyclyl có từ 3 đến 15 cạnh (ví dụ 6-oxo-1,6-dihydropyridinyl, piperidinyl, piperazinyl hoặc morpholinyl) hoặc heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ pyrazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó vòng B là phenyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R¹ là hydroxyl, C₁₋₈alkyl (ví dụ metyl) hoặc C₁₋₈alkoxy (ví dụ metoxy).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R¹ là hydroxyl, metyl hoặc metoxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó mỗi nhóm R² là xyano, halogen (ví dụ F hoặc Cl), C₁₋₈alkyl (ví dụ metyl hoặc etyl), C₁₋₈alkoxy (ví dụ metoxy), C₁₋₈alkoxyC₁₋₈alkyl (ví dụ metoxyetyl), haloC₁₋₈alkyl (ví dụ triflometyl), C(O)C₁₋₈alkyl (ví dụ C(O)metyl), C(O)C₃₋₆xycloalkyl (ví dụ C(O)xyclpropyl) hoặc vòng heterocyclic có từ 3 đến 15 cạnh (ví dụ oxetan-3-yl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó mỗi nhóm R² là xyano, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, metoxyetyl, triflometyl, C(O)metyl, C(O)xyclpropyl hoặc oxetan-3-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó mỗi nhóm R² là xyano, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, metoxyetyl, triflometyl, C(O)metyl, C(O)xyclpropyl hoặc oxetan-3-yl, và “n” bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó mỗi nhóm R³ là C₁₋₈alkyl (ví dụ metyl hoặc *tert*-butyl) hoặc haloC₁₋₈alkyl (ví dụ triflometyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó mỗi nhóm R³ là metyl, *tert*-butyl hoặc triflometyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R³ là metyl, *tert*-butyl hoặc triflometyl và “m” bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^4 là halogen (ví dụ F hoặc Cl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^4 là F.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^4 là F và “p” bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó một nhóm trong số nhóm R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là hydro hoặc C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl) .

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó một nhóm trong số nhóm R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^a và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^a là hydro và R^b là C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl).

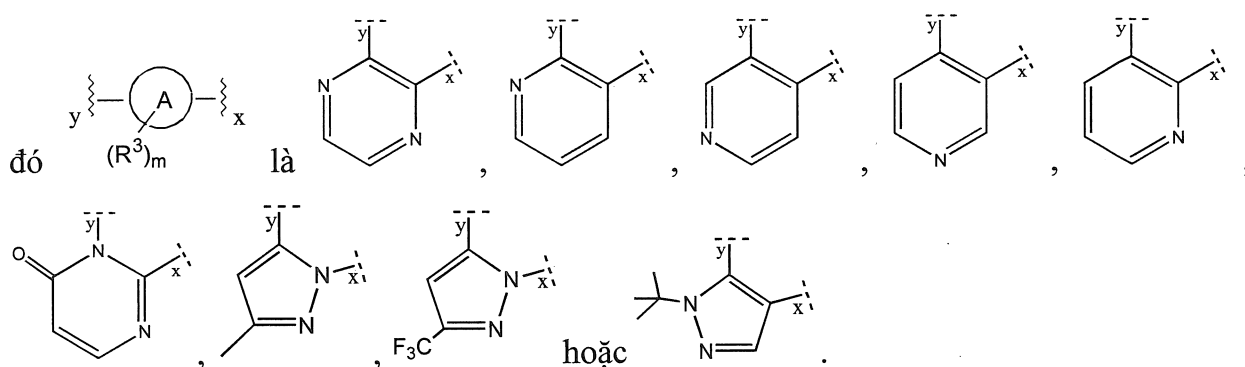
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^a là hydro và R^b là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^1 là metyl; R^a là hydro và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^1 là metoxy; R^a là hydro và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó R^1 là hydroxyl; R^a là hydro và R^b là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong

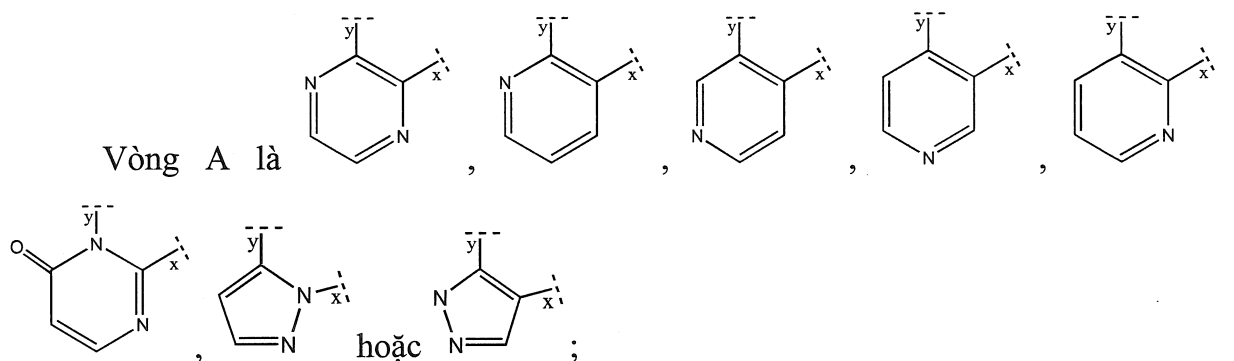
đó $(R^2)_n$ là phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 4-xyanophenyl, 2,4-diclophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 4-clo-2-flophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 2,4-dimetylphenyl, 2-etylphenyl, 2-flophenyl, 4-flophenyl, 2-flo-4-metylphenyl, 4-flo-2-metylphenyl, 4-metoxypheyl, 4-(triflometyl)phenyl, o-tolyl, *p*-tolyl, 4-axetylpipezazin-1-yl, 4-axetyl-2-metylpipezazin-1-yl, 4-(xyclopropancarbonyl)pipezazin-1-yl, 4,4-diflopipezidin-1-yl, 4-etylpipezazin-1-yl, 4-metylpipezazin-1-yl, 4-(2-metoxetyl)pipezazin-1-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 4-(oxetan-3-yl)pipezazin-1-yl, morpholin-4-yl, (2*S*,6*R*)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó “n” bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó “m” bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó “p” bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó



Vòng B là phenyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, pyrazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl;

R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy;

R^2 là xyano, F, Cl, metyl, etyl, metoxy, metoxyetyl, triflometyl, C(O)metyl, C(O)xyclopropyl hoặc oxetan-3-yl;

R^3 là metyl, *tert.* butyl hoặc triflometyl;

R^4 là F;

R^a là hydro;

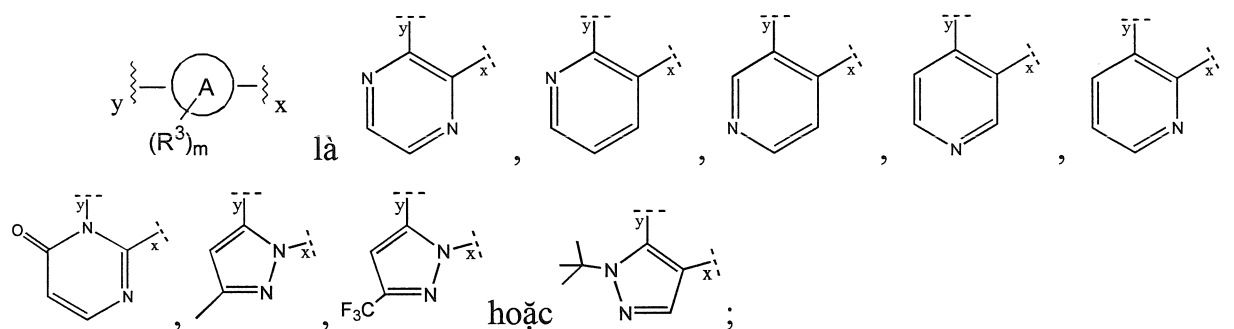
R^b là hydro hoặc metyl;

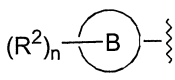
“n” bằng 0, 1 hoặc 2;

“m” bằng 0 hoặc 1; và

“p” bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), trong đó



 là phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 4-xyanophenyl, 2,4-diclophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 4-clo-2-flophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl,

2,4-dimethylphenyl, 2-ethylphenyl, 2-flophenyl, 4-flophenyl, 2-flo-4-metylphenyl, 4-flo-2-metylphenyl, 4-metoxypheyl, 4-(triflometyl)phenyl, o-tolyl, *p*-tolyl, 4-axetyl piperazin-1-yl, 4-axetyl-2-metyl piperazin-1-yl, 4-(xyclopropancarbonyl) piperazin-1-yl, 4,4-diflo piperidin-1-yl, 4-etyl piperazin-1-yl, 4-metyl piperazin-1-yl, 4-(2-metoxetyl) piperazin-1-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 4-(oxetan-3-yl) piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, (2*S*,6*R*)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl;

R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy;

R^4 là F;

R^a là hydro;

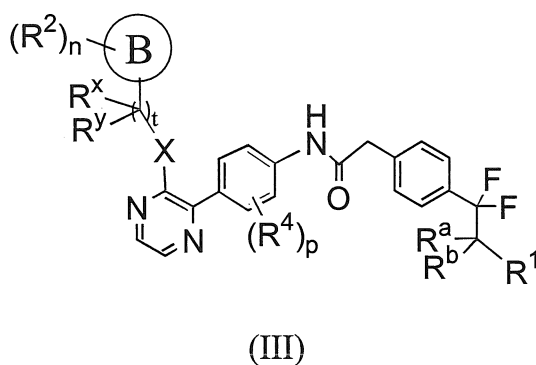
R^b là hydro hoặc metyl; và

“*p*” bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1000nM, tốt hơn nếu nhỏ hơn 500nM, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 100nM, đối với hoạt tính của ROR γ t.

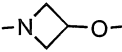
Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (III), mà là một phương án của hợp chất có công thức (I).

Theo đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III)



hoặc chất hồ biến của nó, chất đồng phân lập thể của nó hoặc hoặc muối được dụng của nó,
trong đó

Vòng B được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, C_{6-14} aryl, heteroxyclyl có từ 3 đến 15 cạnh và heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh;

X được chọn từ -O-, -NR^{x1}- và  ;

R¹ được chọn từ hydroxyl, C₁₋₈alkyl và C₁₋₈alkoxy;

mỗi trường hợp R² độc lập được chọn từ xyano, halogen, hydroxyl, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, C₁₋₈alkoxyC₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkyl, haloC₁₋₈alkoxy, hydroxyC₁₋₈alkyl, C(O)C₁₋₈alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C(O)C₃₋₆cycloalkyl và vòng heterocyclic có từ 3 đến 15 cạnh;

mỗi trường hợp R⁴ độc lập được chọn từ halogen, xyano, C₁₋₈alkyl; haloC₁₋₈alkyl và C₃₋₆cycloalkyl;

R^a và R^b, mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₈alkyl;

R^x và R^y mà có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₈alkyl và hydroxyC₁₋₈alkyl; hoặc R^x và R^y cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh;

R^{x1} được chọn từ hydro hoặc C₁₋₈alkyl;

“n” bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

“p” bằng 0, 1 hoặc 2; và

“t” bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Hợp chất có công thức (III) có thể bao gồm một hoặc nhiều phương án. Cần được hiểu là các phương án dưới đây được minh họa cho sáng chế và không dự định là giới hạn các yêu cầu bảo hộ bởi các phương án cụ thể được minh họa. Cũng cần hiểu rằng các phương án được xác định trong bản mô tả này có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với định nghĩa bất kỳ, phương án bất kỳ khác được xác định trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế dự định tất cả các dạng kết hợp và thay thế có thể của các phương án khác nhau được mô tả độc lập. Ví dụ, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III) như được xác định trên đây trong đó X là O (theo một phương án được xác định dưới đây), R¹ là hydroxyl hoặc metyl (theo một phương án khác được xác định dưới đây) và “n” bằng 0, 1 hoặc 2 (theo một phương án khác nữa được xác định dưới đây).

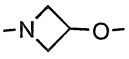
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó vòng B là C₃₋₆cycloalkyl (ví dụ cyclohexyl), C₆₋₁₄aryl (ví dụ phenyl), heterocyclyl có từ 3

đến 15 cạnh (ví dụ piperazinyl) hoặc heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ isoxazolyl hoặc thiazolyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó vòng B là xyclohexyl, phenyl, piperazinyl, isoxazolyl hoặc thiazolyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó X là O.

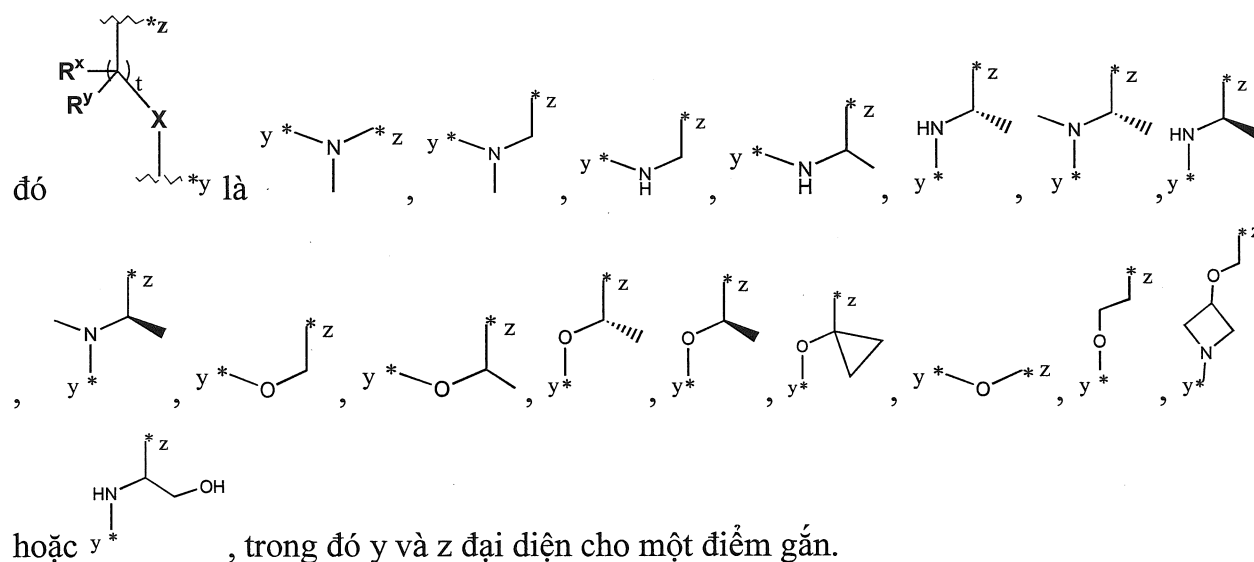
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó X là NR^{x1} . Theo phương án này NR^{x1} là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó X là -O-, -NH-, -N(CH₃)- hoặc .

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^{x} là hydro; R^{y} là hydro; và t bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^{x} là hydro; R^{y} là metyl hoặc hydroxymetyl; hoặc R^{x} và R^{y} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng xyclopropyl; và “t” bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là hydroxyl hoặc C₁₋₈alkyl (ví dụ metyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là hydroxyl hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó mỗi nhóm R^2 là halogen (ví dụ F hoặc Cl), C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl) hoặc C_{3-6} cycloalkyl (ví dụ cyclopropyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó mỗi nhóm R^2 là F, Cl, metyl hoặc cyclopropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó mỗi nhóm R^2 là F, Cl, metyl hoặc cyclopropyl và “n” bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^4 là halogen (ví dụ F hoặc Cl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^4 là F.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^4 là F và “p” bằng 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó một nhóm trong số nhóm R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là hydro hoặc C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó một nhóm trong số nhóm R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^a và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^a là hydro và R^b là C_{1-8} alkyl (ví dụ metyl).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^a là hydro và R^b là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là metyl; R^a là hydro và R^b là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là metoxy; R^a là hydro và R^b là hydro.

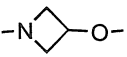
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó R^1 là hydroxyl; R^a là hydro và R^b là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó $(R^2)_n-\text{B}-\{\}$ là cyclohexyl, phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 2-xyclopropylphenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2-clo-4-metylphenyl, 2,4-dimetylphenyl, 4-flo-2-metylphenyl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl hoặc 4-metylthiazol-5-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó “n” bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó

Vòng B là cyclohexyl, phenyl, piperazinyl, isoxazolyl hoặc thiazolyl;

X là -O-, -NH-, -N(CH₃)- hoặc .

R¹ là hydroxyl, metyl hoặc metoxy;

R² là F, Cl, metyl hoặc xyclopropyl;

R⁴ là F;

R^a là hydro; R^b là hydro hoặc metyl;

R^x là hydro; R^y là hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; hoặc R^x và R^y cùng nhau tạo thành vòng xyclopropyl;

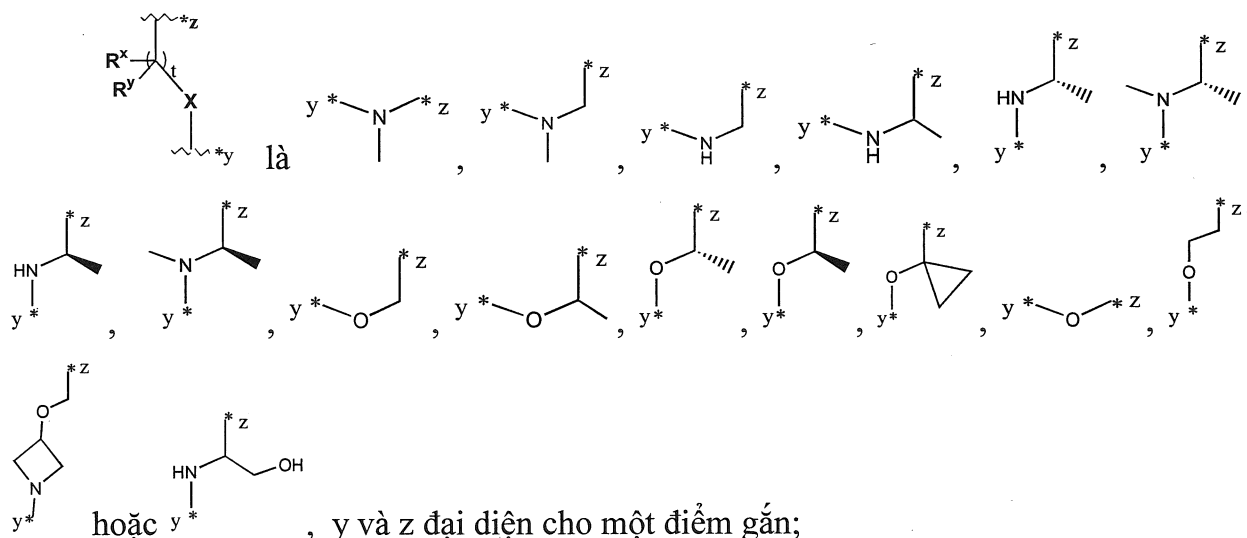
“n” bằng 0, 1 hoặc 2;

“p” bằng 0 hoặc 1; và

“t” bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó

$(R^2)_n-\text{B}-\{\}$ là cyclohexyl, phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 4-clophenyl, 2-xyclopropylphenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2-clo-4-metylphenyl, 2,4-dimetylphenyl, 4-flo-2-metylphenyl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl hoặc 4-metylthiazol-5-yl;



R^1 là hydroxyl, metyl hoặc metoxy;

R^4 là F;

R^a là hydro;

R^b là hydro hoặc metyl; và

“p” bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III) có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1000nM, tốt hơn nếu nhỏ hơn 500nM, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 100nM, đối với hoạt tính của ROR γ t.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất trong các ví dụ 1-99. Cần hiểu rằng các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) bao gồm tất cả các đồng phân hình học, đồng phân lập thể, đồng phân đối quang và đồng phân không đối quang, *N*-oxit, và các muối được dụng mà có thể được dự tính từ cấu trúc hóa học của chất được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và ít nhất một tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng được dụng). Tốt hơn nếu, dược phẩm này chứa một lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng) hoặc được pha loãng bằng chất mang, hoặc được chứa trong chất mang mà có thể ở dạng viên nén, viên nang, bao, túi giấy hoặc dạng bao gói khác.

Các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng để ức chế hoạt tính của ROR γ t. Vì vậy, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế ROR γ t ở đối tượng cần điều trị bằng cách cấp cho đối tượng bị bệnh một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này ở lượng hữu hiệu để gây ức chế thụ thể này.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều hòa bởi thụ thể ROR γ t, như bệnh tự miễn, bệnh do viêm, rối loạn hô hấp, chứng đau và ung thư bao gồm cấp cho đối tượng bị bệnh cần điều trị hợp chất theo phương án bất kỳ được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều hòa bởi thụ thể ROR γ t, như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease- COPD), bệnh hen suyễn, chứng ho, chứng đau, đau do viêm, đau mạn tính, đau cấp tính, viêm khớp, viêm xương khớp, đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm ruột kết, viêm loét đại tràng và viêm đại tràng, bao gồm cấp cho đối tượng bị bệnh cần điều trị hợp chất theo phương án bất kỳ được mô tả ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon mà chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro trên mạch chính, không bao gồm các hydrocacbon chưa bão hòa, có từ một đến tám nguyên tử cacbon (nghĩa là C₁₋₈alkyl), và được gắn vào phần còn lại của phân tử này bởi một liên kết đơn, như, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), n-butyl, n-pentyl, và 1,1-dimetyletyl (t-butyl). Thuật ngữ “C₁₋₈alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mạch alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “C₁₋₄alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mạch alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm alkyl được mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được gắn qua liên kết với nguyên tử oxy vào phần còn lại của phân tử (ví dụ C₁₋₈ alkoxy). Ví dụ tiêu biểu cho các nhóm này là-OCH₃ và-OC₂H₅. Trừ khi có quy định khác, tất cả các

nhóm alkoxy được mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “haloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm halo (được chọn từ F, Cl, Br hoặc I), được liên kết với nhóm alkyl như được xác định trên đây (nghĩa là haloC₁₋₈alkyl). Ví dụ về các nhóm haloalkyl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm triflometyl, diflometyl và florometyl. Thuật ngữ “haloC₁₋₈alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm halo được liên kết với mạch alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm haloalkyl được mô tả ở đây có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “haloalkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen (nghĩa là haloC₁₋₈alkoxy). Ví dụ về “haloalkoxy” bao gồm nhưng không giới hạn ở florometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxo, pentafloroetoxo, pentacloetoxo, clometoxo, diclormetoxo, triclometoxo và 1-brometoxo. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm haloalkoxy được mô tả ở đây có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Thuật ngữ “hydroxyC₁₋₈alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm C₁₋₈alkyl như được xác định trên đây trong đó một đến ba nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon khác nhau được thay thế bằng các nhóm hydroxyl (nghĩa là hydroxyC₁₋₈alkyl). Ví dụ về các gốc hydroxyC₁₋₈alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở -CH₂OH và -C₂H₄OH.

Thuật ngữ “C₁₋₈alkoxyC₁₋₈alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm C₁₋₈alkyl như được xác định trên đây trong đó một đến ba nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon khác nhau được thay thế bằng nhóm alkoxy như được xác định trên đây. Ví dụ về các gốc C₁₋₈alkoxyC₁₋₈alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở -CH₂OCH₃ và -C₂H₄OCH₃.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ một vòng hoặc đa vòng không thơm có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon, (nghĩa là C₃₋₁₂xycloalkyl). Ví dụ về xycloalkyl đơn vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl đa vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm perhydronaphthyl, adamantyl và norbornyl, các nhóm vòng cầu nối hoặc các nhóm hai vòng xoắn spiro, ví dụ, spiro(4,4)non-2-yl. Thuật ngữ “C₃₋

“xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ vòng xyclic có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về “C₃₋₆xycloalkyl” bao gồm nhưng không giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc chứa vòng xyclic có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được gắn trực tiếp vào nhóm alkyl (ví dụ C₃₋₆xycloalkylC₁₋₈alkyl). Nhóm xycloalkylalkyl có thể được gắn vào cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm alkyl mà kết quả là tạo thành cấu trúc ổn định. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm này bao gồm xyclopropylmetyl, xyclobutyletyl, và xyclopentyletyl.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon (nghĩa là C₆₋₁₄aryl), bao gồm các hệ đơn vòng, hai vòng và ba vòng thơm, như phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, và biphenyl.

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc vòng có từ 3 đến 15 cạnh không thơm được thể hoặc không được thể (nghĩa là heteroxyclyl có từ 3 đến 15 cạnh) mà chứa các nguyên tử cacbon và từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, phospho, oxy và lưu huỳnh. Gốc dị vòng này có thể là hệ đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng, mà có thể bao gồm các hệ vòng ngưng tụ, cầu nối hoặc xoắn spiro, và các nguyên tử nitơ, phospho, cacbon, oxy hoặc lưu huỳnh trong gốc dị vòng này có thể tùy ý bị oxy hóa thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Ngoài ra, nguyên tử nitơ này có thể tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn; trừ khi bị hạn chế bởi định nghĩa dị vòng hoặc heteroxyclyl còn có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều các liên kết olefin. Ví dụ về các gốc dị vòng này bao gồm, nhưng không giới hạn ở azepinyl, azetidiny, benzodioxolyl, benzodioxanyl, chromanyl, dioxolanyl, dioxaphospholanyl, decahydroisoquinolyl, indanyl, indoliny, isoindoliny, isochromanyl, isothiazolidiny, isoxazolidiny, morpholiny, oxazoliny, oxazolidiny, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny, 2-oxoazepiny, 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, perhydroazepiny, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidiny, piperidiny, phenothiaziny, phenoxaziny, quinuclidiny, tetrahydroisquinolyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranly, thiazoliny, thiazolidiny, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxit và thiamorpholiny sulfon. Gốc dị vòng này có thể được gắn vào cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon hoặc

nguyên tử khác loại bất kỳ mà kết quả là tạo thành cấu trúc ổn định. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm heterocyclyl được mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ ở đây có thể được thể hoặc không được thể.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S (nghĩa là heteroaryl có từ 5 đến 14 cạnh). Heteroaryl này có thể là hệ một vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Gốc vòng heteroaryl có thể được gắn vào cấu trúc chính tại nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ mà kết quả là tạo thành cấu trúc ổn định. Ví dụ về các gốc vòng heteroaryl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, furyl, indolyl, isoindolyl, pyrrolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazoyl, thienyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzopyranyl, carbazolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazoliny, cinnoliny, naphthyridiny, pteridinyl, purinyl, quinoxaliny, quinolyl, isoquinolyl, thiadiazolyl, indoliziny, acridiny, phenazinyl và phtalazinyl.

Thuật ngữ “muối được dụng” bao gồm các muối được điều chế từ các bazơ hoặc axit được dụng bao gồm bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các muối này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, camsylat, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối *N*-metylglucamin amoni, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, phosphat, diphosphat, polygalacturonat, salicylat, stearat, sulfat, subaxetat, succinat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua và valerat. Ví dụ về các muối có nguồn gốc từ các bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan (II), kali, natri, và kẽm.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “sự điều trị” trạng thái bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bao gồm: (a) phòng ngừa hoặc làm chậm biểu hiện của các triệu chứng lâm sàng của trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng bệnh phát triển ở đối tượng mà có thể bị ảnh

hường hoặc mắc phải tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh này; (b) kiểm chế tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, nghĩa là, phòng ngừa hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó; hoặc (c) giảm nhẹ bệnh, nghĩa là, làm thoái lui tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó.

Thuật ngữ “đối tượng” bao gồm động vật có vú (đặc biệt là người) và các động vật khác, như động vật nuôi trong nhà (ví dụ, thú cưng trong nhà bao gồm chó và mèo) và động vật không phải là vật nuôi (như thú hoang dã).

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng hợp chất mà, khi được cấp cho đối tượng để điều trị một trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, đủ để có hiệu quả điều trị như vậy. “Lượng hữu hiệu điều trị” sẽ khác nhau tùy thuộc vào hợp chất, loại bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó và tuổi tác, cân nặng, tình trạng thể chất và khả năng đáp ứng của đối tượng cần điều trị.

Hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) có thể chứa các tâm không đối xứng hoặc tâm bất đối, và, vì thế, tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) cũng như các hỗn hợp của chúng, bao gồm các hỗn hợp raxemic, tạo thành một phần của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân hình học và đồng phân vị trí. Các hỗn hợp không đối quang có thể được phân tách thành đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng trên cơ sở sự khác biệt về tính chất hóa lý của chúng bằng các phương pháp đã biết rõ bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này,, ví dụ bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Đồng phân đối quang có thể được phân tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đối quang thành hỗn hợp không đối quang bằng phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ bất đối như rượu bất đối hoặc axit clorua Mosher), phân tách đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) đồng phân không đối quang riêng rẽ thành đồng phân không đối quang tinh khiết tương ứng. Đồng phân đối quang cũng có thể được phân tách bằng cách sử dụng cột HPLC phân tách đồng phân quang học. Các tâm bất đối theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi IUPAC 1974.

Dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng dưới dạng dược phẩm. Các dược phẩm này được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Thông thường, các tá dược được dụng này được các cơ quan quản lý thông qua hoặc thường được coi là an toàn để sử dụng cho người hoặc động vật. Các tá dược được dụng này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất mang, chất pha loãng, chất chảy và chất làm trơn, chất bảo quản, chất đệm, chất tạo chelat, polyme, chất gel hóa, chất làm tăng độ nhớt, dung môi và các chất tương tự.

Ví dụ về chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, các dung dịch muối, các rượu, các polyetylen glycol, dầu lạc, dầu oliu, gelatin, lactoza, đất sét trắng, sucroza, dextrin, magie cacbonat, đường, amyloza, magie stearat, talc, gelatin, aga, pectin, gôm acaxia, axit stearic, alkyl ete mạch ngắn của xenluloza, axit silicic, axit béo, các amin của axit béo, monoglyxerit và diglyxerit của axit béo, este của axit béo, và polyoxyetylen.

Dược phẩm được mô tả ở đây còn có thể chứa một hoặc nhiều chất phụ trợ, chất làm ẩm, chất gây thấm ổn định, chất bảo quản, chất đệm, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu được dụng hoặc kết hợp bất kỳ của các chất nêu trên.

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế, ở dạng tinh khiết hoặc ở dạng dược phẩm thích hợp, có thể được tiến hành bằng cách sử dụng theo đường dùng bất kỳ, như đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Đường dùng này có thể là đường bất kỳ mà vận chuyển hiệu quả hoạt chất theo sáng chế đến vị trí hoạt động thích hợp hoặc mong muốn.

Các phương pháp điều trị

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt hiệu quả do chúng ức chế hoạt tính của thụ thể mô còi gama liên quan đến retinoid, cụ thể là thụ thể mô còi gama t liên quan đến retinoid (ROR γ t), nghĩa là, chúng phòng ngừa, ức chế hoặc ngăn cản hoạt động của ROR γ t, và/hoặc có thể thu được hiệu quả điều hòa ROR γ t. Các hợp chất theo sáng chế do đó hiệu quả trong điều trị các tình trạng bệnh này trong đó có lợi để ức chế hoạt tính của ROR gama, và cụ thể là ROR γ t.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất điều hòa của ROR γ t và có thể hiệu quả trong điều trị các bệnh hoặc rối loạn do ROR γ t gây ra. Do đó, các hợp chất và dược phẩm

theo sáng chế có thể hữu hiệu trong điều trị các bệnh do viêm, bệnh chuyển hóa và bệnh tự miễn do ROR γ t gây ra.

Thuật ngữ “các bệnh tự miễn” được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu là dùng để chỉ trình trạng bệnh mà xảy ra khi hệ thống miễn dịch tấn công và tiêu diệt nhầm mô khỏe mạnh trong cơ thể. Rối loạn tự miễn có thể đến phá hủy một hoặc nhiều loại mô trong cơ thể, sự phát triển bất thường của một cơ quan, và các thay đổi trong chức năng của cơ quan. Rối loạn tự miễn có thể ảnh hưởng một hoặc nhiều loại mô hoặc cơ quan mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các mạch máu, các mô liên kết, các tuyến nội tiết như tuyến giáp và tuyến tụy, các khớp, cơ, các tế bào hồng cầu, và da. Ví dụ về rối loạn tự miễn (hoặc rối loạn liên quan đến tự miễn dịch) bao gồm đa xơ cứng, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh Crohn, rối loạn dạ dày ruột, viêm đại tràng, hội chứng ruột kích thích, viêm ruột kết, viêm loét đại tràng, hội chứng Sjorgen, bệnh viêm da cơ địa, viêm thần kinh thị giác, rối loạn hô hấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen suyễn, tiểu đường typ I, viêm tủy thị thần kinh, bệnh nhược cơ, viêm màng mạch nhỏ, hội chứng Guillain- Barre, viêm khớp vẩy nến, bệnh Graves, dị ứng, viêm xương khớp, bệnh Kawasaki, bệnh leishmania niêm mạc da, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh Addison, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, viêm da cơ, hội chứng Sjogren, bệnh lupus ban đỏ, chứng nhược cơ năng, viêm khớp phản ứng, bệnh Celiac- sprue (bệnh ruột nhạy cảm với gluten), bệnh Graves, quá trình biay cảm tuyến ức và bệnh lupus.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn hiệu quả trong điều trị viêm. Thuật ngữ “viêm” được người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này hiểu là bao gồm tình trạng bệnh bất kỳ được đặc trưng bởi đáp ứng bảo vệ khu trú hoặc toàn thân, mà có thể gây ra bởi chấn thương thể chất, nhiễm trùng, các bệnh mạn tính, và/hoặc các phản ứng hóa học và/hoặc sinh lý để kích thích bên ngoài (ví dụ là một phần của đáp ứng dị ứng). Đáp ứng bất kỳ trong số các đáp ứng này, mà có thể dùng để tiêu diệt, làm giảm hoặc loại bỏ cả tác nhân gây tổn thương và mô bị thương, có thể được biểu hiện bằng, ví dụ, nhiệt, sưng, đau, đỏ, giãn nở các mạch máu và/hoặc tăng lưu lượng máu, xâm lấn vùng ảnh hưởng bởi tế bào bạch cầu (invasion of the affected area by white).

Thuật ngữ "viêm" cũng được hiểu là bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng viêm bất kỳ, tình trạng bất kỳ có thành phần viêm liên quan và/hoặc tình trạng bất kỳ được đặc

trung bởi viêm như triệu chứng, bao gồm cả cấp tính, mãn tính, loét, đặc hiệu, dị ứng, lây nhiễm do tác nhân bệnh, phản ứng miễn dịch do quá mẫn cảm, các thể lạ xâm nhập, chấn thương thực thể, và viêm hoại tử, và các dạng viêm khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Do đó, thuật ngữ này cũng bao gồm, theo mục đích của sáng chế, đau do viêm, đau nói chung và hoặc sốt.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị viêm khớp, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp nhiễm khuẩn, các bệnh lý khớp cột sống, viêm khớp do bệnh gút, bệnh lupus ban đỏ hệ thống và viêm khớp thiếu niên, viêm xương khớp, viêm khớp do collagen (CIA) và các tình trạng viêm khớp khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn hô hấp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen suyễn, co thắt phế quản, và chứng ho.

Các rối loạn hô hấp khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm phế quản, viêm tiểu phế quản, chứng giãn phế quản, viêm mũi họng cấp, viêm xoang cấp và mạn tính, viêm xoang hàm trên, viêm họng, viêm amidan, viêm thanh quản, viêm khí quản, viêm nắp thanh quản, bệnh bạch hầu thanh quản, bệnh mạn tính do amidan và hạch hạnh nhân ở họng, chứng phì đại do amidan và hạch hạnh nhân ở họng, áp xe quanh amidan, viêm mũi, áp xe hoặc loét mũi, viêm phổi, viêm phổi do virus và vi khuẩn, viêm phổi phế quản, cúm, viêm phế nang dị ứng ngoại lai, bệnh bụi phổi của công nhân than, bệnh bụi amiăng, bệnh bụi phổi, bệnh phổi, tình trạng bệnh hô hấp do khói, hơi hóa học và các tác nhân bên ngoài khác, tràn khí, viêm màng phổi, tràn khí màng phổi, áp xe phổi và trung thất, tắc nghẽn phổi và hạ huyết áp, xơ phổi sau viêm, bệnh phổi liên quan đến phế nang và thành phế nang khác, viêm xơ phế nang vô căn, hội chứng Hamman-Rich, xẹp phổi, ARDS, suy hô hấp cấp tính, và viêm trung thất.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể hữu hiệu để điều trị các tình trạng đau. Chứng đau này có thể là đau cấp tính hoặc mạn tính. Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị ví dụ, đau do viêm, đau khớp, đau thần kinh, đau sau phẫu thuật, đau do phẫu thuật, đau nội tạng, đau răng, đau tiền kinh nguyệt, đau tổn thương trung tâm thần kinh, đau do ung thư, đau do bỏng, đau nửa đầu hoặc đau đầu từng cơn, tổn thương dây thần kinh, viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, nhiễm độc, tổn

thương do thiếu máu cục bộ, viêm bàng quang kẽ, nhiễm virus, ký sinh trùng hoặc vi khuẩn, tổn thương sau sang chấn, hoặc đau liên quan đến hội chứng ruột kích thích.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị rối loạn dạ dày ruột như, nhưng không giới hạn ở, hội chứng ruột kích thích, viêm đại tràng, viêm ruột kết, viêm loét đại tràng, cơn đau quặn gan và các rối loạn liên quan đến gan khác, cơn đau sỏi thận, IBS chủ yếu liên quan đến tiêu chảy, và đau liên quan đến căng phồng dạ dày ruột.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu hiệu trong điều trị ung thư, và đau liên quan đến ung thư. Các bệnh ung thư này bao gồm, ví dụ, bệnh đa u tủy và bệnh về xương liên quan đến bệnh đa u tủy, u melanin, u nguyên bào tủy, ung thư máu cấp tính bạch cầu nguyên bào tủy (AML), ung thư biểu mô tế bào gai ở đầu và cổ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư dạ dày, ung thư bàng quang và ung thư ruột già.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu hiệu trong điều trị bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen suyễn, chứng ho, chứng đau, đau do viêm, đau mạn tính, đau cấp tính, viêm khớp, viêm xương khớp, đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm ruột kết, viêm loét đại tràng và viêm đại tràng.

Phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp điều trị được mô tả ở đây bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III), hoặc muối được dụng của chúng, cho đối tượng (cụ thể là người) có nhu cầu điều trị.

Sáng chế cũng cũng mô tả sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều chế được phẩm điều trị các bệnh do ROR γ t gây ra.

Các hợp chất theo sáng chế hiệu quả trong cả phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh nêu trên. Đối với việc sử dụng để điều trị nêu trên liều được cấp có thể khác nhau phụ thuộc hợp chất được sử dụng, phương thức cấp thuốc, sự điều trị mong muốn và rối loạn.

Liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 0,05 mg/kg đến 100mg/kg.

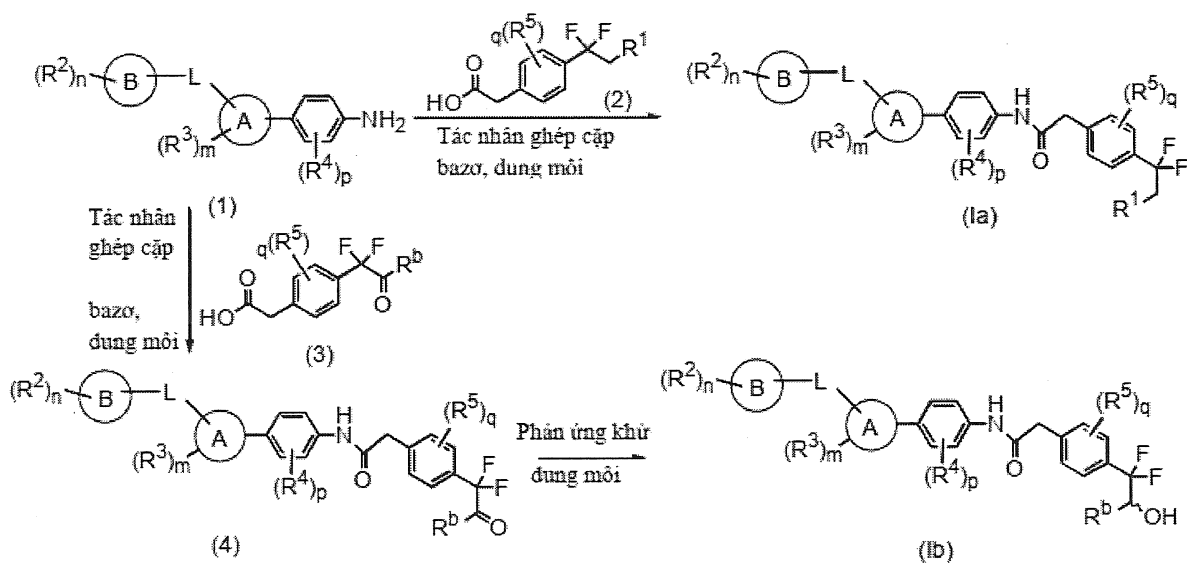
Các phương pháp điều chế tổng quát

Các hợp chất, được mô tả ở đây, bao gồm các hợp chất có công thức tổng quát (Ia), (Ib) và (II), các hợp chất trung gian và các ví dụ cụ thể được điều chế thông qua các phương pháp tổng hợp được miêu tả trong các sơ đồ từ 1 đến 14. Ngoài ra, trong các sơ đồ sau, trong đó các axit, bazơ, chất phản ứng, tác nhân ghép cặp, dung môi cụ thể, v.v. được đề cập đến, cần hiểu là các axit, bazơ, chất phản ứng, tác nhân ghép cặp, dung môi thích hợp khác v.v. có thể được sử dụng và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các thay đổi về các điều kiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ, thời gian phản ứng hoặc các kết hợp của chúng, được dự định là một phần của sáng chế. Các hợp chất thu được bằng cách sử dụng các sơ đồ phản ứng tổng quát có thể không đủ độ tinh khiết. Các hợp chất này có thể được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp tinh chế hợp chất hữu cơ đã biết bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, kết tinh hoặc sắc ký cột silica gel hoặc oxit nhôm bằng cách sử dụng dung môi ở tỷ lệ thích hợp. Tất cả các đồng phân hình học và đồng phân lập thể có thể được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Các vật liệu ban đầu được sử dụng ở đây là có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các phương pháp được mô tả ở đây. Nhìn chung, các hợp chất trung gian và hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thông qua các sơ đồ phản ứng như dưới đây. Trong một số trường hợp, sản phẩm cuối cùng có thể được biến đổi tiếp, ví dụ, bằng thao tác vào các nhóm thế. Các thao tác này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khử, oxy hóa, alkyl hóa, axyl hóa, thủy phân, và tách các nhóm bảo vệ v.v, bởi các quy trình sau đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) (trong đó vòng A và vòng B, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^b , “n”, “m”, “p” và “q”, như được mô tả trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 1.

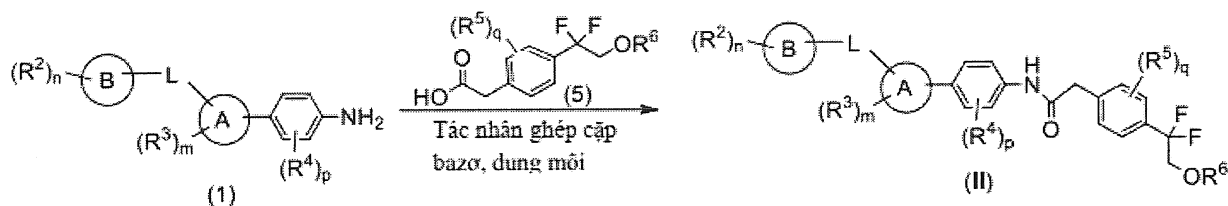
Sơ đồ tổng hợp 1



Phản ứng ghép cặp giữa hợp chất amin có công thức (1) với hợp chất axit carboxylic có công thức (2) có mặt của các tác nhân ghép cặp thích hợp và bazơ thu được hợp chất có công thức (Ia). Các tác nhân ghép cặp thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể bằng 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimite (EDCI), propylphosphonic anhydride (T_3P), N,N' -dicyclohexylcarbodiimite (DCC) hoặc (1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxit hexafluorophosphat) (HATU). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là Et_3N , DIPEA, pyridin hoặc DMAP. Phản ứng ghép cặp có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, phản ứng ghép cặp giữa hợp chất amin có công thức (1) với hợp chất axit carboxylic có công thức (3) có mặt của các tác nhân ghép cặp thích hợp và bazơ thích hợp thu được hợp chất amit có công thức (4). Phản ứng khử nhóm keton của hợp chất có công thức (4) bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp trong dung môi thích hợp thu được hợp chất hydroxyl raxemic thích hợp có công thức (Ib). Tác nhân khử thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri borohydrua và dung môi thích hợp có thể là metanol hoặc THF của hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức tổng quát (II) (trong đó vòng A, vòng B, L, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , “n”, “m”, “q” và “p” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và R^6 là C_{1-8} alkyl) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 2.

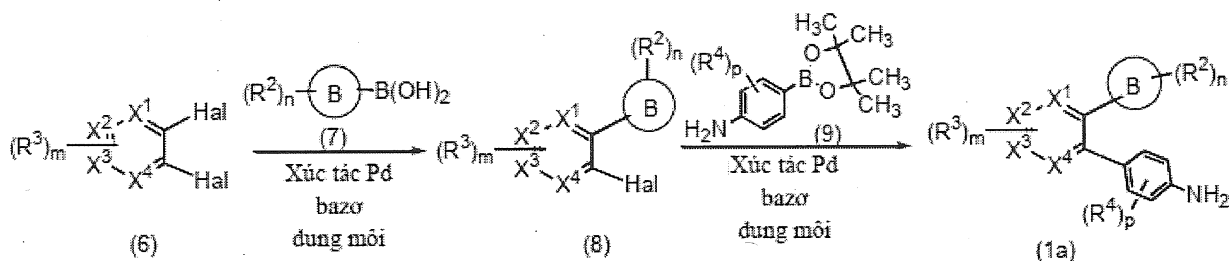
Sơ đồ tổng hợp 2



Phản ứng ghép cặp giữa hợp chất amin có công thức (1) với hợp chất axit carboxylic có công thức (5) có mặt của các tác nhân ghép cặp thích hợp và bazơ thu được hợp chất có công thức (II). Tác nhân ghép cặp thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là propylphosphonic anhydrit (T₃P) hoặc HATU. Bazơ thích hợp được sử dụng có thể là DIPEA, pyridin hoặc DMAP. Phản ứng ghép cặp có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CHCl₃, DMF, CH₂Cl₂ và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (1a) (trong đó vòng B, R², R³, R⁴ “m”, “n” và “p” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và một hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm X¹, X², X³ và X⁴ là N và các nhóm còn lại là CH) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 3.

Sơ đồ tổng hợp 3

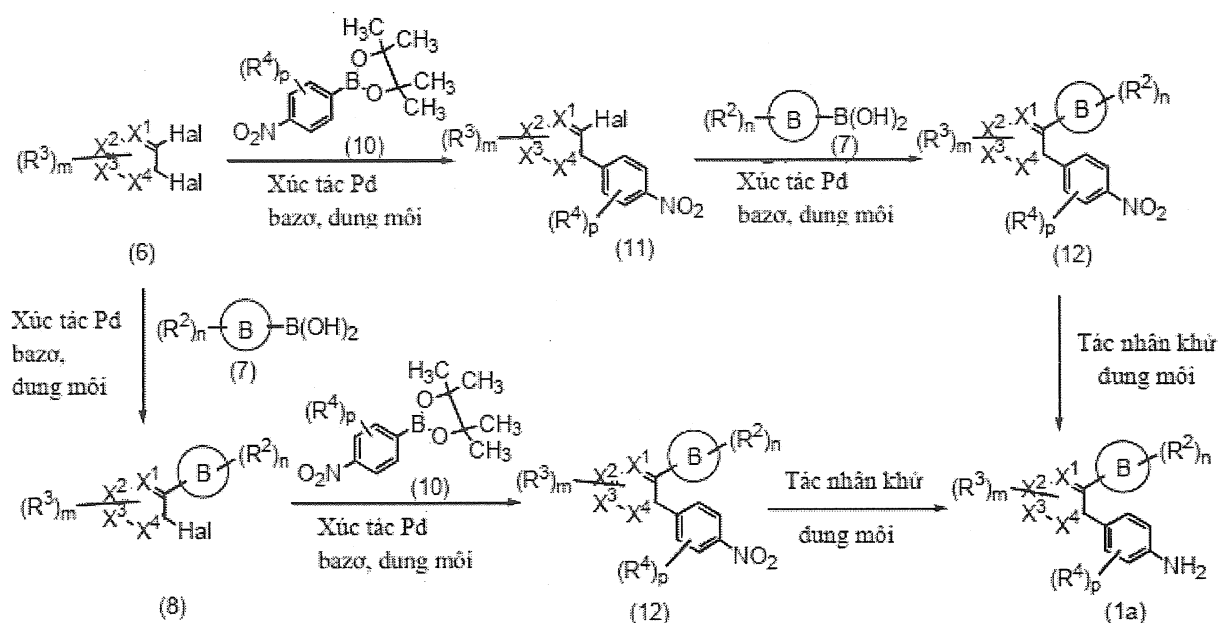


Phản ứng của hợp chất dihalo được thể thích hợp có công thức (6) (trong đó Hal là halogen) với hợp chất của axit boic được thể có công thức (7) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (8). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat. Dung môi thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể độc lập được chọn từ THF, DMSO, nước và CH₂Cl₂, hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng của hợp chất có công thức (8) với hợp chất pinacol este của axit 4-aminophenylboic được thể thích hợp có công thức (9) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp thu được hợp chất anilin được thể có công thức (1a). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này

có thể là Na_2CO_3 , K_2CO_3 , DIPEA, pyridin hoặc DMAP. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ 1,4-dioxan, DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp khác để điều chế hợp chất có công thức (1a) (trong đó vòng B, R^2 , R^3 , R^4 , “m”, “n”, và “p” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và một hoặc hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và các nhóm còn lại là CH) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 4.

Sơ đồ tổng hợp 4

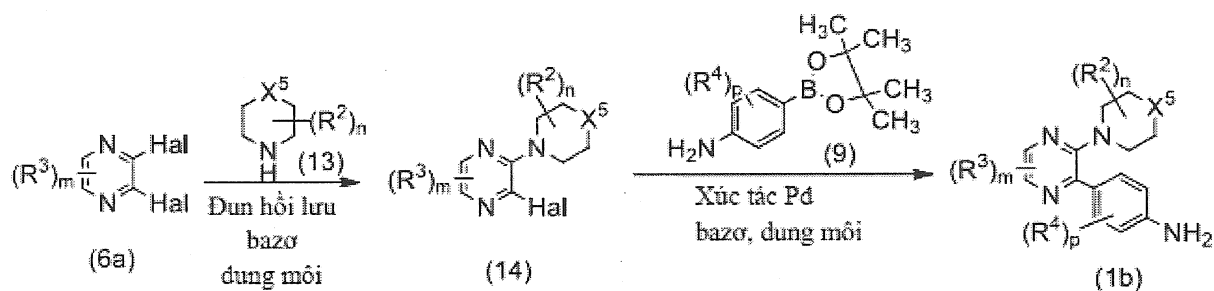


Phản ứng của hợp chất di-halo được thể thích hợp có công thức (6) (trong đó Hal là halogen) với hợp chất pinacol este của axit 4-nitrophenylboic được thể thích hợp có công thức (10) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (11). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat. Dung môi này có thể được chọn từ DMSO, DMF, nước hoặc hỗn hợp của nó. Phản ứng của hợp chất nitro có công thức (11) với hợp chất của axit boic được thể có công thức (7) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (12). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, phản ứng của hợp chất di-halo được thể có công thức (6) với hợp chất của axit boic được thể có công thức (7) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và

trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức tổng quát (8) và trong phản ứng với hợp chất pinacol este của axit 4-nitrophenylboic có công thức (10) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (12) trong các điều kiện phản ứng tương tự như được đề cập trên đây. Phản ứng khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (12) sử dụng bột sắt có mặt axit axetic trong nước hoặc amoni clorua thu được hợp chất amin tương ứng có công thức (1a). Dung môi này được sử dụng trong phản ứng này có thể được chọn từ etanol, nước, DMF, DMSO hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (1b) (trong đó R^2 , R^3 , R^4 , “m”, “n” và “p” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và X^5 là C, N hoặc O) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 5.

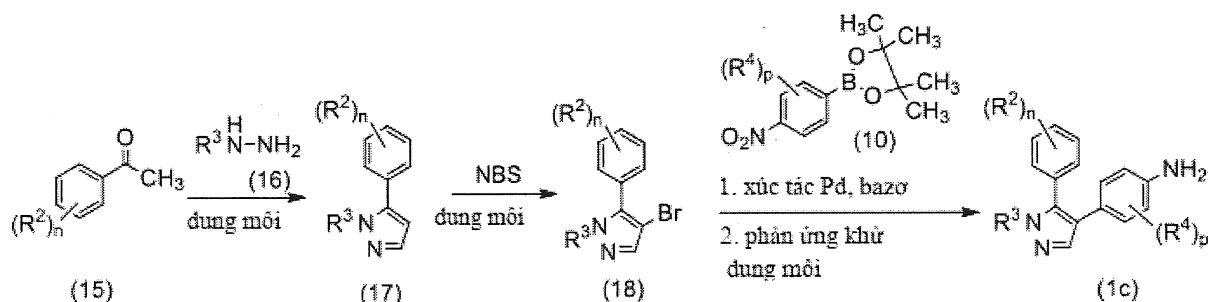
Sơ đồ tổng hợp 5



Phản ứng của hợp chất di-halo được thể thích hợp có công thức (6a) (trong đó Hal là halogen) với hợp chất hetero alixyclic có công thức (13) có mặt bazơ và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (14). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là kali cacbonat, natri cacbonat hoặc xesi florua. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất có công thức (14) trong phản ứng với hợp chất pinacol este của axit 4-aminophenylboic được thể thích hợp có công thức (9) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp thu được hợp chất anilin có công thức (1b). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là kali cacbonat, natri cacbonat, trietylamin hoặc DIPEA. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, DMF, axetonitril hoặc THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (1c) (trong đó R^2 , R^3 , R^4 , “n” và “p” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 6.

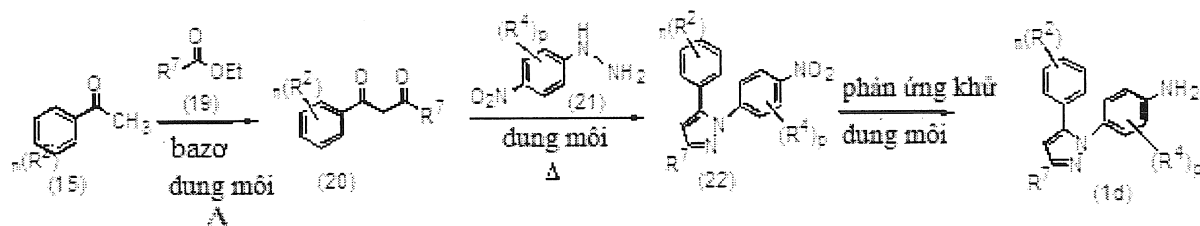
Sơ đồ tổng hợp 6



Ngưng tụ hợp chất axetophenon được thế thích hợp có công thức (15) với dẫn xuất hydrazin (16) trong dung môi thích hợp thu được hợp chất phenyl được thế được ghép cặp với pyrazol có công thức (17). Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ etanol, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng brom hóa chọn lọc của hợp chất có công thức (17) sử dụng *N*-bromosuccinimit (NBS) trong dung môi thích hợp như DMF hoặc THF thu được hợp chất có công thức (18). Phản ứng của hợp chất có công thức (18) với hợp chất pinacol este của axit 4-nitrophenylboic được thế thích hợp có công thức (10) có mặt bazơ thích hợp và dung môi sau đó là khử nhóm nitro sử dụng bột sắt có mặt axit axetic trong nước hoặc amoni clorua thu được hợp chất amin tương ứng có công thức (1c). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng ghép cặp có thể là Na_2CO_3 , Et_3N , DIPEA, pyridin hoặc DMAP. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ etanol, DMSO, nước, CH_2Cl_2 , DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (1d) (trong đó R^2 , R^4 , “n”, và “p” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và R^7 là C_{1-8} alkyl hoặc $haloC_{1-8}alkyl$) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 7.

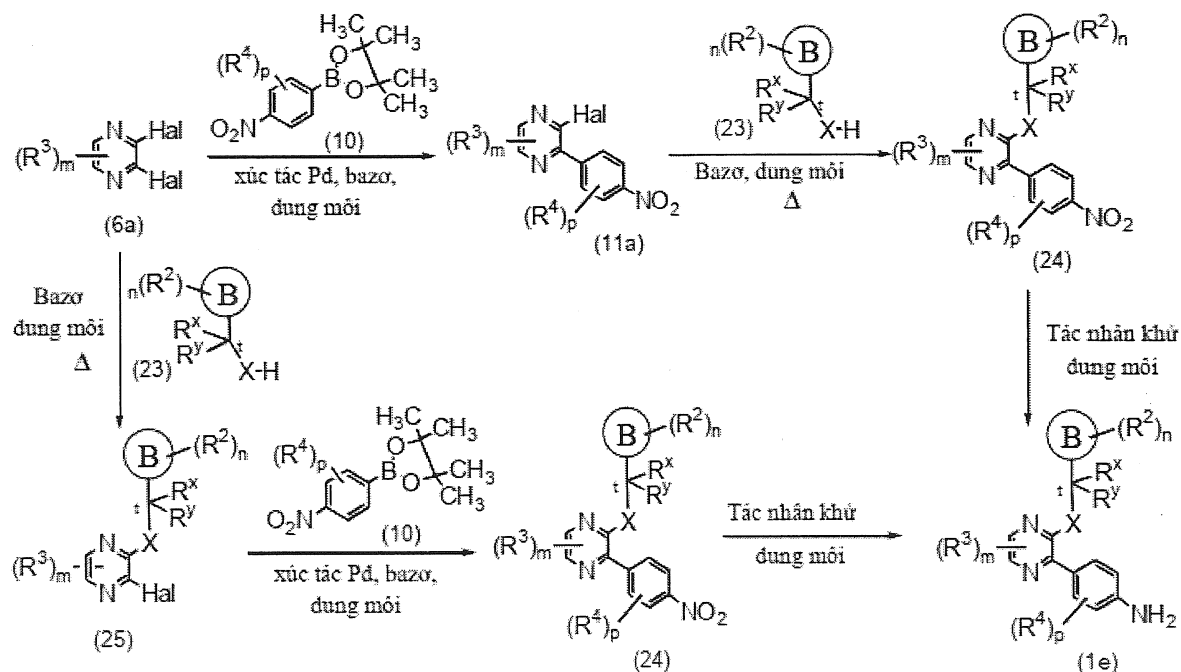
Sơ đồ tổng hợp 7



Phản ứng của hợp chất axetophenon được thể thích hợp có công thức (15) với hợp chất etyl este có công thức (19) có mặt bazơ và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (20). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri hydrua, natri metoxit (25% trong metanol), DIPEA hoặc pyridin. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ metyl *tert*-butyl ete, CHCl_3 , DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng của hợp chất có công thức (20) với hợp chất phenyl hydrazin được thể thích hợp có công thức (21) trong dung môi thích hợp thu được hợp chất phenyl được thể được ghép cặp với pyrazol có công thức (22). Dung môi thích hợp có thể được chọn từ etanol, 2,2,2-trifloetanol, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (22) sử dụng bột sắt có mặt axit axetic trong nước hoặc amoni clorua thu được hợp chất amin tương ứng có công thức (1d). Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp được chọn từ etanol, nước, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1e) (trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^x , R^y , X, “m”, “n”, “p” và “t” được xác định trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 8.

Sơ đồ tổng hợp 8

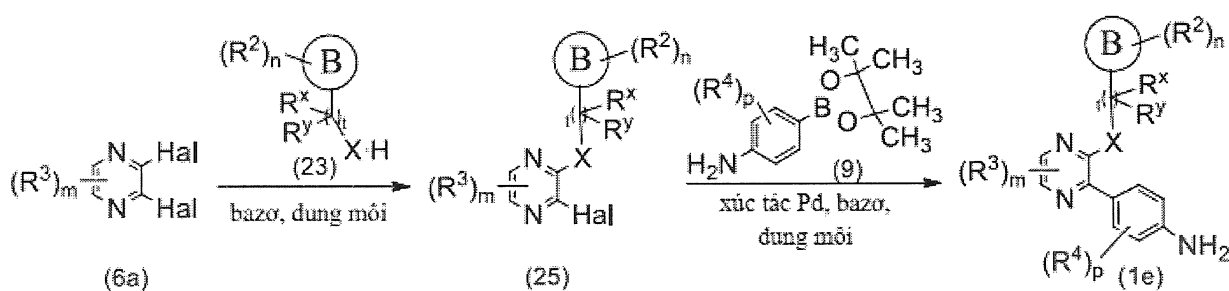


Phản ứng của hợp chất di-halo được thể thích hợp có công thức (6a) (trong đó Hal là halogen) với hợp chất pinacol este của axit 4-nitrophenylboic được thể thích hợp có công thức (10) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (11a). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat. Dung môi này có thể được chọn từ DMSO, DMF, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng thế nhóm halogen của hợp chất có công thức (11a) với hợp chất có công thức (23) sử dụng bazơ thích hợp và trong dung môi thu được hợp chất có công thức (24). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat, kali cacbonat, và xesi cacbonat hoặc xesi florua. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, phản ứng thế của hợp chất dihalopyrazin được thể thích hợp có công thức (6a) với hợp chất có công thức (23) sử dụng bazơ thích hợp và trong dung môi thu được hợp chất có công thức (25) và trong phản ứng với hợp chất pinacol este của axit 4-nitrophenylboic được thể thích hợp có công thức (10) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (24) trong các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả trên đây. Phản ứng khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (24) sử dụng bột sắt có mặt axit axetic trong nước hoặc amoni clorua thu được hợp chất amin tương ứng có công thức (1e). Dung môi này được sử dụng

trong phản ứng này có thể là được chọn từ etanol, nước, DMF, DMSO hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp khác để điều chế hợp chất có công thức (1e) (trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^x , R^y , X, “m”, “n”, “p” và “t” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 9.

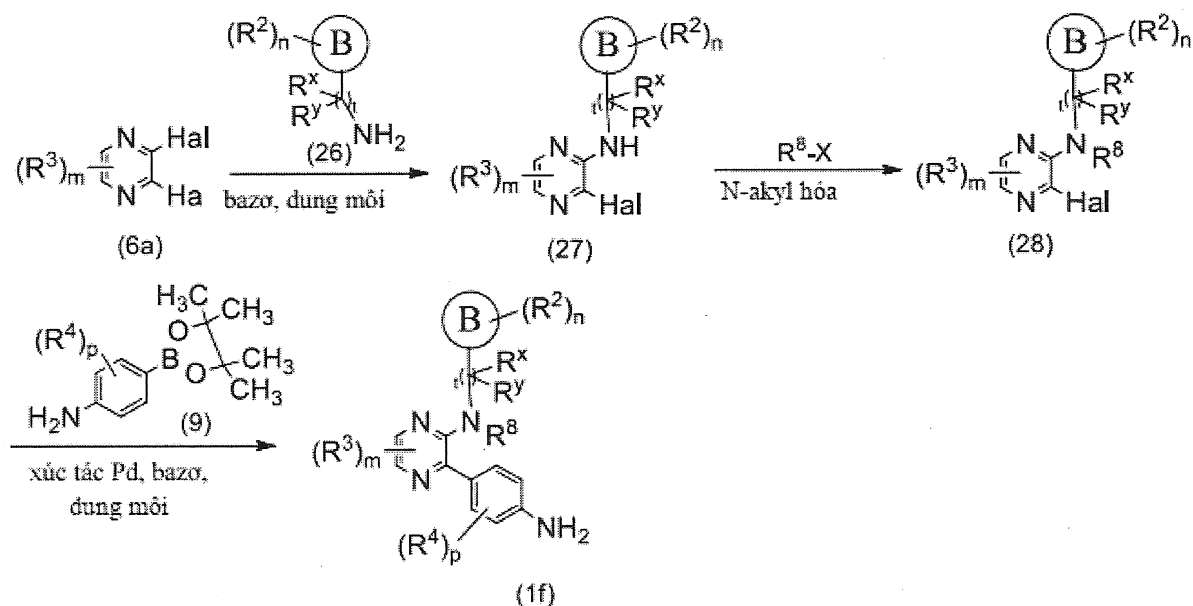
Sơ đồ tổng hợp 9



Phản ứng thế của hợp chất di-halo được thế thích hợp có công thức (6a) (trong đó Hal là halogen) với hợp chất có công thức (23) sử dụng bazơ thích hợp và dung môi thu được hợp chất có công thức (25). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat, kali cacbonat, và xesi cacbonat hoặc xesi florua. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng của hợp chất có công thức (25) với hợp chất pinacol este của axit 4-aminophenylboic được thế thích hợp có công thức (9) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ và dung môi thích hợp thu được hợp chất anilin có công thức (1e). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là Na_2CO_3 , K_2CO_3 hoặc xesi cacbonat. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi được chọn từ 1,4-dioxan, DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1f) (trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^x , R^y , X, “m”, “n”, “p” và “t” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và R^8 là C_{1-8} alkyl) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 10.

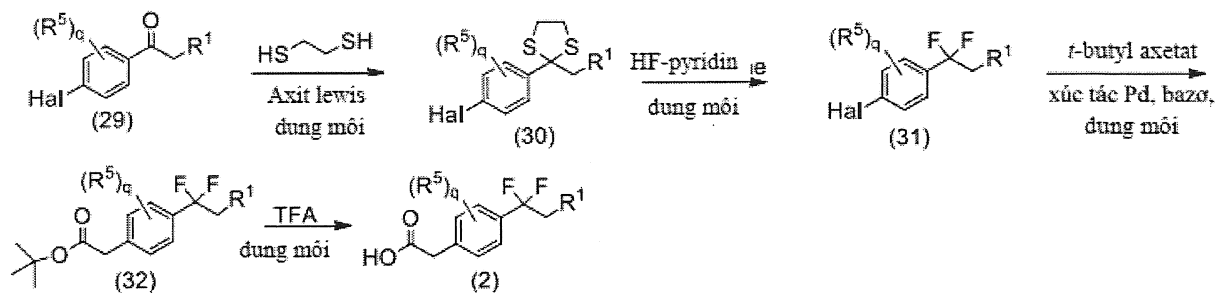
Sơ đồ tổng hợp 10



Phản ứng thế của hợp chất di-halo được thể thích hợp có công thức (6a) (trong đó Hal là halogen) với hợp chất có công thức (26) sử dụng bazơ thích hợp và dung môi thu được hợp chất có công thức (27). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là natri cacbonat, kali cacbonat, và xesi cacbonat hoặc xesi florua. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng N-Alkyl hóa của dẫn xuất amin có công thức (27) với alkyl halogenua thích hợp (R^8-X) có mặt bazơ thích hợp như natri hydrua và dung môi như THF, DMF hoặc 1,4-dioxan thu được hợp chất có công thức (28). Phản ứng ghép cặp giữa hợp chất có công thức (28) với hợp chất pinacol este của axit 4-aminophenylboic được thể thích hợp có công thức (9) sử dụng xúc tác paladi có mặt bazơ và dung môi thích hợp thu được hợp chất anilin có công thức (1f). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là Na_2CO_3 , K_2CO_3 hoặc xesi cacbonat. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi được chọn từ 1,4-dioxan, DMSO, nước, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (2) (trong đó R^1 , R^5 và “q” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 11.

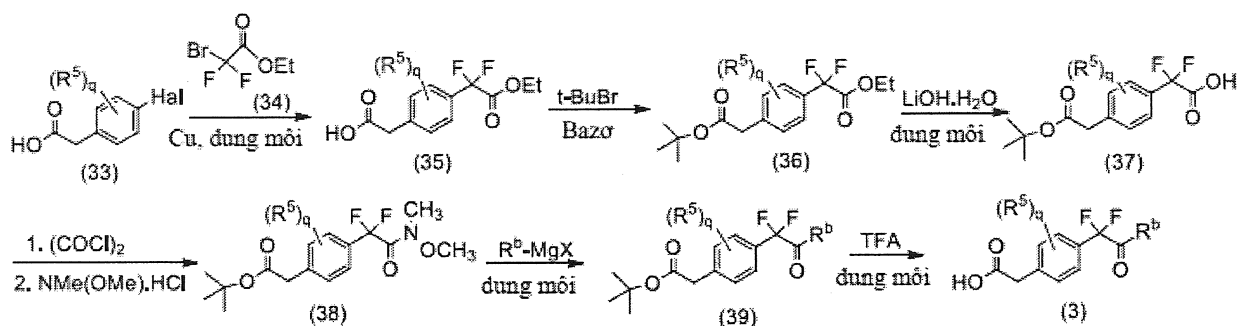
Sơ đồ tổng hợp 11



Phản ứng của hợp chất phenylketon được thể thích hợp có công thức (29) (trong đó Hal là halogen) với etan 1,2-dithiol có mặt axit Lewis thích hợp trong dung môi thích hợp thu được hợp chất thioaxetal có công thức (30). Axit Lewis thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là bo triflorua dietylerat và dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF và THF. Hợp chất có công thức (30) trong phản ứng với phức HF-pyridin có mặt *N*-iodosuccinimit trong dung môi thích hợp thu được hợp chất difluo có công thức (31). Dung môi thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là pyridin. Phản ứng thế nhóm halogen trong hợp chất có công thức (31) với *tert*-butyl axetat có mặt xúc tác paladi và bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp thu được hợp chất este có công thức (32). Bazơ thích hợp có thể là lithi dixyclohexylamin và dung môi thích hợp có thể là toluen. Hợp chất có công thức (32) trong phản ứng khử bảo vệ sử dụng axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (2). Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF và THF.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (3) (trong đó R^b , R^5 và “q” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 12.

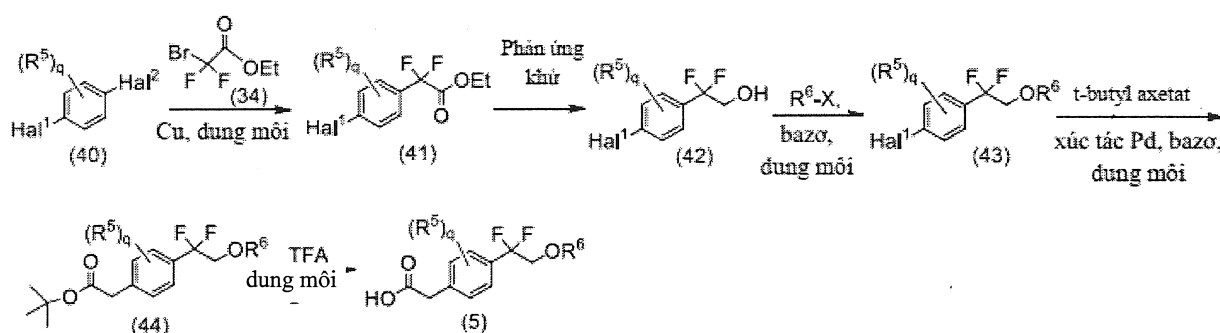
Sơ đồ tổng hợp 12



Ngưng tụ hợp chất axit phenylaxetic được thể thích hợp có công thức (33) (trong đó Hal là halogen) với etyl bromo(diflo)axetat (34) có mặt bột đồng và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất diflo este có công thức (35). Dung môi thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là DMSO hoặc DMF. Phản ứng bảo vệ của axit carboxylic (35) với *tert*-butyl bromua có mặt bạc cacbonat làm bazơ và sử dụng dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (36). Dung môi thích hợp có thể là CH_2Cl_2 , THF hoặc hỗn hợp của nó. Phản ứng thủy phân chọn lọc của etyl este trong hợp chất có công thức (36) sử dụng lithi hydroxit monohydrat trong dung môi thích hợp thu được hợp chất axit có công thức (37). Dung môi thích hợp có thể là THF, CH_3OH , nước hoặc hỗn hợp của nó. Phản ứng của hợp chất (37) với oxalyl clorua thu được axit clorua tương ứng và trong phản ứng với *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua có mặt bazơ và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất Weinreb amit có công thức (38). Dung môi thích hợp được sử dụng có thể là CH_2Cl_2 hoặc THF. Phản ứng Grignard của hợp chất có công thức (38) với alkyl magie halogenua thích hợp có công thức R^bMgX trong dung môi thích hợp như THF thu được hợp chất difloketon có công thức (39). Phản ứng thủy phân este của hợp chất (39) sử dụng axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp thu được axit có công thức (3). Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (5) (trong đó R^5 và “q” như được mô tả trong phần mô tả tổng quát và R^6 là $\text{C}_{1-8}\text{alkyl}$) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 13.

Sơ đồ tổng hợp 13



Phản ứng của hợp chất di-halo được thể thích hợp có công thức (40) (trong đó Hal^1 và Hal^2 là halogen) với etyl bromo(diflo)axetat có công thức (34) có mặt bột đồng và

trong dung môi thích hợp thu được hợp chất diflo este có công thức (41). Dung môi thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là DMSO hoặc DMF. Hợp chất có công thức (41) trong phản ứng khử bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất hydroxyl có công thức (42). Dung môi thích hợp được sử dụng có thể là etanol hoặc metanol và tác nhân khử thích hợp có thể là natri borohydrua. Phản ứng của hợp chất có công thức (42) với hợp chất alkyl hóa có công thức (R^6-X) (trong đó X là halogen) sử dụng bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (43). Bazơ thích hợp có thể là natri hydrua và dung môi này có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng thế nhóm halogen của hợp chất có công thức (43) với *tert*-butyl axetat có mặt xúc tác paladi có mặt bazơ và trong dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (44). Bazơ thích hợp được sử dụng trong phản ứng này có thể là Et_3N , DIPEA, pyridin hoặc DMAP. Phản ứng khử bảo vệ của hợp chất (44) sử dụng axit trifloaxetic thu được axit carboxylic có công thức (5). Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của nó. Dung môi thích hợp có thể được chọn từ CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, DMF và THF hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (Ib-i) (trong đó vòng A, vòng B, L, R^b , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , “n”, “m”, “p” và “q”, như được mô tả trong phần mô tả tổng quát) được mô tả trong sơ đồ tổng hợp 14.

Sơ đồ tổng hợp 14



Phản ứng khử nhóm keton của hợp chất có công thức (4) sử dụng tác nhân khử bất đối thích hợp trong dung môi thích hợp thu được một trong số các đồng phân của hợp chất hydroxyl có công thức (Ib-i) là sản phẩm chính. Tác nhân khử bất đối thích hợp có thể được chọn từ (R hoặc S)-2-metyl-CBS-oxazaborolidin có mặt boran dimetyl sulfua, phản ứng hydro hóa sử dụng BINAP-Ru dihalogenua, H_2 /phức ruteni (diphosphan)₂ (diamin)₂, v.v. Dung môi thích hợp có thể là THF, DCM hoặc DMF.

Đồng phân thu được có thể được tinh chế tiếp theo các kỹ thuật tinh chế khác nhau được biết rõ trong lĩnh vực này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

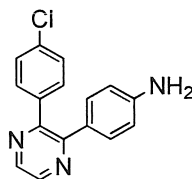
Trừ khi có quy định khác, thao tác bao gồm phân bố hỗn hợp phản ứng giữa pha hữu cơ và pha nước được chỉ ra trong dấu ngoặc, phân tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dung môi. Quá trình tinh chế, trừ khi có quy định khác, bao gồm tinh chế bằng các phương pháp sắc ký trên silica gel, thường sử dụng hỗn hợp ethyl axetat/ete dầu hỏa có độ phân cực thích hợp làm pha động. Việc sử dụng hệ dung môi rửa giải khác được chỉ ra trong dấu ngoặc.

Các từ viết tắt, ký hiệu và thuật ngữ được sử dụng trong các ví dụ và thử nghiệm này có nghĩa như sau: DCM: diclometan; DMSO- d_6 : Hexadeuterodimetyl sulfoxit; DMSO dimetyl sulfoxit; ^1H NMR: Cộng hưởng từ hạt nhân proton; DMF: *N,N*-dimetyl formamit; EDCI.HCl: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua; HOBT: 1-hydroxybenzotriazol; NaOH: Natri Hydroxit; KOH: Kali Hydroxit; LiOH: Lithi Hydroxit; DIPEA: *N,N*-diisopropyletylamin; THF: Tetrahydrofuran; HCl: axit clohydric; Na_2SO_4 : Natri sulfat; NaHCO_3 : Natri bicacbonat; *J*: Hằng số ghép cặp có đơn vị là Hz; h: giờ; mins: phút; RT hoặc rt: Nhiệt độ phòng (22-26°C); o: ortho; m: meta; p: para; APCI-MS: Phổ khối lượng ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển; MHz: Megahec; aq.: trong nước

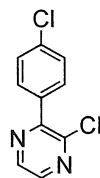
Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

4-[3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-clo-3-(4-clophenyl)pyrazin



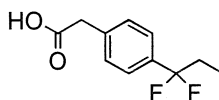
Bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (122mg, 0,16mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,3-diclopyrazin (500mg, 3,35mmol), axit 4-clophenyl boic (472mg, 3,02mmol) và natri cacbonat monohydrat (1,2g, 10,05mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng. Khử khí hỗn hợp phản ứng và sục bằng khí nitơ ba lần trước khi gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng pha loãng bằng etyl axetat (30mL). Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước (30mL) và nước muối (30mL). Loại bỏ dung môi này trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel để thu được 320mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

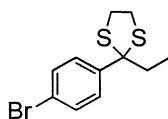
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (310mg, 1,38mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (302mg, 1,38mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (513mg, 4,14mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (50mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 2:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 270mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38-7,47 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 2

axit [4-(1,1-diflopropyl)phenyl]axetic

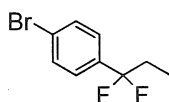


Bước 1: 2-(4-bromphenyl)-2-etyl-1,3-dithiolan



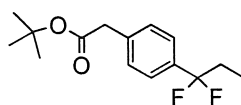
Bổ sung bo triflorua dietyl eterat (0,49mL, 4,71mmol) và etan 1,2-dithiol (1,57mL, 18,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-brompropiofenon (2,01g, 9,43mmol) trong diclometan khan (20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (10mL), rửa bằng dung dịch natri hydroxit 10% (10mL), nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được 2,21g hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,33 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,19-3,32 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 288 (M) $^+$.

Bước 2: 1-brom-4-(1,1-diflopropyl)benzen



Bổ sung hydroflorua trong pyridin (70% khối lượng/khối lượng, 520 μ L, 20,88mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *N*-iodosucinimit (704mg, 3,13mmol) trong diclometan (5,0mL) ở -20°C và khuấy dung dịch này ở cùng nhiệt độ trong 2 phút. Bổ sung dung dịch chứa hợp chất trung gian ở bước 1 (302mg, 1,04mmol) trong diclometan (5,0mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy hỗn hợp thu được ở -20°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng *n*-hexan (5,0mL), lọc qua nhôm oxit bazơ và rửa bằng *n*-hexan (30mL). Cô dịch lọc và pha loãng phần cặn bằng etyl axetat (50mL). Rửa dịch lọc được gộp lại bằng 10% natri thiosulfat (20mL), 2% kali permanganat (20mL), nước (20mL) và nước muối (20mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel để thu được 203mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,02-2,21 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 231 (M-H) $^-$.

Bước 3: *tert*-butyl [4-(1,1-diflopropyl)phenyl]axetat



Bổ sung *n*-butyl lithi (1,6 M, 6,41mL, 10,26mmol) vào dung dịch được khuấy chứa dicyclohexylamin (2,04mL, 10,25mmol) trong toluen khan (20mL) ở 0°C . Sau 5 phút, bổ sung *tert*-butyl axetat (1,15mL, 8,55mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 15

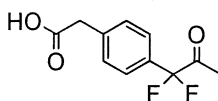
phút ở 0°C. Trong một bình riêng biệt, trộn tri-*tert*-butylphosphoni tetrafloroborat (248mg, 0,85mmol) và bis(dibenzylidenaxeton) paladi (0) (245mg, 0,42mmol) và tạo chân không bình này và nạp đầy lại ba lần bằng khí nitơ. Thu hỗn hợp rắn trong toluen (10mL) và bổ sung hợp chất trung gian ở bước 2 (2,01g, 8,55mmol) sau đó là hỗn hợp thứ nhất vào hỗn dịch thu được. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diethyl ete (50mL), lọc qua đệm xelit và rửa bằng diethyl ete (30mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel để thu được 1,43 g hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,04-2,22 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Bước 4: axit [4-(1,1-diflopropyl)phenyl]axetic

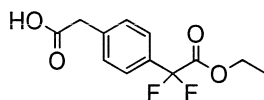
Bổ sung axit trifloaxetic (10mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian ở bước 3 (1,42g, 5,25mmol) trong diclometan (20mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm bay hơi dung môi trong hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 491mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,11-2,28 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 12,42 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 213 (M-H)⁻.

Hợp chất trung gian 3

axit 4-(1,1-diflo-2-oxopropyl)phenyl]axetic



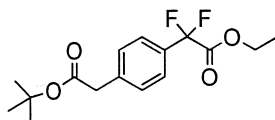
Bước 1: axit [4-(2-etoxy-1,1-diflo-2-oxoetyl)phenyl]axetic



Bổ sung etyl bromodifloaxetat (196mg, 1,52mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa axit 4-iodophenylaxetic (203mg, 0,76mmol) và bột đồng (193mg, 3,05mmol) trong DMSO (8,0mL) trong ống bịt kín. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 60°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, dập tắt bằng dung dịch nước amoni clorua (30mL), và chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên

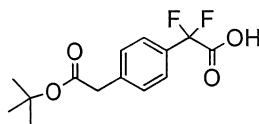
natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel để thu được 171mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 12,45 (s, 1H).

Bước 2: Ethyl 2-(4-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)phenyl)-2,2-difloaxetat



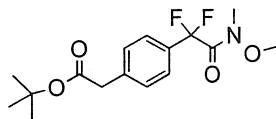
Bổ sung hạt sàng phân tử (4 Å, 3,3 g) và bạc cacbonat (10,6g, 38,33mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 1 (3,3g, 12,77mmol) trong dung dịch của diclometan và THF (2:1, 90mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút, làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng giọt *tert*-butyl bromua (7,3mL, 63,89mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Cho hỗn hợp đạt đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua đệm xelit và rửa bằng diclometan (100mL). Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột tạo ra 1,82 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

Bước 3: axit 2-(4-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethyl)phenyl)-2,2-difloaxetic



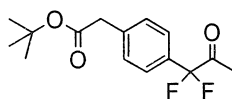
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (366mg, 8,73mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian ở bước 2 (915mg, 2,91mmol) trong dung dịch của THF, metanol và nước (3:2:1, 30mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng 1 N HCl đến độ pH 2-3 và chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo thành 839mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,40 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

Bước 4: *tert*-butyl (4-{1,1-diflo-2-[metoxy(metyl)amino]-2-oxoethyl}phenyl)axetat



Bổ sung oxalyl clorua (2,2mL, 4,36mmol) và lượng xúc tác DMF vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian ở bước 3 (833mg, 2,90mmol) trong diclometan (15mL) ở 0°C. Cho hỗn hợp phản ứng này từ từ đạt đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong môi trường khí trơ thu được phần rắn, mà được pha loãng bằng diclometan (15mL) và làm lạnh đến 0°C. Sau đó, bổ sung *N,O*-dimetyl hydroxylamin hydroclorua (425mg, 4,36mmol) sau đó là trietyl amin (1,6mL, 11,63mmol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (15mL), rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (20mL) và nước muối (20mL). Cô lớp hữu cơ và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 581mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 3,21 (s, 2H), 3,56 (s, 5H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H).

Bước 5: *tert*-butyl [4-(1,1-diflo-2-oxopropyl)phenyl]axetat



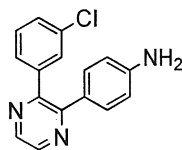
Bổ sung metylmagie bromua (1,15mL, 3,47mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian ở bước 4 (572mg, 1,73mmol) trong THF (15mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua (20mL) và chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 369mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), APCI-MS (*m/z*) 285 (M+H)⁺.

Bước 6: axit 4-(1,1-diflo-2-oxopropyl)phenyl]axetic

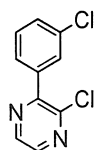
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 5 (501mg, 1,76mmol) với axit trifloaxetic (10mL) trong diclometan (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 2 tạo thành 379mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,36 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 12,22 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 4

4-[3-(3-clophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-clo-3-(3-clophenyl)pyrazin



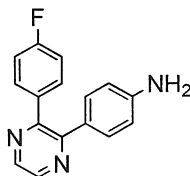
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (500mg, 3,35mmol) với axit 3-clophenylboic (472mg, 3,02mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (1,2g, 10,05mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (122mg, 0,16mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (15mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 350mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,50 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(3-clophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

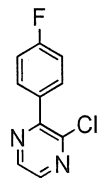
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (250mg, 1,11mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (243mg, 1,11mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (412mg, 3,33mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (36mg, 0,05mmol) trong dung dịch của DMSO (15mL) và nước (5,0mL) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 273mg hợp chất mong muốn. Hợp chất này được sử dụng tiếp mà không cần mô tả đặc điểm.

Hợp chất trung gian 5

4-[3-(4-flophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-clo-3-(4-flophenyl)pyrazin



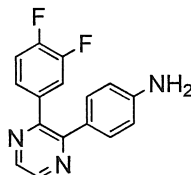
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (3,0g, 20,13mmol) với axit 4-flophenylboic (2,68g, 19,13mmol) bằng cách sử dụng dung dịch natri cacbonat 2M (30mL, 60,40mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (1,16g, 1,00mmol) trong 1,4-dioxan (60mL) ở 90°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 1,74 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,37 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,83 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-[3-(4-flophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

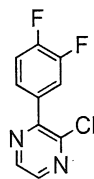
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (503mg, 2,39mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (787mg, 3,59mmol) có mặt bis(dibenzyliden)axeton paladi (0) (276mg, 0,23mmol) bằng cách sử dụng dung dịch natri cacbonat 2M (2,9mL, 5,99mmol) trong dung dịch của 1,4-dioxan và nước (15mL, 2:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 321mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,38 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 6

4-[3-(3,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-clo-3-(3,4-diflophenyl)pyrazin



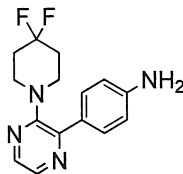
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (500mg, 3,35mmol) với axit 3,4-diflophenylboic (477mg, 3,02mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (1,2g, 10,05mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (122mg, 0,16mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (15mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 347mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,34 (m, 1H), 7,59-7,72 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(3,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

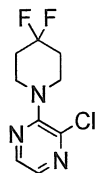
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (250mg, 1,10mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (290mg, 1,10mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (409mg, 3,33mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (40mg, 0,05mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (15mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 256mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,44 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 7

4-[3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-clo-3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrazin



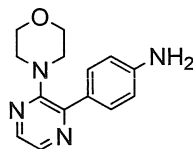
Bổ sung 4,4-diflopiperidin hydroclorua (1,03g, 6,53mmol) và kali cacbonat (2,7g, 19,59mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,3-diclopyrazin (973mg, 6,53mmol) trong DMF (10mL) và khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ ở 60°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước (50mL) và chiết bằng etyl axetat (100mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (30mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột silica gel để thu được 1,12g hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,08-2,21 (m, 4H), 3,58 (q, $J = 6,6$ Hz, 4H), 7,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl]anilin

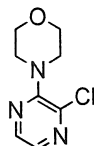
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (500mg, 2,14mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (703mg, 3,21mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (796mg, 6,42mmol) có mặt tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (247mg, 0,21mmol) trong dung dịch của 1,4-dioxan và nước (10mL, 2:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 316mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,90-2,12 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 8

4-[3-(morpholin-4-yl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 4-(3-clopyrazin-2-yl)morpholin



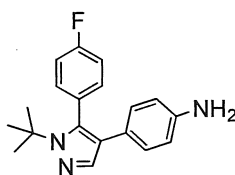
Đun hồi lưu hỗn hợp chứa 2,3-diclopyrazin (1,2g, 8,05mmol) và morpholin (700mg, 8,05mmol) trong etanol (10mL) qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat (30mL) và rửa bằng nước (30mL) sau đó bằng nước muối (40mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 1,57 g hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,46 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 3,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(morpholin-4-yl)pyrazin-2-yl]anilin

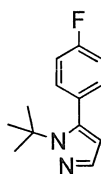
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (500mg, 2,36mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (518mg, 2,36mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (879mg, 7,09mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (86mg, 0,11mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (15mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 150mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,63 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 5,45 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 9

4-[1-*tert*-butyl-5-(4-florophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]anilin



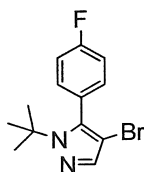
Bước 1: 1-*tert*-butyl-5-(4-florophenyl)-1*H*-pyrazol



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 4-floroaxetophenon (2,01g, 14,47mmol) và N,N' -dimetylformamit dimetyl axetal (2,07g, 17,4mmol) trong DMF (20mL) ở 80°C trong 1,5 giờ. Cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etanol (20mL) và *tert*-butyl hydrazin hydroclorua (5,41g, 43,61mmol) vào phần cần. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 70°C

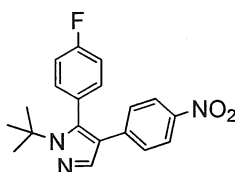
trong 5 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng và rót vào nước (70mL). Lọc chất rắn đã kết tủa, rửa bằng nước (20mL) và làm khô trong chân không thu được 841mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 6,14 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 8,4$, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,47 (s, 1H).

Bước 2: 4-brom-1-*tert*-butyl-5-(4-flophenyl)-1*H*-pyrazol



Bổ sung *N*-bromsuccinimit (720mg, 4,04mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian ở bước 1 (803mg, 3,67mmol) trong DMF khan (8,0mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào nước (50mL), lọc chất rắn đã kết tủa, rửa bằng nước (10mL) và làm khô kỹ để thu được 981mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 7,15 (t, $J = 8,7$, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,49 (s, 1H).

Bước 3: 1-*tert*-butyl-5-(4-flophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 2 (603mg, 2,02mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (505mg, 2,02mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (754mg, 6,08mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (74mg, 0,10mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (3:1, 10mL) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 321mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,4 (s, 9H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,97-8,09 (m, 3H).

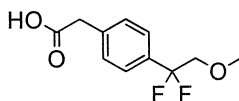
Bước 4: 4-[1-*tert*-butyl-5-(4-flophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]anilin

Bổ sung bột sắt (151mg, 2,70mmol) vào hỗn dịch chứa hợp chất trung gian ở bước 3 (306mg, 0,90mmol) và amoni clorua (482mg, 9,01mmol) trong dung dịch của etanol và nước (1:1, 10mL) ở 70°C và khuấy hỗn hợp thu được ở 100°C trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn

hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, rót vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng ethyl axetat (50 mL x 2). Làm khô kỹ lớp hữu cơ này và cô. Tinh chế phân cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 210mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,35 (s, 9H), 4,89 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 10

axit [4-(1,1-diflo-2-metoxyletyl)phenyl]axetic



Bước 1: Ethyl (4-bromophenyl)(diflo)axetat

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 1-brom-4-iodobenzen (1,0g, 3,55mmol) với ethyl bromodifloaxetat (1,43g, 7,06mmol) sử dụng bột đồng (903mg, 14,2mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 3 thu được 623mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Bước 2: 2-(4-bromophenyl)-2,2-difloetanol

Bổ sung canxi clorua (25mg, 0,22mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 1 (206mg, 0,73mmol) trong etanol (4,0mL) ở -10°C sau đó bằng natri borohydrua (70mg, 1,84mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (10mL) và chiết bằng ethyl axetat (40 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (50mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột silica gel để thu được 176mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,95 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

Bước 3: 1-brom-4-(1,1-diflo-2-metoxyletyl)benzen

Bổ sung natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 37mg, 0,93mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 2 (170mg, 0,71mmol) trong DMF khan (20mL) ở 0°C . Sau 15 phút bổ sung metyl iodua (68 μL , 1,07mmol) vào và khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (30mL) và chiết bằng ethyl axetat (2 x 50mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 141mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,42 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Bước 4: *tert*-butyl [4-(1,1-diflo-2-metoxyletyl)phenyl]axetat

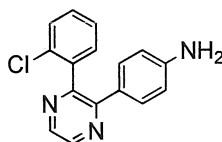
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 3 (506mg, 2,01mmol) với *tert*-butyl axetat (272 μL , 2,01mmol) có mặt *n*-butyl lithi (1,51mL, 2,41mmol), tri-*tert*-butylphosphoni tetrafloroborat (58mg, 0,20mmol), bis(dibenzyliden)axeton paladi (0) (58mg, 0,10mmol) và dixyclohexylamin (782 μL , 2,41mmol) trong toluen (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 3 cho hợp chất trung gian 2 tạo ra 398mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,79 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 283 (M-H) $^-$.

Bước 5: axit [4-(1,1-diflo-2-metoxyletyl)phenyl]axetic

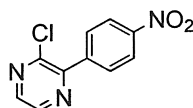
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 4 (386mg, 1,38mmol) với axit trifloaxetic (3,0mL) trong diclometan (6,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 2 tạo thành 161mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,31 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,86 (t, $J = 14,1$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 12,41 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 11

4-[3-(2-clophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

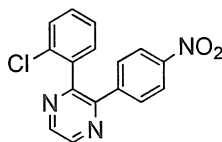


Bước 1: 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (1,44g, 9,62mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (2,01g, 8,05mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (2,99g, 24,19mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (294mg, 0,40mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (20mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 1,12 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Bước 2: 2-(2-clophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



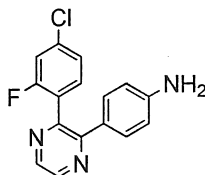
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (305mg, 3,35mmol) với axit 2-clophenylboic (246mg, 1,57mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (417mg, 3,93mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (48mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 149mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,42 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 8,74 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H).

Bước 3: 4-[3-(2-clophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

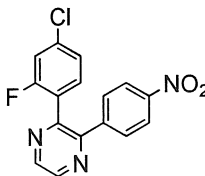
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 2 (140mg, 0,44mmol) sử dụng bột sắt (75mg, 1,34mmol) và amoni clorua (240mg, 4,49mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 1:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 110mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,36 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (br s, 4H), 8,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 12

4-[3-(4-clo-2-flophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

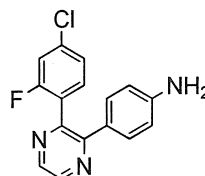


Bước 1: 2-(4-clo-2-flophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (403mg, 1,73mmol) với axit 4-clo-2-flophenylboic (362mg, 2,07mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (550mg, 5,19mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (63,3mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 376mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,73 (s, 2H).

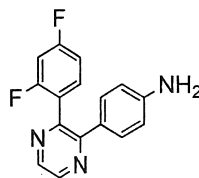
Bước 2: 4-[3-(4-clo-2-flophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



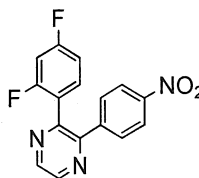
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (367mg, 1,11mmol) sử dụng bột sắt (186mg, 3,33mmol) và amoni clorua (595mg, 11,13mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 240mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 13

4-[3-(2,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

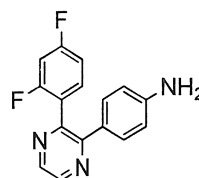


Bước 1: 2-(2,4-diflophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (503mg, 2,16mmol) với axit 2,4-diflophenylboic (409mg, 2,59mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (687mg, 6,48mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (79mg, 0,10mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 365mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,66-6,75 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 8,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,72 (s, 2H).

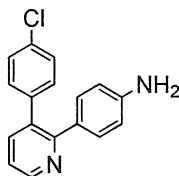
Bước 2: 4-[3-(2,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



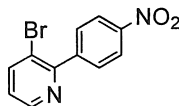
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (351mg, 1,12mmol) sử dụng bột sắt (187mg, 3,36mmol) và amoni clorua (600mg, 11,20mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 203mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,36 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H), 7,58 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 14

4-[3-(4-clophenyl)pyridin-2-yl]anilin

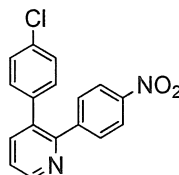


Bước 1: 3-brom-2-(4-nitrophenyl)pyridin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-dibromopyridin (1,0g, 4,22mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (1,26g, 5,06mmol) sử dụng kali cacbonat (1,75g, 12,66mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (172mg, 0,21mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (25mL, 4:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 658mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,28 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H).

Bước 2: 3-(4-clophenyl)-2-(4-nitrophenyl)pyridin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (250mg, 0,89mmol) với axit 4-clophenylboic (209mg, 1,34mmol) sử dụng kali cacbonat (371mg, 2,69mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (73mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 227mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

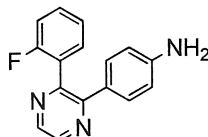
Bước 3: 4-[3-(4-clophenyl)pyridin-2-yl]anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 2 (220mg, 0,70mmol) sử dụng bột sắt (198mg, 3,54mmol) và amoni clorua (379mg, 7,08mmol) trong dung dịch của etanol (15mL) và nước (3,0mL) theo quy trình được mô

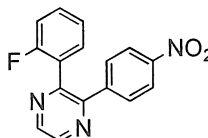
tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 178mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,25 (br s, 2H), 6,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,70 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 15

4-[3-(2-flophenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-(2-flophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



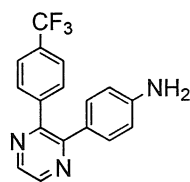
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (306mg, 1,31mmol) với axit 2-flophenylboic (221mg, 1,57mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (419mg, 3,95mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (48mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 348mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H).

Bước 2: 4-[3-(2-flophenyl)pyrazin-2-yl]anilin

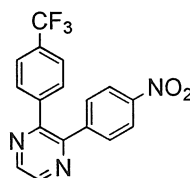
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (312mg, 1,05mmol) sử dụng bột sắt (177mg, 3,16mmol) và amoni clorua (565mg, 10,56mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 211mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,38 (s, 2H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 16

4-{3-[4-(Triflometyl)phenyl]pyrazin-2-yl}anilin



Bước 1: 2-(4-nitrophenyl)-3-[4-(triflometyl)phenyl]pyrazin



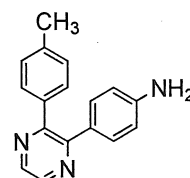
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (308mg, 1,32mmol) với axit 4-triflometyl phenylboic (301mg, 1,58mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (421mg, 3,97mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (48mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 371mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,67 (m, 6H), 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,71 (s, 2H).

Bước 2: 4-{3-[4-(Triflometyl)phenyl]pyrazin-2-yl}anilin

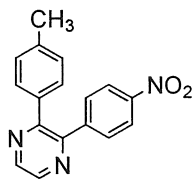
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (346mg, 1,00mmol) sử dụng bột sắt (167mg, 3,00mmol) và amoni clorua (536mg, 10,02mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 241mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 17

4-[3-(4-metylphenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-(4-metylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



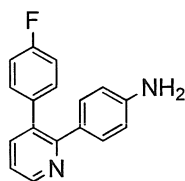
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,28mmol) với axit 4-metyl phenylboic (210mg, 1,54mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (410mg, 3,86mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (47,14mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 248mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (s, 3H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,65 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H).

Bước 2: 4-[3-(4-metylphenyl)pyrazin-2-yl]anilin

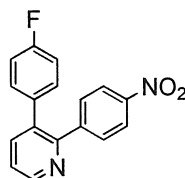
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (240mg, 0,83mmol) sử dụng bột sắt (139mg, 2,49mmol) và amoni clorua (445mg, 8,32mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 176mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 18

4-[3-(4-flophenyl)pyridin-2-yl]anilin



Bước 1: 3-(4-flophenyl)-2-(4-nitrophenyl)pyridin



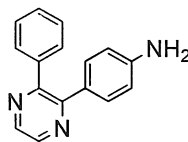
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 3-brom-2-(4-nitrophenyl)pyridin (bước 1 cho hợp chất trung gian 14) (250mg, 0,89mmol) với axit 4-flophenyl boic (188mg, 1,34mmol) sử dụng kali cacbonat (371mg, 2,69mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (73mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 238mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(4-flophenyl)pyridin-2-yl]anilin

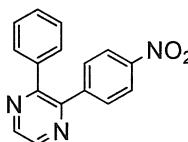
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (230mg, 0,78mmol) sử dụng bột sắt (218mg, 3,91mmol) và amoni clorua (418mg, 7,81mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 164mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,22 (s, 2H), 6,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 19

4-(3-phenylpyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(4-nitrophenyl)-3-phenylpyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (403mg, 1,73mmol) với axit phenylboic (253mg, 2,07mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (550mg, 5,19mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (63mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 356mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz,

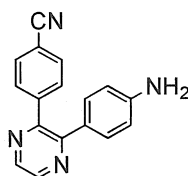
CDCl_3) δ 7,26-7,45 (m, 5H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

Bước 2: 4-(3-phenylpyrazin-2-yl)anilin

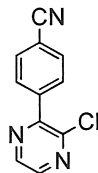
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (341mg, 1,22mmol) sử dụng bột sắt (206mg, 3,68mmol) và amoni clorua (657mg, 12,29mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 219mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,39 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,33-7,42 (m, 5H), 8,52 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 20

4-[3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl]benzonitril

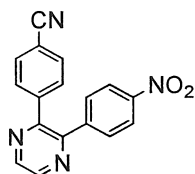


Bước 1: 4-(3-clopyrazin-2-yl)benzonitril



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (1,0g, 6,77mmol) với axit 4-xyanophenylboic (896mg, 6,10mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (2,5g, 20,32mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (245mg, 0,33mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (25mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 810mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Bước 2: 4-[3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl]benzonitril



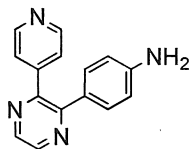
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (503mg, 2,33mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (581mg, 2,33mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (867mg, 6,99mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (85mg, 0,11mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (3:1, 10mL) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 526mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55-7,66 (m, 6H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,73 (s, 2H).

Bước 3: 4-[3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl]benzonitril

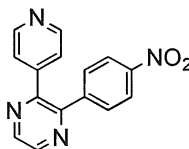
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (503mg, 1,66mmol) sử dụng bột sắt (279mg, 4,99mmol) và amoni clorua (890mg, 16,64mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 313mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 21

4-[3-(pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-(4-nitrophenyl)-3-(pyridin-4-yl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với axit pyridin 4-boic (188mg, 1,52mmol) sử dụng kali cacbonat (528mg, 3,82mmol) và [1,1'-

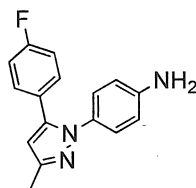
bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (52mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (16mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 208mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,58 (s, 2H), 8,87 (s, 2H).

Bước 2: 4-[3-(pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl]anilin

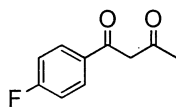
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (200mg, 0,71mmol) sử dụng bột sắt (200mg, 3,69mmol) và amoni clorua (384mg, 7,18mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 132mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,48 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,54-8,65 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 22

4-[5-(4-florophenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl]anilin



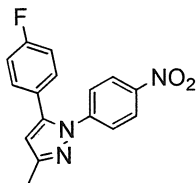
Bước 1: 1-(4-florophenyl)butan-1,3-dion



Bổ sung từng phần nhỏ natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 886mg, 22,15mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-floroxetophenon (1,02g, 7,38mmol) trong THF khan (10mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, bổ sung etyl axetat (3,0mL, 29,5mmol) vào hỗn hợp này và khuấy tiếp ở 40°C trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, dập tắt bằng HCl 1N và chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 813mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

2,19 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 7,12 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 16,16 (br s, 1H).

Bước 2: 5-(4-flophenyl)-3-metyl-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol



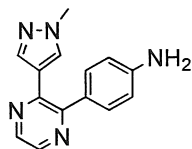
Đun hồi lưu hỗn hợp chứa Hợp chất trung gian ở bước 1 (202mg, 1,12mmol) và 4-nitrophenyl hydrazin (206mg, 1,34mmol) trong etanol (10mL) trong 3 giờ. Chúng cất để loại dung môi và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 231mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,29 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 4H), 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: 4-[5-(4-flophenyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl]anilin

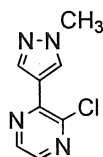
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (221mg, 0,74mmol) sử dụng bột sắt (125mg, 2,23mmol) và amoni clorua (408mg, 7,43mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 151mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,20 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 268 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 23

4-[3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-clo-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (200mg, 1,34mmol) với pinacol este của axit 1-metylpyrazol-4-boic (335mg, 1,61mmol) sử dụng

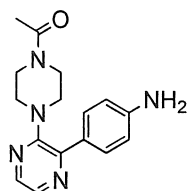
kali cacbonat (557mg, 4,02mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (55mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (16mL, 3:1) ở 90°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 156mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,92 (s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Bước 2: 4-[3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl]anilin

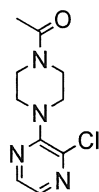
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (150mg, 0,77mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (203mg, 0,92mmol) bằng cách sử dụng dung dịch natri cacbonat 2M (1,2mL, 2,31mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (89mg, 0,07mmol) trong 1,4 dioxan (2,3mL) ở 90°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 86mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,78 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 24

1-{4-[3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl}etanon

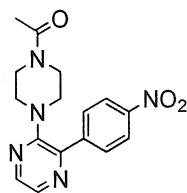


Bước 1: 1-[4-(3-clopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]etanon



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (300mg, 2,01mmol) với 1-axetylpipezazin (258mg, 2,01mmol) sử dụng kali cacbonat (278mg, 2,01mmol) trong axetonitril (20mL) ở 100°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 247mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,15 (s, 3H), 3,44 (br s, 4H), 3,64 (br s, 2H), 3,77 (br s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Bước 2: 1-{4-[3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl}etanon



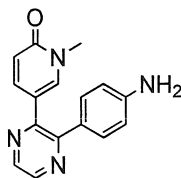
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (200mg, 0,83mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (248mg, 0,99mmol) sử dụng kali cacbonat (344mg, 2,49mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (34mg, 0,04mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 127mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 4H), 3,48 (br s, 2H), 3,61 (br s, 2H), 8,15 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H), 8,30 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H).

Bước 3: 1-{4-[3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl]piperazin-1-yl}etanon

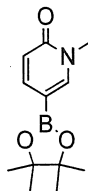
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (100mg, 0,30mmol) sử dụng bột sắt (85mg, 1,52mmol) và amoni clorua (163mg, 3,05mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 87mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,98 (s, 3H), 3,06 (br s, 4H), 3,47 (br s, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 25

5-[3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl]-1-metylpyridin-2(1H)-on

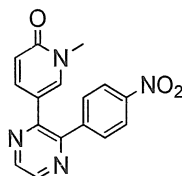


Bước 1: 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on



Bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (204mg, 0,24mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa 5-brom-1-metylpyridin-2(1*H*)-on (470mg, 2,49mmol), kali axetat (736mg, 7,49mmol) và bis(pinacolato)dibó (952mg, 3,74mmol) trong polyetylen glycol-400 được khử khí (15mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn dịch thu được trong 3 giờ ở 80°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat (100mL) và rửa bằng nước (100mL) sau đó bằng nước muối (100mL). Cô lớp hữu cơ và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột nhanh tạo thành 160mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (s, 12H), 3,54 (s, 3H), 6,53 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 1-metyl-5-[3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl]pyridin-2(1*H*)-on



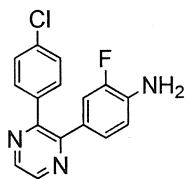
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (90mg, 0,38mmol) với hợp chất trung gian ở bước 1 (100mg, 0,42mmol) sử dụng kali cacbonat (176mg, 1,27mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (35mg, 0,04mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 63mg hợp chất mong muốn. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,59 (s, 3H), 6,40 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,61 (s, 2H).

Bước 3: 5-[3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl]-1-metylpyridin-2(1*H*)-on

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (160mg, 0,51mmol) sử dụng bột sắt (145mg, 2,59mmol) và amoni clorua (278mg, 5,19mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 93mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,44-3,58 (m, 3H), 6,38-6,42 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 8,45-8,56 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 26

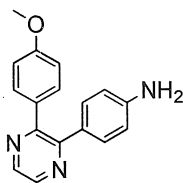
4-[3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl]-2-floroanilin



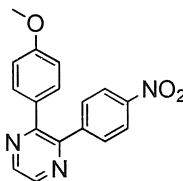
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-clophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 1) (300mg, 1,33mmol) với pinacol este của axit 4-amino-3-flophenylboic (380mg, 1,63mmol) sử dụng kali cacbonat (552mg, 3,99mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (109mg, 0,13mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (20mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 196mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,85-3,89 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,56 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 27

4-[3-(4-metoxyphenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-(4-metoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



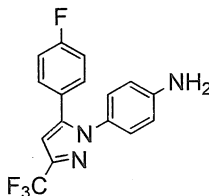
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,28mmol) với axit 4-metoxyphenylboic (235mg, 1,54mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (410mg, 3,86mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (47mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 298mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,82 (s, 3H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,64 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H).

Bước 2: 4-[3-(4-metoxyphenyl)pyrazin-2-yl]anilin

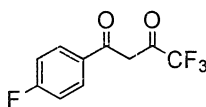
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (277mg, 0,90mmol) sử dụng bột sắt (151mg, 2,70mmol) và amoni clorua (482mg, 9,13mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 199mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,76 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,49 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 28

4-[5-(4-flophenyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]anilin

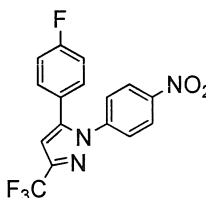


Bước 1: 4,4,4-triflo-1-(4-flophenyl)butan-1,3-dion



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 4-floroaxetophenon (2,1g, 15,23mmol) với etyl trifloaxetat (2,0mL, 16,79mmol) bằng cách sử dụng natri metoxit (25% trong CH₃OH, 1,14mL, 18,2mmol) trong metyl *t*-butyl ete (4,5mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 22 tạo thành 2,10 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,53 (s, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H).

Bước 2: 5-(4-flophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (1,02g, 4,35mmol) với 4-nitrophenylhydrazin (667mg, 4,35mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 22 tạo ra 613mg

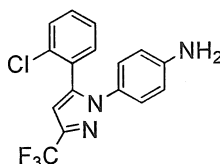
hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,77 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Bước 3: 4-[5-(4-flophenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]anilin

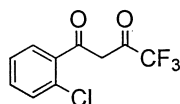
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (511mg, 1,59mmol) sử dụng bột sắt (266mg, 4,77mmol) và amoni clorua (850mg, 15,90mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 314mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,48 (s, 2H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 29

4-[5-(2-clophenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]anilin

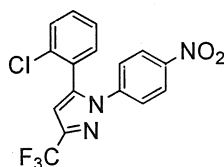


Bước 1: 1-(2-clophenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-dion



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-cloaxetophenon (1,10g, 7,11mmol) với etyl trifloaxetat (929 μL , 7,82mmol) bằng cách sử dụng natri metoxit (25% trong CH_3OH , 1,84mL, 8,53mmol) trong metyl *tert*-butyl ete (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 22 tạo thành 1,05 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,57 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

Bước 2: 5-(2-clophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (1,12g, 4,86mmol) với 4-nitrophenylhydrazin (745mg, 4,86mmol) trong 2,2,2-trifloetanol

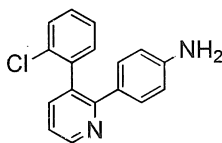
(10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 22 tạo ra 813mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,35-7,47 (m, 4H), 8,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H).

Bước 3: 4-[5-(2-clophenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl]anilin

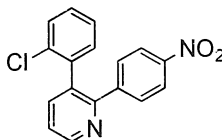
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 2 (709mg, 1,93mmol) sử dụng bột sắt (323mg, 5,79mmol) và amoni clorua (1,33g, 19,32mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 412mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,38 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H); APCI-MS (m/z) 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Hợp chất trung gian 30

4-[3-(2-clophenyl)pyridin-2-yl]anilin



Bước 1: 3-(2-clophenyl)-2-(4-nitrophenyl)pyridin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 3-brom-2-(4-nitrophenyl)pyridin (bước 1 cho hợp chất trung gian 14) (250mg, 0,89mmol) với axit 2-clophenylboic (209mg, 1,34mmol) sử dụng kali cacbonat (371mg, 2,69mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (73mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 193mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40-7,62 (m, 7H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,79 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H).

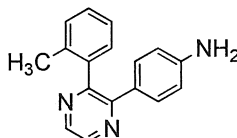
Bước 2: 4-[3-(2-clophenyl)pyridin-2-yl]anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (184mg, 0,59mmol) sử dụng bột sắt (165mg, 2,96mmol) và amoni clorua (316mg,

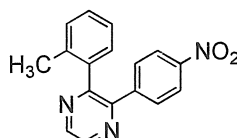
5,92mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 127mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 31

4-[3-(2-metylphenyl)pyrazin-2-yl]anilin



Bước 1: 2-(2-metylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



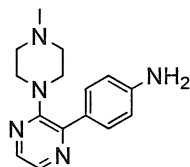
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (309mg, 1,28mmol) với axit *o*-tolylboic (210mg, 1,54mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat monohydrat (410mg, 3,86mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (47mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) ở 100°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 258mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 7,20-7,33 (s, 4H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,71 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-[3-(2-metylphenyl)pyrazin-2-yl]anilin

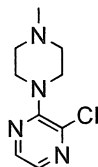
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (223mg, 0,76mmol) sử dụng bột sắt (128mg, 2,29mmol) và amoni clorua (410mg, 7,65mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 1:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 153mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,89 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 32

4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl]anilin

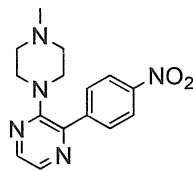


Bước 1: 2-clo-3-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (1,0g, 6,71mmol) với *N*-metylpiperazin (988mg, 9,86mmol) trong axetonitril (25mL) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 658mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 4H), 3,52 (s, 4H), 7,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H).

Bước 2: 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (300mg, 1,41mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (422mg, 1,69mmol) sử dụng kali cacbonat (585mg, 4,23mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (58mg, 0,07mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 208mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (s, 3H), 2,53 (s, 4H), 3,30 (s, 4H), 8,12-8,21 (m, 4H), 8,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

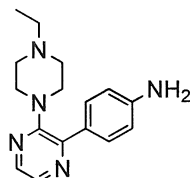
Bước 3: 4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl]anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 2 (200mg, 0,66mmol) sử dụng bột sắt (186mg, 3,34mmol) và amoni clorua (358mg, 6,68mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 129mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,41 (s, 4H), 2,60 (s, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (br s, 2H), 6,73 (d, $J = 8,7$

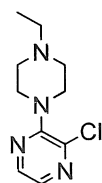
Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 270 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 33

4-[3-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl]anilin

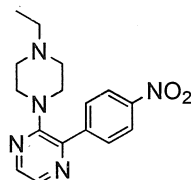


Bước 1: 2-clo-3-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (1,0g, 6,71mmol) với *N*-ethylpiperazin (1,13g, 9,86mmol) trong axetonitril (25mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 958mg hợp chất mong muốn; ESI-MS (m/z) 227 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



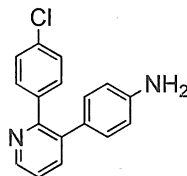
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (300mg, 1,32mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (396mg, 1,59mmol) sử dụng kali cacbonat (549mg, 3,97mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (54mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 196mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), 2,49-2,56 (m, 6H), 3,31 (s, 4H), 8,10-8,22 (m, 4H), 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 314 ($M+H$)⁺.

Bước 3: 4-[3-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl]anilin

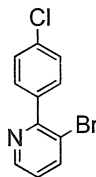
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 2 (190mg, 0,60mmol) sử dụng bột sắt (169mg, 3,03mmol) và amoni clorua (324mg, 6,06mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 108mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,48-2,57 (m, 6H), 3,30 (s, 4H), 3,83 (br s, 2H), 6,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 34

4-(2-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)anilin



Bước 1: 3-brom-2-(4-clophenyl)pyridin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-dibromopyridin (803mg, 3,39mmol) với axit 4-clophenylboic (530mg, 3,39mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (1,06g, 10,16mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (124mg, 0,17mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 1:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 378mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12-7,19 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 268 (M) $^+$, 270 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

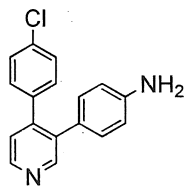
Bước 2: 4-(2-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (203mg, 0,76mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (264mg, 0,91mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (238mg, 2,27mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (28mg, 0,04mmol) trong dung dịch của

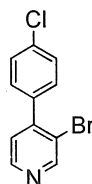
DMSO và nước (10mL, 4:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 137mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,20 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,32 (s, 4H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 281 ($M+H$) $^+$,

Hợp chất trung gian 35

4-(4-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)anilin



Bước 1: 3-brom-4-(4-clophenyl)pyridin



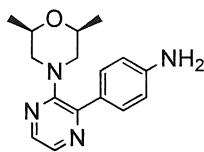
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 3,4-dibromopyridin (1,02g, 4,30mmol) với axit 4-clophenylboic (673mg, 4,30mmol) sử dụng xesi cacbonat (2,10g, 6,45mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (157mg, 0,22mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (20mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 513mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 268 (M) $^+$, 270 ($M+2H$) $^+$.

Bước 2: 4-(4-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)anilin

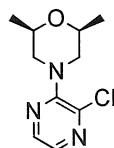
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (251mg, 0,93mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (326mg, 1,12mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (294mg, 2,80mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (34mg, 0,05mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 123mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,20 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33-7,41 (m, 3H), 8,51 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 36

4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimethylmorpholino)pyrazin-2-yl)anilin

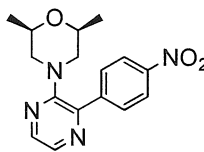


Bước 1: (2*S*,6*R*)-4-(3-clopyrazin-2-yl)-2,6-dimethylmorpholin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (200mg, 1,34mmol) với (2*R*,6*S*)-2,6-dimethylmorpholin (186mg, 1,61mmol) có mặt kali cacbonat (278mg, 2,01mmol) trong axetonitril (15mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 252mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H), 2,64 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 12,3$ Hz, 4H), 7,88 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (2*S*,6*R*)-2,6-dimetyl-4-(3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl)morpholin



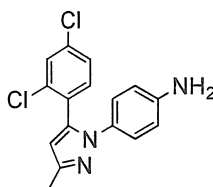
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (252mg, 1,11mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (330mg, 1,33mmol) sử dụng kali cacbonat (459mg, 3,32mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (45mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 228mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H), 2,55 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,41 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 8,10-8,22 (m, 4H), 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Bước 3: 4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimethylmorpholino)pyrazin-2-yl)anilin

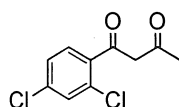
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (215mg, 0,68mmol) sử dụng bột sắt (190mg, 3,42mmol) và amoni clorua (366mg, 6,84mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 137mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 2,45 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,48 (d, $J = 12,3$ Hz, 4H), 3,68 (br s, 2H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 37

4-(5-(2,4-diclophenyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)anilin

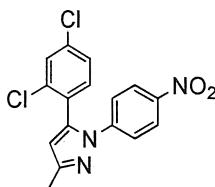


Bước 1: 1-(2,4-diclophenyl)butan-1,3-dion



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,4-dicloaxetophenon (1,03g, 5,44mmol) với etyl axetat (2,1mL, 21,7mmol) có mặt natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 653mg, 16,3mmol) trong THF khan (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 22 tạo ra 561mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,19 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 7,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Bước 2: 5-(2,4-diclophenyl)-3-metyl-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (503mg, 2,17mmol) với 4-nitrophenyl hydrazin (334mg, 2,17mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (5,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 22

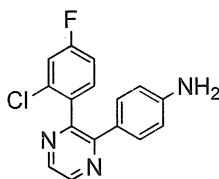
tạo ra 498mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,32 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 248 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Bước 3: 4-(5-(2,4-diclophenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)anilin

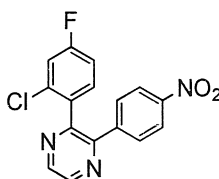
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (496mg, 1,42mmol) sử dụng bột sắt (238mg, 4,27mmol) và amoni clorua (761mg, 714,2mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 210mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,25 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 38

4-(3-(2-clo-4-flophenyl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(2-clo-4-flophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



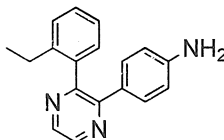
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (1,0g, 4,24mmol) với axit 2-clo-4-flophenylboic (888mg, 5,09mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (1,35g, 12,73mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (151mg, 0,21mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (20mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 1,14 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,86 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-(3-(2-clo-4-flophenyl)pyrazin-2-yl)anilin

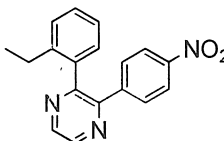
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (1,1g, 3,34mmol) sử dụng bột sắt (559mg, 10,0mmol) và amoni clorua (1,8g, 33,36mmol) trong dung dịch của etanol và nước (50mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 732mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,40 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 39

4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(2-clo-4-flophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (1,0g, 4,24mmol) với axit 2-etylphenylboic (764mg, 5,09mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (1,35g, 12,73mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (151mg, 0,21mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (30mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 1,23 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,33 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,83 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

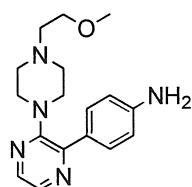
Bước 2: 4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (1,2g, 3,93mmol) sử dụng bột sắt (658mg, 11,8mmol) và amoni clorua (2,1g, 39,3mmol) trong dung dịch của etanol và nước (60mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 790mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz,

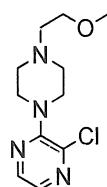
DMSO- d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,26 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17-7,34 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 276 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 40

4-(3-(4-(2-metoxyletyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-clo-3-(4-(2-metoxyletyl)piperazin-1-yl)pyrazin



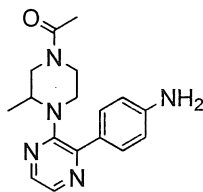
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (300mg, 2,01mmol) với 1-(2-metoxyletyl)piperazin hydroclorua (364mg, 2,01mmol) có mặt kali cacbonat (556mg, 4,03mmol) trong axetonitril (20mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 108mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,68-2,73 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 6H), 7,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 257 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 4-(3-(4-(2-metoxyletyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)anilin

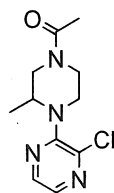
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (100mg, 0,39mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (102mg, 0,46mmol) sử dụng kali cacbonat (161mg, 1,17mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (16mg, 0,02mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 98mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,19-2,23 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 6H), 3,32-3,36 (m, 7H), 3,60 (br s, 2H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 41

1-(4-(3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)etanon

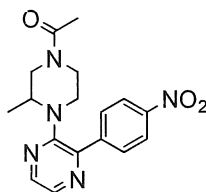


Bước 1: 1-(4-(3-clopyrazin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)etanon



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (100mg, 0,67mmol) với 1-(3-methylpiperazin-1-yl)etanon (119mg, 0,84mmol) có mặt xesi cacbonat (437mg, 1,34mmol) trong axetonitril (5,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 46mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 255 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 1-(3-metyl-4-(3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)etanon



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (200mg, 0,78mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (235mg, 0,94mmol) sử dụng kali cacbonat (326mg, 2,36mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (32mg, 0,04mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 219mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 342 ($M+H$)⁺.

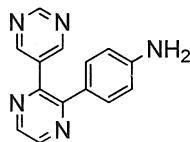
Bước 3: 1-(4-(3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)etanon

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (200mg, 0,59mmol) sử dụng bột sắt (164mg, 2,93mmol) và amoni clorua (313mg, 5,86mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 147mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300

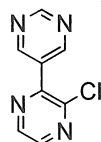
MHz, CDCl_3) δ 0,96, 1,02 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, đồng phân quay), 2,04, 2,10 (s, 3H, đồng phân quay), 2,92-2,96 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,82-4,09 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Hợp chất trung gian 42

4-(3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-2-yl)anilin

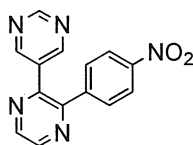


Bước 1: 5-(3-clopyrazin-2-yl)pyrimidin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (500mg, 3,36mmol) với axit pyrimidin-5-boic (499mg, 4,03mmol) có mặt kali cacbonat (1,39g, 10,1mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (137mg, 0,17mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (20mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 147mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 193 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 2: 5-(3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl)pyrimidin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (140mg, 0,73mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (217mg, 0,87mmol) sử dụng kali cacbonat (301mg, 2,18mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (30mg, 0,04mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 156mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

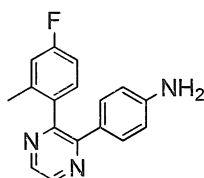
7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,77 (s, 2H), 8,83 (s, 2H), 9,22 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 280 ($M+H$)⁺.

Bước 3: 4-(3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-2-yl)anilin

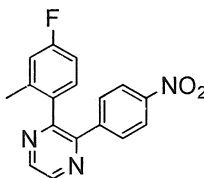
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (150mg, 0,54mmol) sử dụng bột sắt (150mg, 2,69mmol) và amoni clorua (287mg, 5,37mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 97mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,23 (br s, 2H), 6,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,60 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 8,85 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 250 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 43

4-(3-(4-flo-2-metylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



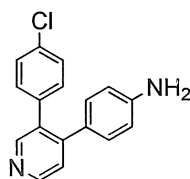
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với axit 4-flo-2-metylphenylboic (294mg, 1,90mmol) sử dụng kali cacbonat (528mg, 13,8mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II). diclometan (52mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 223mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,98 (s, 3H), 7,01 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H).

Bước 2: 4-(3-(4-flo-2-metylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin

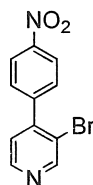
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (215mg, 0,69mmol) sử dụng bột sắt (194mg, 3,47mmol) và amoni clorua (372mg, 6,95mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 163mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,90 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 8,53 (s 1H), 8,63 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 44

4-(3-(4-clophenyl)pyridin-4-yl)anilin

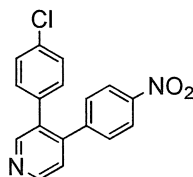


Bước 1: 3-brom-4-(4-nitrophenyl)pyridin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 3,4-dibromopyridin (1,01g, 4,26mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (1,06g, 4,26mmol) sử dụng xesi cacbonat (2,07g, 6,39mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (155mg, 0,21mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (20mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 455mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,64 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H) ; ESI-MS (m/z) 281 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 3-(4-clophenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyridin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (451mg, 1,62mmol) với axit 4-clophenylboic (253mg, 1,62mmol) bằng cách sử dụng

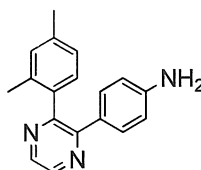
natri cacbonat (514mg, 4,85mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (59mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 279mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 311 ($M+H$)⁺.

Bước 3: 4-(3-(4-clophenyl)pyridin-4-yl)anilin

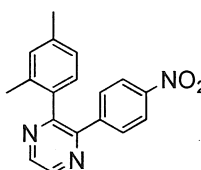
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (221mg, 0,71mmol) sử dụng bột sắt (119mg, 2,13mmol) và amoni clorua (380mg, 7,11mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 113mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,28 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,38 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 281 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 45

4-(3-(2,4-dimetylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(2,4-dimetylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



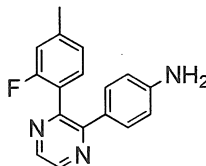
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với axit 2,4-dimetylphenylboic (286mg, 1,91mmol) sử dụng kali cacbonat (528mg, 3,81mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (52mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 298mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,99-7,07 (s, 3H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,68 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 306 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 4-(3-(2,4-dimethylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin

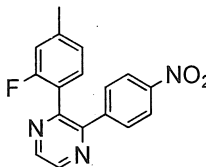
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (290mg, 0,95mmol) sử dụng bột sắt (265mg, 4,75mmol) và amoni clorua (508mg, 9,5mmol) trong dung dịch của etanol và nước (24mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 243mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,75 (br s, 2H), 6,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 46

4-(3-(2-flo-4-metylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(2-flo-4-metylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với axit 2-flo-4-metylphenylboic (294mg, 1,90mmol) sử dụng kali cacbonat (528mg, 13,8mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (52mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 298mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,33 (s, 3H), 6,95 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,83 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

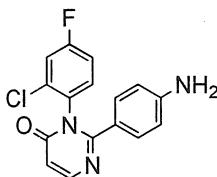
Bước 2: 4-(3-(2-flo-4-metylphenyl)pyrazin-2-yl)anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (290mg, 0,94mmol) sử dụng bột sắt (262mg, 4,69mmol) và amoni clorua (501mg,

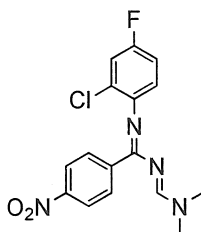
9,38mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 163mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,34 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 47

2-(4-aminophenyl)-3-(2-clo-4-flophenyl)pyrimidin-4(3H)-on

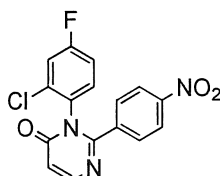


Bước 1: (N)-N'-2-(clo-4-flophenyl)-N-((dimethylamino)metylen)-4-nitrobenzimidamit



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 4-nitrobenzonitril (250mg, 1,69mmol), 2-clo-4-floroanilin (243 μL , 2,02mmol) và nhôm clorua (247mg, 1,86mmol) trong THF (10mL) ở 100°C qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước và cô axit clohydric trước khi chiết sản phẩm này bằng etyl axetat (2 x 50mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong THF (10mL) và bổ sung DMF-DMA (338 μL , 2,53mmol) vào ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này qua đêm trước khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và cô tạo ra 537mg hợp chất mong muốn thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2: 3-(2-clo-4-flophenyl)-2-(4-nitrophenyl)pyrimidin-4(3H)-on



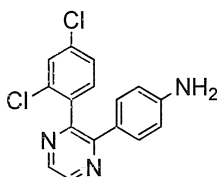
Bổ sung (trimetylsilyl)keten (527mg, 4,62mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 1 (537mg, 1,54mmol) trong etyl axetat (10mL) và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp này qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột nhanh tạo thành 236mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,75-7,82 (m, 1H), 8,13-8,20 (m, 3H); APCI-MS (m/z) 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: 2-(4-aminophenyl)-3-(2-clo-4-flophenyl)pyrimidin-4(3H)-on

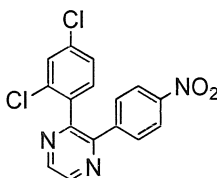
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 2 (151mg, 0,44mmol) sử dụng bột sắt (73mg, 1,30mmol) và amoni clorua (234mg, 4,37mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 102mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,59 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 48

4-(3-(2,4-diclophenyl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(2,4-diclophenyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với axit 2,4-diclophenylboic (364mg, 1,91mmol) sử dụng kali cacbonat (528mg, 3,81mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (52mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho

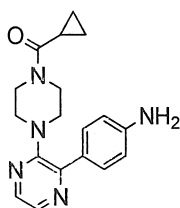
hợp chất trung gian 1 tạo ra 223mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,55-7,68 (m, 5H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,88 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-(3-(2,4-diclophenyl)pyrazin-2-yl)anilin

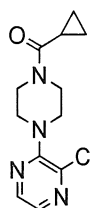
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (220mg, 0,64mmol) sử dụng bột sắt (177mg, 3,18mmol) và amoni clorua (339mg, 6,36mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 162mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5,41 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 49

(4-(3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)(xyclopropyl)metanon



Bước 1: (4-(3-clopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)(xyclopropyl)metanon



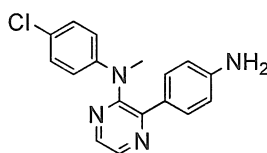
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (100mg, 0,67mmol) với muối xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon trifloaxetat (180mg, 0,67mmol) sử dụng kali cacbonat (93mg, 0,67mmol) trong axetonitril (15mL) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 49mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,78-0,82 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 1H), 3,46-3,550 (m, 4H), 3,80-3,84 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Bước 2: (4-(3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)(xyclopropyl)metanon

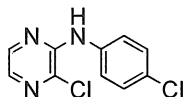
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (250mg, 0,93mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (246mg, 1,13mmol) sử dụng kali cacbonat (389mg, 2,81mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (77mg, 0,09mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (16mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 198mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,68-0,72 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 4H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 324 (M+H) $^+$.

Hợp chất trung gian 50

3-(4-aminophenyl)-*N*-(4-clophenyl)-*N*-metylpirazin-2-amin

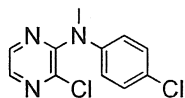


Bước 1: 3-clo-*N*-(4-clophenyl)pyrazin-2-amin



Bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (1M, 5,0mL, 5,06mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-cloanilin (645mg, 5,06mmol) trong THF (5,0mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Bổ sung từ từ dung dịch chứa 2,3-diclopyrazin (503mg, 3,38mmol) trong THF (5,0mL) vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua (10mL) pha loãng bằng nước (10mL). Chiết hỗn hợp chứa nước bằng etyl axetat (2 x 20mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (25mL) và làm khô trên natri sulfat khan. Loại bỏ dung môi này trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 63mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 240 (M+H) $^+$, 242 (M+2H) $^+$.

Bước 2: 3-clo-*N*-(4-clophenyl)-*N*-metylpirazin-2-amin



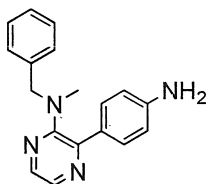
Bổ sung natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 213mg, 5,32mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 1 (1,06g, 4,43mmol) trong DMF (5,0mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 10-15 phút ở nhiệt độ phòng. Bổ sung methyl iodua (333μL, 5,32mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua (20mL) pha loãng bằng nước (10mL). Chiết hỗn hợp chứa nước bằng ethyl axetat (2 x 30mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (30mL) và làm khô trên natri sulfat khan. Loại bỏ dung môi này trong điều kiện áp suất giảm tạo ra 723mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,38 (s, 3H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 254 (M) $^+$.

Bước 3: 3-(4-aminophenyl)-*N*-(4-chlorophenyl)-*N*-methylpyrazin-2-amin

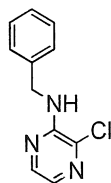
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 2 (203mg, 0,78mmol) với axit 4-aminophenylboic (280mg, 0,96mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (254mg, 2,39mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (59mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 143mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,22 (s, 3H), 5,40 (br s, 2H), 6,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 51

3-(4-aminophenyl)-*N*-benzyl-*N*-methylpyrazin-2-amin

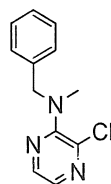


Bước 1: *N*-benzyl-3-clopyrazin-2-amin



Bổ sung triethylamin (1,4mL, 10,07mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,3-diclopyrazin (1,0g, 6,71mmol) và benzyl amin (880 μ L, 8,05mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và gia nhiệt hỗn hợp này qua đêm ở 100°C. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng pha loãng bằng etyl axetat (50mL). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng HCl 1N (50mL) sau đó bằng nước muối (30mL). Cô lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 613mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,57 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,96 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: *N*-benzyl-3-clo-*N*-metylpyrazin-2-amin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (599mg, 2,72mmol) với metyl iodua (205 μ L, 3,27mmol) có mặt natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 130mg, 3,27mmol) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 50 tạo ra 573mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,92 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

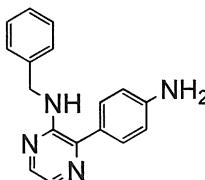
Bước 3: 3-(4-aminophenyl)-*N*-benzyl-*N*-metylpyrazin-2-amin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 2 (333mg, 1,42mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (498mg, 1,71mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (452mg, 4,27mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (52mg, 0,07mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 270mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,59 (s,

3H), 4,38 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 52

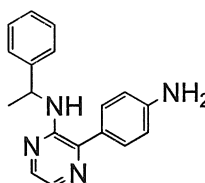
3-(4-aminophenyl)-*N*-benzylpyrazin-2-amin



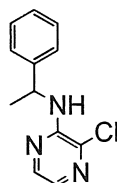
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của *N*-benzyl-3-clopyrazin-2-amin (bước 1 cho hợp chất trung gian 51) (203mg, 0,92mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (323mg, 1,10mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (294mg, 2,77mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (66mg, 0,09mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (8,0mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 152mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,74-6,78 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 53

3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: 3-clo-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (2,3g, 15,4mmol) với DL-1-phenyletanamin (2,16mL, 17,0mmol) sử dụng *N,N*-diisopropyletylamin (7,9mL, 46mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) theo quy trình được mô

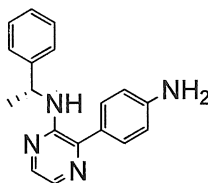
tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 353mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,19-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Bước 2: 3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin

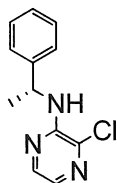
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (206mg, 0,88mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (308mg, 1,06mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (280mg, 2,64mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (63mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 105mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,44 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 5,11-5,12 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,06-6,10 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,19-7,41 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 54

(*R*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*R*)-3-clo-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin



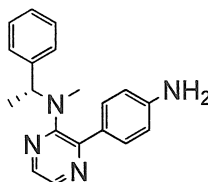
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (503mg, 3,37mmol) với (*R*)-(+)- α -metylbenzylamin (430 μL , 3,37mmol) sử dụng kali cacbonat (1,4g, 10,1mmol) trong DMF (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 243mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,17-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 234 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (*R*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin

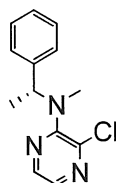
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (232mg, 0,99mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (435mg, 1,49mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (370mg, 3,49mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (71mg, 0,09mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 210mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,12-5,18 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,34-7,44 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 291 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất trung gian 55

(*R*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-metyl-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*R*)-3-clo-*N*-metyl-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của (*R*)-3-clo-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin (bước 1 cho hợp chất trung gian 54) (503mg, 2,15mmol) với methyl iodua (180 μ L, 2,79mmol) có mặt natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 103mg, 2,58mmol) trong DMF (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 50 tạo ra 323mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,40-5,44 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 248 ($M+H$) $^+$.

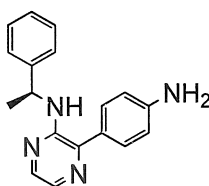
Bước 2: (*R*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-metyl-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 2 (302mg, 1,22mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (530mg, 1,82mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (388mg, 3,65mmol) và [1,1'-

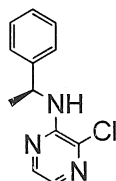
bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (44mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 183mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,22-5,26 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 305 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất trung gian 56

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-3-clo-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (2,0g, 13,4mmol) với (*S*)-(-)- α -metylbenzylamin (4,56mL, 20,13mmol) sử dụng kali cacbonat (5,56g, 40,2mmol) trong DMF (30mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 2,3 g sản phẩm; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,16-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 234 ($M+H$) $^+$.

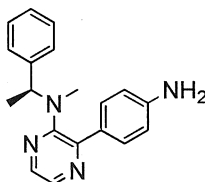
Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-phenylethyl)pyrazin-2-amin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (250mg, 1,07mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (374mg, 1,28mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (340mg, 3,20mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (38mg, 0,05mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 190mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 5,12-5,16 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,7$

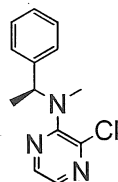
Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 291 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 57

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-metyl-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-3-clo-*N*-metyl-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin



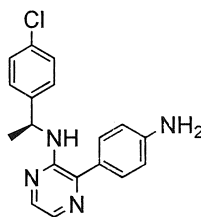
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của (*S*)-3-clo-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin (bước 1 cho hợp chất trung gian 56) (503mg, 2,15mmol) với metyl iodua (180μL, 2,79mmol) có mặt natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 103mg, 2,58mmol) trong DMF (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 50 tạo ra 402mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,37-5,42 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 248 ($M+H$)⁺.

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-metyl-*N*-(1-phenyletyl)pyrazin-2-amin

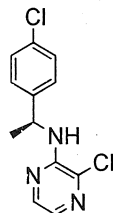
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 2 (302mg, 1,22mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (425mg, 1,46mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (388mg, 3,65mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (44mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 230mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,22-5,28 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 305 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 58

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-3-clo-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin



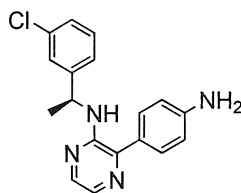
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (320mg, 2,15mmol) với (*S*)-1-(4-clophenyl)etanamin (456μL, 3,22mmol) sử dụng kali cacbonat (890mg, 6,44mmol) trong DMF (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 243mg hợp chất mong muốn; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 5,13-5,17 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin

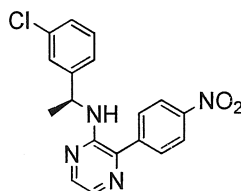
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (253mg, 0,94mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (330mg, 1,13mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (300mg, 2,83mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (67mg, 0,09mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 4:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 162mg hợp chất mong muốn; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 59

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(3-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-*N*-(1-(3-clophenyl)etyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-amin



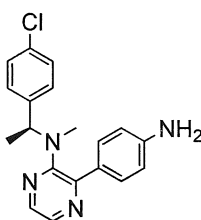
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (101mg, 0,43mmol) với (*S*)-1-(3-clophenyl)etanamin hydroclorua (82mg, 0,43mmol) sử dụng xesi florua (268mg, 1,71mmol) trong DMSO (6,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 106mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 5,17-5,21 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,6$ Hz, 3H), 8,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(3-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin

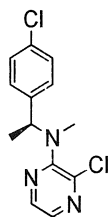
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (101mg, 0,28mmol) sử dụng bột sắt (48mg, 0,85mmol) và amoni clorua (152mg, 2,85mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 79mg hợp chất mong muốn ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,65-7,69 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H)

Hợp chất trung gian 60

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)-*N*-metylpyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-3-clo-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)-*N*-metylpyrazin-2-amin



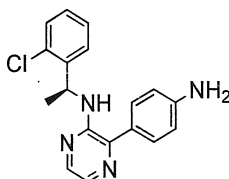
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của (*S*)-3-clo-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin (bước 1 cho hợp chất trung gian 51) (371mg, 1,38mmol) với metyl iodua (130μL, 2,08mmol) có mặt natri hydrua (60% khối lượng/khối lượng, 83mg, 2,08mmol) theo quy trình được mô tả trong bước 2 cho hợp chất trung gian 50 tạo ra 352mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,35-5,40 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)-*N*-metylpyrazin-2-amin

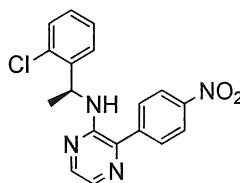
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (341mg, 1,20mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (422mg, 1,45mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (381mg, 3,60mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (43mg, 0,06mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 162mg hợp chất mong muốn ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,25-5,28 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 61

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-amin



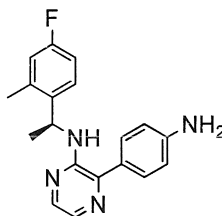
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (202mg, 0,86mmol) với (*S*)-1-(2-clophenyl)etanamin hydroclorua (198mg, 1,03mmol) sử dụng xesi florua (390mg, 2,57mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 219mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,42-5,49 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 8,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin

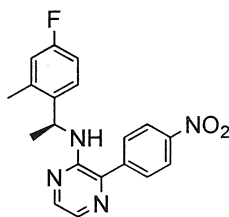
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (192mg, 0,54mmol) sử dụng bột sắt (90mg, 1,62mmol) và amoni clorua (290mg, 5,41mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 140mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,43 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,37-5,45 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 62

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(4-flo-2-metylphenyl)etyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-*N*-(1-(4-flo-2-metylphenyl)etyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-amin



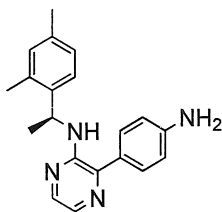
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với (*S*)-1-(4-flu-2-metylphenyl)etanamin hydroclorua (197mg, 1,03mmol) sử dụng xesi florua (523mg, 3,44mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 190mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,26-5,30 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 8,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(4-flu-2-metylphenyl)etyl)pyrazin-2-amin

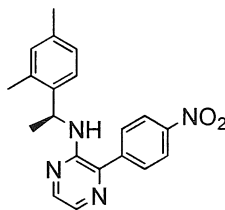
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (181mg, 0,51mmol) sử dụng bột sắt (86mg, 1,54mmol) và amoni clorua (275mg, 5,14mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 130mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,18-5,22 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 63

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-*N*-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-amin



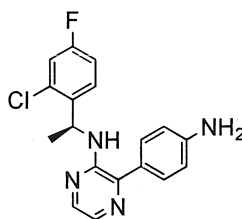
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với (*S*)-1-(2,4-dimethylphenyl)etanamin hydroclorua (176mg, 0,95mmol) sử dụng xesi florua (523mg, 3,44mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 216mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,26-5,30 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(2,4-dimethylphenyl)ethyl)pyrazin-2-amin

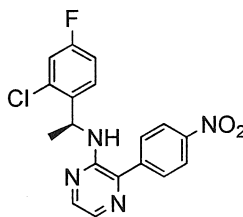
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (209mg, 0,60mmol) sử dụng bột sắt (100mg, 1,80mmol) và amoni clorua (320mg, 5,99mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 140mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 5,20-5,24 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H), 5,97-6,02 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 64

(*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)ethyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)ethyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-amin



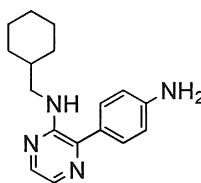
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với (*S*)-1-(2-clo-4-flophenyl)etanamin hydroclorua (217mg, 1,03mmol) sử dụng xesi florua (524mg, 3,44mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 103mg hợp chất mong muốn. Sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần mô tả đặc điểm.

Bước 2: (*S*)-3-(4-aminophenyl)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)pyrazin-2-amin

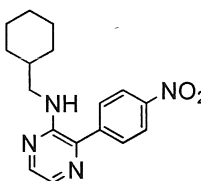
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (98mg, 0,26mmol) sử dụng bột sắt (44mg, 0,79mmol) và amoni clorua (140mg, 2,63mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 62mg hợp chất mong muốn. Sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần mô tả đặc điểm.

Hợp chất trung gian 65

3-(4-aminophenyl)-*N*-(xyclohexylmetyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: *N*-(xyclohexylmetyl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-amin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với xyclohexylmetanamin (146mg, 1,29mmol) sử dụng xesi florua (392mg, 2,58mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 121mg hợp chất

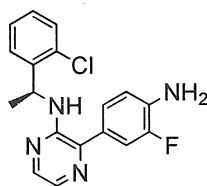
mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,85-0,95 (m, 2H), 1,07-1,17 (m, 3H), 1,51-1,80 (m, 6H), 3,14 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,64-6,68 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 311 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Bước 2: 3-(4-aminophenyl)-*N*-(xyclohexylmetyl)pyrazin-2-amin

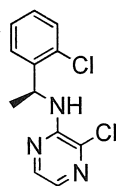
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (115mg, 0,37mmol) sử dụng bột sắt (62mg, 1,10mmol) và amoni clorua (197mg, 3,68mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 84mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,88-0,93 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H), 1,60-1,76 (m, 5H), 3,12 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,02-6,06 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 66

(*S*)-3-(4-amino-3-flophenyl)-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin



Bước 1: (*S*)-3-clo-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin



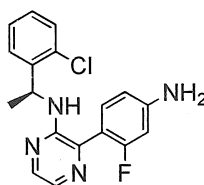
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (130mg, 0,87mmol) với (*S*)-1-(2-clophenyl)etanamin hydroclorua (250mg, 1,31mmol) sử dụng xesi florua (530mg, 3,48mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 159mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 5,42-5,47 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

Bước 2: (*S*)-3-(4-amino-3-flophenyl)-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (151mg, 0,56mmol) với pinacol este của axit 4-amino-3-flophenylboic (160mg, 0,68mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (180mg, 1,69mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (46mg, 0,06mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (8,0mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 159mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) δ 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,94 (s, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 6,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 67

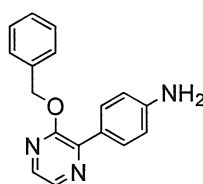
(*S*)-3-(4-amino-2-flophenyl)-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin



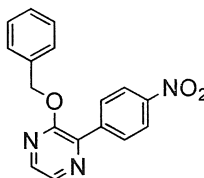
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của (*S*)-3-clo-*N*-(1-(2-clophenyl)etyl)pyrazin-2-amin (bước 1 cho hợp chất trung gian 66) (206mg, 0,77mmol) với pinacol este của axit 4-amino-2-flophenylboic (273mg, 1,15mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (244mg, 2,30mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (63mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (10mL, 3:1) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 149mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6) δ 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 5,38-5,43 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,39-6,51 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 3H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 68

4-(3-(benzyloxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(benzyloxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



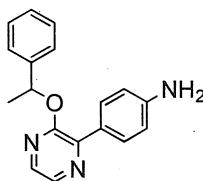
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (109mg, 0,46mmol) với rượu benzylic (72 μ L, 0,69mmol) sử dụng xesi florua (280mg, 1,84mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 96mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,52 (s, 2H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,31-8,35 (m, 5H), 8,44 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-(3-(benzyloxy)pyrazin-2-yl)anilin

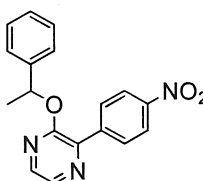
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (89mg, 0,29mmol) sử dụng bột sắt (49mg, 0,87mmol) và amoni clorua (155mg, 2,89mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 72mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,46 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,20 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 69

4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(4-nitrophenyl)-3-(1-phenyletoxy)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với 1-phenyletanol (156 μ L,

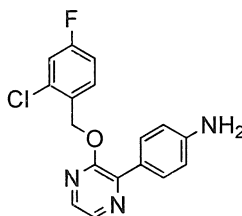
1,29mmol) sử dụng xesi florua (392mg, 2,58mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 196mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 6,28-6,32 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 5H); APCI-MS (m/z) 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)anilin

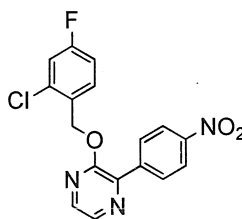
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (189mg, 0,59mmol) sử dụng bột sắt (99mg, 1,76mmol) và amoni clorua (315mg, 5,88mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 141mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,63 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 5,67 (br s, 2H), 6,25 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 8,14 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 70

4-(3-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với rượu 2-clo-4-flobenzylic (152 μL , 0,94mmol) sử dụng xesi florua (261mg, 1,72mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 261mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,56 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,53 (d, J

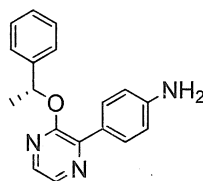
= 9,3 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,28-8,37 (m, 5H), 8,46 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 360 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 4-(3-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)anilin

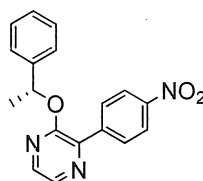
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (249mg, 0,69mmol) sử dụng bột sắt (116mg, 2,08mmol) và amoni clorua (370mg, 6,92mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 120mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,49 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 330 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 71

(*R*)-4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: (*R*)-2-(4-nitrophenyl)-3-(1-phenyletoxy)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với (*R*)-1-phenyletanol (109μL, 0,95mmol) sử dụng xesi florua (326mg, 2,15mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 211mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,64 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 6,29 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 5H).

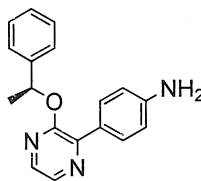
Bước 2: (*R*)-4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (204mg, 0,70mmol) sử dụng bột sắt (118mg, 2,10mmol) và amoni clorua (374mg,

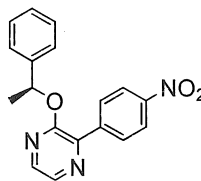
70,0mmol) trong dung dịch của ethanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 142mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 5,56 (br s, 2H), 6,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24-7,44 (m, 5H), 7,89-7,93 (m, 3H), 8,14 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 72

(*S*)-4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: (*S*)-2-(4-nitrophenyl)-3-(1-phenyletoxy)pyrazin



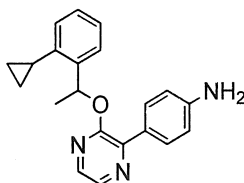
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với (*S*)-1-phenyletanol (114 μL , 0,91mmol) sử dụng xesi florua (325mg, 2,15mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 130mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,66 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 6,29-6,33 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (s, 5H); APCI-MS (m/z) 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (*S*)-4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)anilin

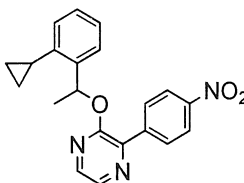
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (120mg, 0,41mmol) sử dụng bột sắt (69mg, 1,23mmol) và amoni clorua (220mg, 4,11mmol) trong dung dịch của ethanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 87mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,89-7,93 (m, 3H), 8,14 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 73

4-(3-(1-(2-xyclopropylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(1-(2-xyclopropylphenyl)etoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



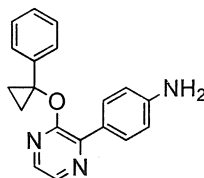
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (400mg, 1,69mmol) với 1-(2-xyclopropylphenyl)etanol (275mg, 1,69mmol) sử dụng xesi florua (770mg, 5,07mmol) trong DMSO (15mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 260mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,59-0,63 (m, 1H), 0,73-0,77 (m, 1H), 0,89-0,94 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 5H); APCI-MS (m/z) 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-(3-(1-(2-xyclopropylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin

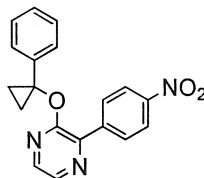
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (200mg, 0,55mmol) sử dụng bột sắt (92mg, 1,65mmol) và amoni clorua (296mg, 5,53mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 140mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,60-0,64 (m, 1H), 0,74-0,78 (m, 1H), 0,90-0,95 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,11-2,15 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,89-7,96 (m, 3H), 8,12 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 74

4-(3-(1-phenylxyclopropoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(4-nitrophenyl)-3-(1-phenylxyclopropoxy)pyrazin



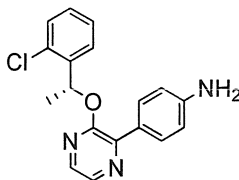
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (151mg, 0,64mmol) với 1-phenylxyclopropanol (129mg, 0,96mmol) sử dụng xesi florua (389mg, 2,56mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 76mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39-1,43 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 8,30-8,41 (m, 5H).

Bước 2: 4-(3-(1-phenylxyclopropoxy)pyrazin-2-yl)anilin

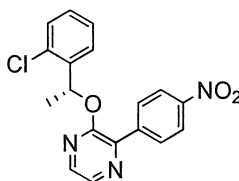
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (72mg, 0,22mmol) sử dụng bột sắt (36mg, 0,64mmol) và amoni clorua (116mg, 2,16mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 65mg hợp chất mong muốn. Sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần mô tả đặc điểm.

Hợp chất trung gian 75

(*R*)-4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: (*R*)-2-(1-(2-clophenyl)etoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



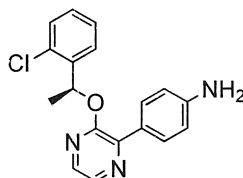
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với (R)-1-(2-clophenyl)etanol (209mg, 1,33mmol) sử dụng xesi florua (580mg, 3,82mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 374mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,66 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 4H).

Bước 2: (R)-4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin

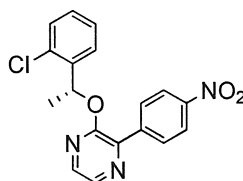
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (366mg, 1,03mmol) sử dụng bột sắt (172mg, 3,08mmol) và amoni clorua (550mg, 10,28mmol) trong dung dịch của etanol và nước (25mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 230mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 5,58 (s, 2H), 6,45-6,50 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 3H), 8,15 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 76

(S)-4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: (S)-2-(1-(2-clophenyl)etoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



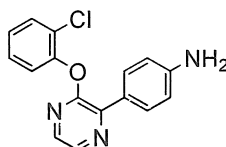
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (300mg, 1,27mmol) với (S)-1-(2-clophenyl)etanol (209mg, 1,33mmol) sử dụng xesi florua (580mg, 3,82mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 398mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,66 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 5H).

Bước 2: (S)-4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin

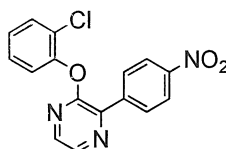
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (392mg, 1,10mmol) sử dụng bột sắt (185mg, 3,30mmol) và amoni clorua (589mg, 11,01mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 246mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,44-6,48 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 3H), 8,14 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 77

4-(3-(2-clophenoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(2-clophenoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (200mg, 0,85mmol) với 2-clophenol (131mg, 1,02mmol) sử dụng xesi cacbonat (415mg, 1,27mmol) trong DMSO (5,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 151mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,34-7,40 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 4H), 8,60 (s, 1H).

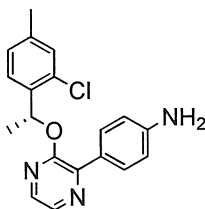
Bước 2: 4-(3-(2-clophenoxy)pyrazin-2-yl)anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (151mg, 0,46mmol) sử dụng bột sắt (129mg, 2,30mmol) và amoni clorua (247mg, 4,61mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 89mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,62 (s, 2H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,39-7,43

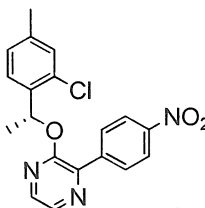
(m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 8,35 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 298 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 78

(*R*)-4-(3-(1-(2-clo-4-metylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: (*R*)-2-(1-(2-clo-4-metylphenyl)etoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



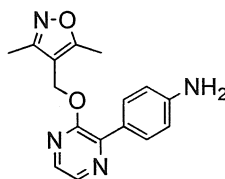
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với (*R*)-1-(2-clo-4-metylphenyl)etanol (147mg, 0,86mmol) sử dụng xesi florua (392mg, 2,58mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 161mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 6,46-6,50 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,37 (s, 5H); APCI-MS (m/z) 370 ($M+H$)⁺.

Bước 2: (*R*)-4-(3-(1-(2-clo-4-metylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin

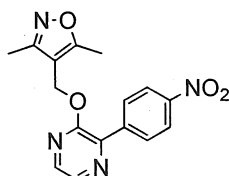
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (188mg, 0,51mmol) sử dụng bột sắt (85mg, 1,52mmol) và amoni clorua (272mg, 5,08mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 140mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,41-6,45 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 3H), 8,13 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 340 ($M+H$)⁺.

Hợp chất trung gian 79

4-(3-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 3,5-dimetyl-4-(((3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl)oxy)metyl)isoxazol



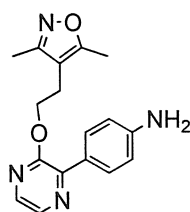
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (112mg, 0,48mmol) với (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methanol (61mg, 0,48mmol) sử dụng xesi florua (216mg, 1,43mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 109mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,32-8,38 (m, 3H), 8,43 (s, 1H).

Bước 2: 4-(3-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)anilin

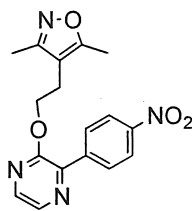
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (102mg, 0,31mmol) sử dụng bột sắt (52mg, 0,94mmol) và amoni clorua (167mg, 3,13mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 56mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,23 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 80

4-(3-(2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)ethoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 3,5-dimetyl-4-(2-((3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl)oxy)etyl)isoxazol



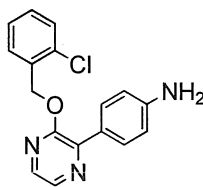
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với 2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)etanol (121mg, 0,86mmol) sử dụng xesi florua (392mg, 2,58mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 149mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,28-8,33 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

Bước 2: 4-(3-(2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin

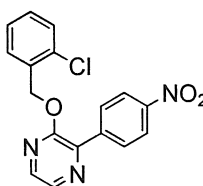
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (141mg, 0,41mmol) sử dụng bột sắt (70mg, 1,24mmol) và amoni clorua (221mg, 4,14mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 121mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,14 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 81

4-(3-((2-clobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-((2-clobenzyl)oxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



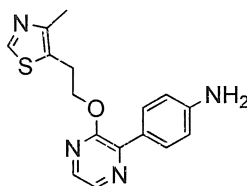
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với rượu 2-clobenzylic (123mg, 0,86mmol) sử dụng xesi florua (392mg, 2,58mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 110mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,59 (s, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 8,28-8,32 (m, 5H), 8,46 (s, 1H).

Bước 2: 4-(3-((2-clobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)anilin

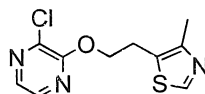
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (101mg, 0,29mmol) sử dụng bột sắt (49mg, 0,88mmol) và amoni clorua (158mg, 2,95mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 78mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,52 (s, 4H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 82

4-(3-(2-(4-metylthiazol-5-yl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin

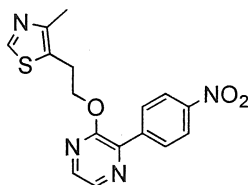


Bước 1: 5-(2-((3-clopyrazin-2-yl)oxy)etyl)-4-metylthiazol



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (200mg, 1,34mmol) với 2-(4-metylthiazol-5-yl)etanol (230mg, 1,61mmol) sử dụng xesi florua (612mg, 4,01mmol) trong DMSO (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 326mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,46 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,93-8,01 (m, 2H), 8,63 (s, 1H).

Bước 2: 4-metyl-5-(2-((3-(4-nitrophenyl)pyrazin-2-yl)oxy)etyl)thiazol



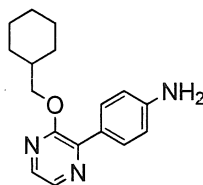
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (160mg, 0,63mmol) với pinacol este của axit 4-nitrophenylboic (187mg, 0,75mmol) sử dụng kali cacbonat (259mg, 1,88mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (26mg, 0,03mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 96mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,27 (s, 3H), 3,32 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,26-8,33 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: 4-(3-(2-(4-methylthiazol-5-yl)ethoxy)pyrazin-2-yl)anilin

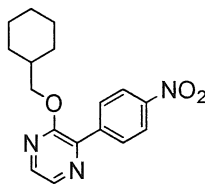
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 2 (90mg, 0,26mmol) sử dụng bột sắt (73mg, 1,31mmol) và amoni clorua (141mg, 2,63mmol) trong dung dịch của etanol và nước (18mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 56mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 83

4-(3-(xyclohexylmetoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(xyclohexylmetoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



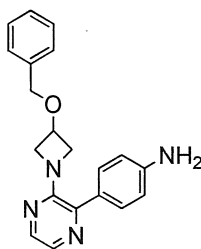
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,86mmol) với xyclohexylmetanol (99mg, 0,86mmol) sử dụng xesi florua (392mg, 2,58mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 141mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03-1,28 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 6H), 4,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,33-8,41 (m, 4H).

Bước 2: 4-(3-(xyclohexylmetoxy)pyrazin-2-yl)anilin

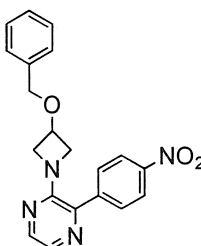
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (132mg, 0,42mmol) sử dụng bột sắt (70mg, 1,26mmol) và amoni clorua (225mg, 4,21mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 103mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00-1,24 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 5H), 3,15-3,21 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 282 (M-H) $^-$.

Hợp chất trung gian 84

4-(3-(3-(benzyloxy)azetidin-1-yl)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: 2-(3-(benzyloxy)azetidin-1-yl)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



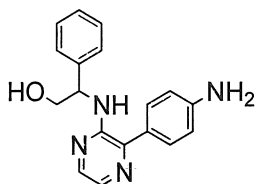
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (162mg, 0,69mmol) với 3-(benzyloxy)azetidin hydroclorua (151mg, 0,76mmol) sử dụng xesi florua (418mg, 2,75mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 217mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,52-3,59 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,33-4,39 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 5H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 4-(3-(3-(benzyloxy)azetidin-1-yl)pyrazin-2-yl)anilin

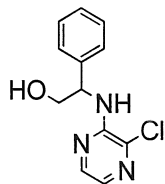
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử hợp chất trung gian ở bước 1 (209mg, 0,57mmol) sử dụng bột sắt (97mg, 1,72mmol) và amoni clorua (308mg, 5,76mmol) trong dung dịch của etanol và nước (10mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 161mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,32-3,57 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28-7,32 (m, 7H), 7,96 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất trung gian 85

2-((3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanol



Bước 1: 2-((3-clopyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanol



Đun hồi lưu hỗn hợp chứa 2,3-diclopyrazin (1,0g, 6,71mmol) và ($\pm$)-2-amino-2-phenyletanol (1,02g, 7,45mmol) trong 1,4-dioxan (15mL) qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và cô trong chân không. Pha loãng phần cần thu được với etyl axetat (30mL) và rửa bằng nước (30mL) sau đó bằng nước muối (40mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần

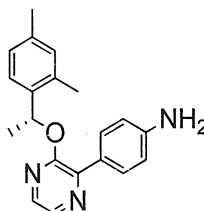
thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 548mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,60-3,65 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

Bước 2: 2-((3-(4-aminophenyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanol

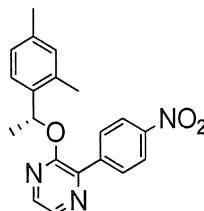
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian ở bước 1 (200mg, 0,80mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (210mg, 0,96mmol) bằng cách sử dụng natri cacbonat (255mg, 2,40mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II). diclometan (65mg, 0,08mmol) trong dung dịch của DMSO và nước (12mL, 3:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 127mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,34-3,42 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,56-5,58 (m, 1H), 6,01 (br s, 1H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,32-7,36 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 86

(*R*)-4-(3-(1-(2,4-dimethylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)anilin



Bước 1: (*R*)-2-(1-(2,4-dimethylphenyl)etoxy)-3-(4-nitrophenyl)pyrazin



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2-clo-3-(4-nitrophenyl)pyrazin (bước 1 cho hợp chất trung gian 11) (203mg, 0,85mmol) với (*R*)-1-(2,4-dimethylphenyl)etanol (128mg, 0,85mmol) sử dụng xesi florua (386mg, 2,54mmol) trong DMSO (8,0mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 51 tạo ra 123mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H),

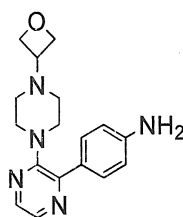
2,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,29-8,36 (m, 5H); APCI-MS (m/z) 350 ($M+H$)⁺.

Bước 2: (*R*)-4-(3-(1-(2,4-dimethylphenyl)ethoxy)pyrazin-2-yl)anilin

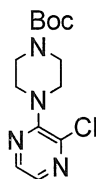
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng khử Hợp chất trung gian ở bước 1 (117mg, 0,33mmol) sử dụng bột sắt (56mg, 1,00mmol) và amoni clorua (180mg, 3,34mmol) trong dung dịch của etanol và nước (12mL, 5:1) theo quy trình được mô tả trong bước 4 cho hợp chất trung gian 9 tạo ra 72mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,58 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,33-6,37 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 87

4-(3-(4-(Oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)anilin

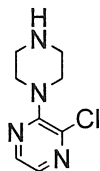


Bước 1: *tert*-butyl 4-(3-clopyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



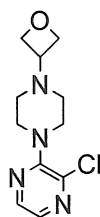
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của 2,3-diclopyrazin (500mg, 3,35mmol) với *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (625mg, 3,35mmol) trong dimethylacetamid (10mL) theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 7 tạo ra 882mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,39-3,45 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Bước 2: 2-clo-3-(piperazin-1-yl)pyrazin



Bổ sung axit trifloaxetic (4,0mL) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 1 (870mg, 2,92mmol) trong diclometan (10mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Bazơ hóa hỗn hợp phản ứng này (pH 10) với dung dịch nước natri hydroxit 50% và chiết hỗn hợp chứa nước bằng diclometan (2 x 100mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (100mL) và nước muối (50mL). Loại bỏ dung môi này trong chân không để thu được 378mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 199 ($M+H$)⁺.

Bước 3: 2-clo-3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrazin



Khuấy hỗn hợp chứa Hợp chất trung gian ở bước 2 (378mg, 1,90mmol), 3-oxetanon (205mg, 2,85mmol) và lượng xúc tác của axit axetic trong 1,2-dicloetan (10mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung natri triacetoxyborohydrua (806mg, 3,85mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat (100mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 30mL) sau đó bằng nước muối (50mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột silica gel tạo ra 273mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,52-2,56 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 5H), 4,65-3,73 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 255 ($M+H$)⁺.

Bước 4: 4-(3-(4-(Oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)anilin

Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian ở bước 3 (255mg, 1,00mmol) với pinacol este của axit 4-aminophenylboic (263mg, 1,20mmol) sử dụng kali cacbonat (415mg, 3,00mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (82mg, 0,10mmol) trong dung dịch của

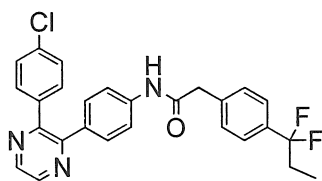
DMSO và nước (12mL, 3:1) ở 80°C theo quy trình được mô tả trong bước 1 cho hợp chất trung gian 1 tạo ra 123mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28-2,32 (m, 3H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,37-3,46 (m, 2H), 4,41 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,52 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,42 (br s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các ví dụ

Các ví dụ này được điều chế theo các phương pháp được mô tả dưới đây:

Phương pháp A

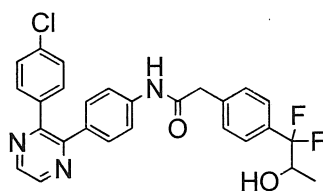
Điều chế *N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit (ví dụ 1)



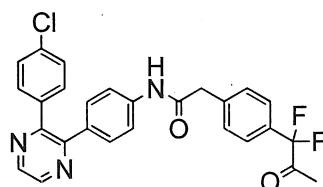
Bổ sung *N,N'*-diisopropyletylamin (160 μL , 0,97mmol) sau đó là propylphosphonic anhydrit (50% trong EtOAc, 194 μL , 0,65mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian 1 (92mg, 0,32mmol) và hợp chất trung gian 2 (70mg, 0,32mmol) trong DMF (5,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20mL) và chiết bằng etyl axetat (75 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô thu được bằng sắc ký cột silica gel để thu được 53mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,29-7,45 (m, 10 H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 10,32 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Phương pháp B

Điều chế *N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxy propyl)phenyl)axetamit (ví dụ 2)



Bước 1: *N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-oxopropyl)phenyl)axetamit



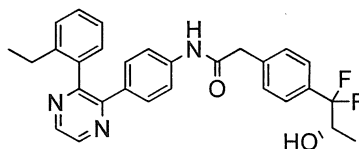
Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian 1 (133mg, 0,47mmol) và hợp chất trung gian 3 (120mg, 0,52mmol) sử dụng *N,N'*-diisopropyletylamin (269 μ L, 1,57mmol) và propylphosphonic anhydrit (50% trong EtOAc, 624 μ L, 1,05mmol) trong DMF (5,0mL) ở nhiệt độ phòng theo quy trình được mô tả trong phương pháp A thu được 143mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 492 ($M+H$)⁺.

Bước 2: *N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit

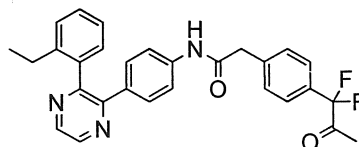
Bổ sung natri borohydrua (125mg, 0,32mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian ở bước 1 (134mg, 0,27mmol) trong metanol (5,0mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp này bằng dung dịch nước amoni clorua (20mL), rót vào nước (20mL) và chiết bằng etyl axetat (70 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ được gộp lại trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô thu được bằng sắc ký cột silica gel để thu được 64mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,07 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 5,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,39-7,45 (m, 7H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 10,34 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494 ($M+H$)⁺.

Phương pháp C

Điều chế (*S*)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit (ví dụ 52)

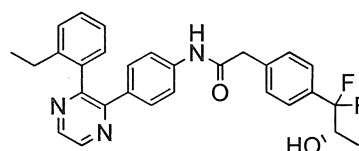


Bước 1: 2-(4-(1,1-difluoro-2-oxopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian 39 (60mg, 0,22mmol) và hợp chất trung gian 3 (50mg, 0,22mmol) sử dụng *N,N'*-diisopropyletylamin (113μL, 0,66mmol) và propylphosphonic anhydrit (50% trong EtOAc, 263μL, 0,44mmol) trong DMF (6,0mL) theo quy trình được mô tả trong phương pháp A tạo ra 103mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,95 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

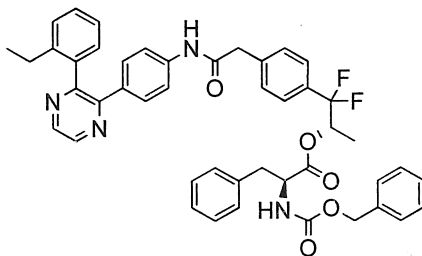
Bước 2: (*S*)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit (Thô)



Bổ sung phức boran dimetyl sulfua (86μL, 0,91mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (*R*)-(+)-2-metyl-CBS-oxaborolidin (1M trong toluen, 0,41mL) [Ref: (i) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986-2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551-5553] trong THF khan (10mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian ở bước 1 (400mg, 0,82mmol) trong THF (10mL) vào hỗn hợp phản ứng này trong khoảng thời gian 10 phút ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng metanol (10mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel tạo ra 371mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50

(d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($M+H$)⁺; độ tinh khiết bằng HPLC phân tách đồng phân quang học: 84,85%.

Bước 3: (S)-(S)-1-(4-(2-(((4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)-1,1-diflopropan-2-yl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoat



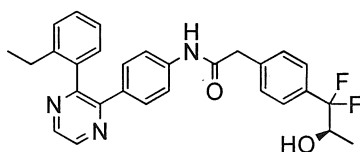
Bổ sung BOP (354mg, 0,80mmol) và DMAP (38mg, 0,31mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Sản phẩm ở bước 2 (300mg, 0,62mmol), *N*-benzyloxycarbonyl-*L*-phenylalanin (239mg, 0,80mmol) và DIPEA (0,3mL, 1,84mmol) trong diclometan (10mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat (200mL) và rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (100mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100mL), nước (100mL) và nước muối (100mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, cô và tinh chế phân cấn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel tạo ra 738mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 769 ($M+H$)⁺.

Bước 4: (S)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit

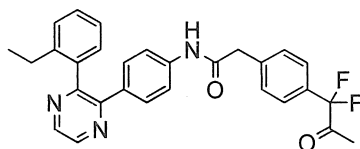
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (16mg, 0,38mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 3 (96mg, 0,13mmol) trong dung dịch của THF (3,0mL), metanol (1,0mL) và nước (1,0mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) và chiết sản phẩm này trong etyl axetat (2 x 20mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (20mL) và nước muối (10mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cấn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel tạo ra 38mg hợp chất mong muốn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,02-4,05 (m, 1H), 5,49

(d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,16-7,34 (m, 6H), 7,39-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($M+H$)⁺; độ tinh khiết bằng HPLC phân tách đồng phân quang học: 97,34%.

Điều chế (R)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit (ví dụ 53)

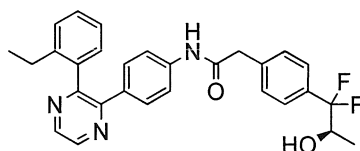


Bước 1: 2-(4-(1,1-diflo-2-oxopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit



Điều chế hợp chất mong muốn bằng phản ứng của hợp chất trung gian 39 (60mg, 0,22mmol) và hợp chất trung gian 3 (50mg, 0,22mmol) sử dụng N,N' -diisopropyletylamin (113 μ L, 0,66mmol) và propylphosphonic anhydrit (50% trong EtOAc, 263 μ L, 0,44mmol) trong DMF (6,0mL) theo quy trình được mô tả trong phương pháp A tạo ra 103mg hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,95 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

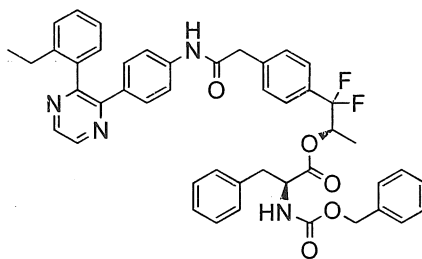
Bước 2: (R)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit (Thô)



Bổ sung phức boran dimetyl sulfua (75 μ L, 0,79mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-(+)-2-metyl-CBS-oxaborolidin (1M trong toluen, 0,36mL) [Ref: (i) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986-2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551-5553] trong THF khan (10mL) ở

0°C và khuấy hỗn hợp này trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian ở bước 1 (350mg, 0,72mmol) trong THF (5,0mL) vào hỗn hợp phản ứng này trong khoảng thời gian 10 phút ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng metanol (10mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel tạo ra 338mg hợp chất mong muốn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; độ tinh khiết bằng HPLC phân tách đồng phân quang học: 84,85%.

Bước 3: (S)-(R)-1-(4-(2-((4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl)phenyl)-1,1-diflopropan-2-yl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoat



Bổ sung BOP (177mg, 0,40mmol) và DMAP (19mg, 0,15mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Sản phẩm ở bước 2 (150mg, 0,30mmol), *N*-benzyloxycarbonyl-*L*-phenylalanin (120mg, 0,40mmol) và DIPEA (0,16mL, 0,92mmol) trong diclometan (15mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này với etyl axetat (50mL) và rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50mL), nước (50mL) và nước muối (50mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, cô và tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel tạo ra 108mg hợp chất mong muốn; APCI-MS (m/z) 769 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

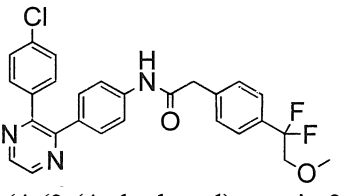
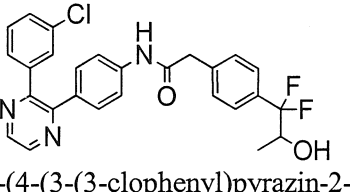
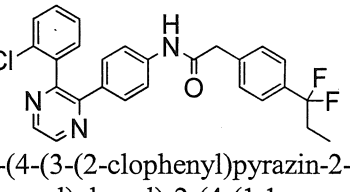
Bước 4: (R)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit

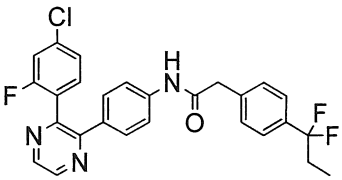
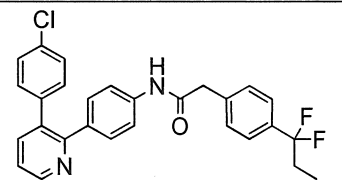
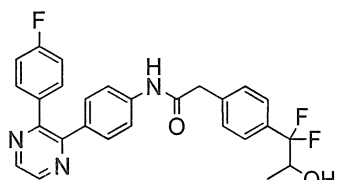
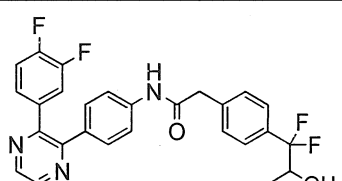
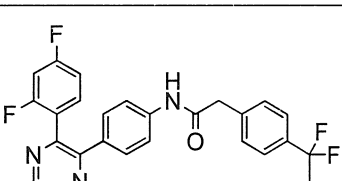
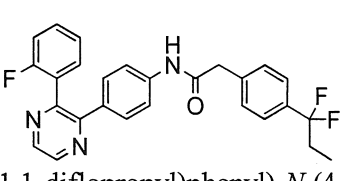
Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (17mg, 0,40mmol) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở bước 3 (105mg, 0,14mmol) trong dung dịch của THF

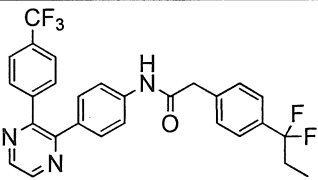
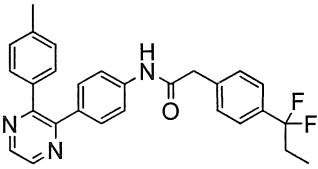
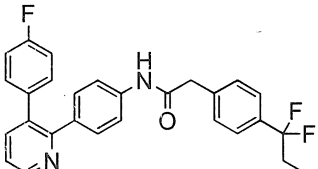
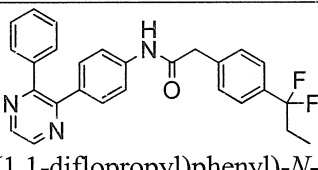
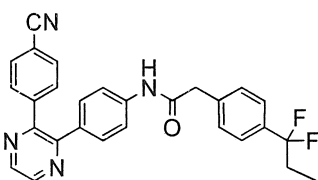
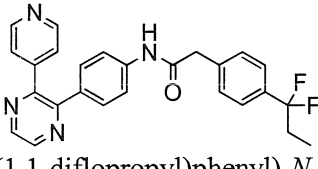
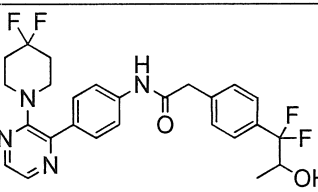
(3,0mL), metanol (1,0mL) và nước (1,0mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) và chiết sản phẩm này trong etyl axetat (2 x 20mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (20mL) và nước muối (10mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân căn thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel tạo ra 48mg hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,26 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,40-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; độ tinh khiết bằng HPLC phân tách đồng phân quang học: 95,86%.

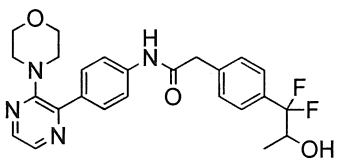
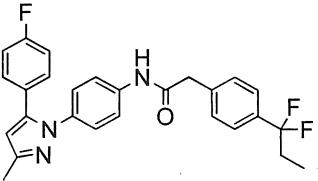
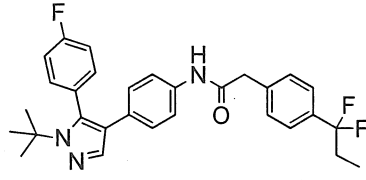
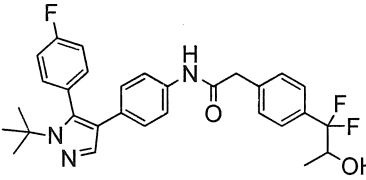
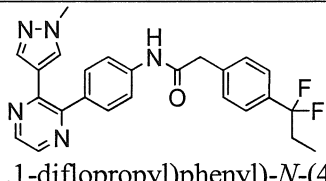
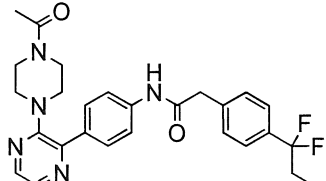
Tên hóa học, cấu trúc hóa học, hợp chất trung gian số, phương pháp điều chế và dữ liệu phân tích của Ví dụ 3-51 và 54-99 được nêu ra dưới đây trong Bảng 1.

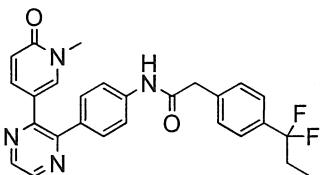
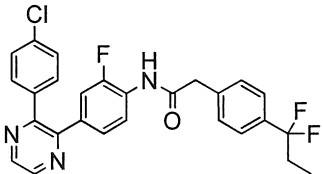
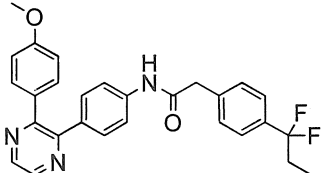
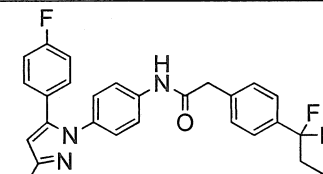
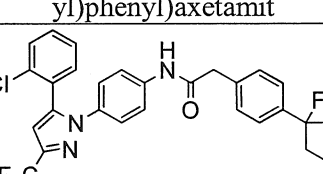
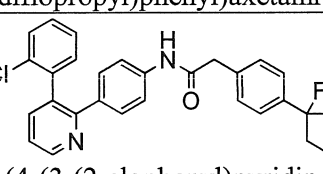
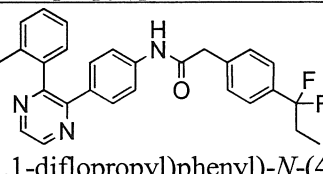
Bảng 1: Tên hóa học, cấu trúc hóa học, hợp chất trung gian, phương pháp điều chế và dữ liệu phân tích của Ví dụ 3-51 và 54-99

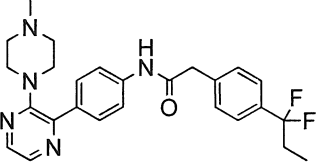
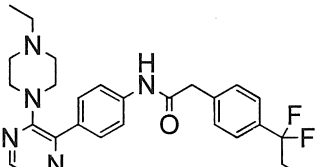
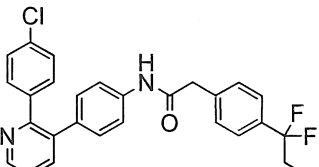
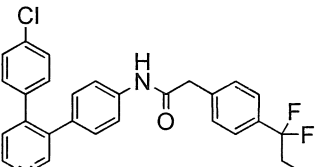
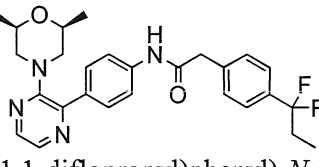
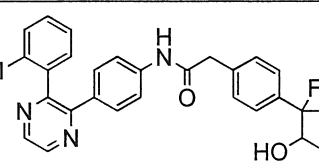
Ví dụ số	Tên và cấu trúc hóa học	Hợp chất trung gian/phương pháp	Dữ liệu phân tích
Ví dụ 3	 <i>N</i> -(4-(3-(4-chlorophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoro-2-methoxyethyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 1 và hợp chất trung gian 10 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,35 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,88 (t, $J = 13,8$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39-7,52 (m, 7H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 8,67 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 10,35 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 4	 <i>N</i> -(4-(3-(3-chlorophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 4 Phương pháp B	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,21-7,43 (m, 8H), 7,42-7,57 (m, 4H), 8,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 10,33 (s, 1H). APCI-MS (m/z) 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 5	 <i>N</i> -(4-(3-(2-chlorophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoropropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 11 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,13-2,20 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,40-7,51 (m, 10H), 8,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

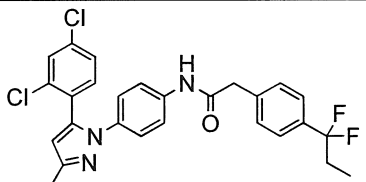
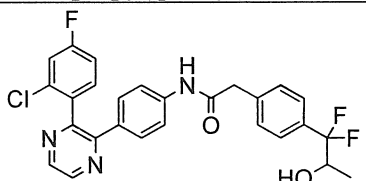
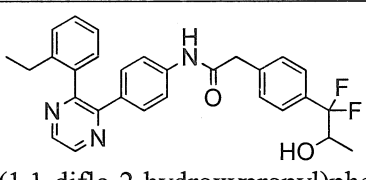
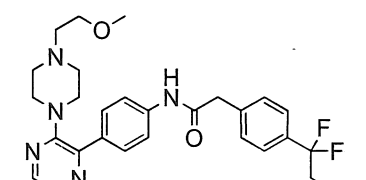
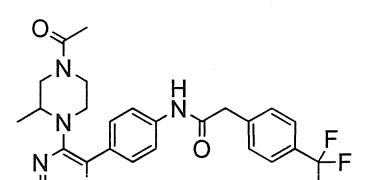
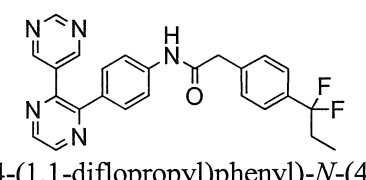
Ví dụ 6	 <i>N</i>-(4-(3-(4-clo-2-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 12 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 8H), 7,52-7,64 (m, 3H), 8,71 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 497 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 7	 <i>N</i>-(4-(3-(4-clophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 14 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 2,12-2,19 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 7,14-7,20 (m, 4H), 7,33-7,45 (m, 9H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,63 (br s, 1H), 10,25 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 8	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(4-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 5 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,29-7,42 (m, 7H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 10,31 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 478 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 9	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(3,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 6 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 7H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 496 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 10	 <i>N</i>-(4-(3-(2,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 13 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 2,09-2,20 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 4H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 480 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 11	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(2-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 15 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H), 2,11-2,27 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 3H), 7,43-7,59 (m, 8H), 8,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 462 (M+H) ⁺ .

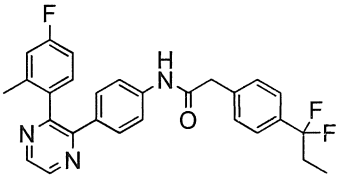
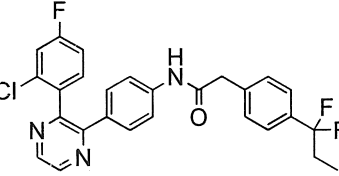
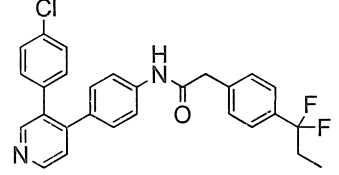
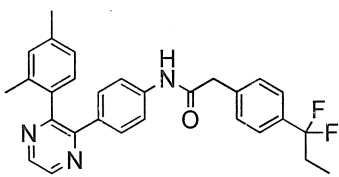
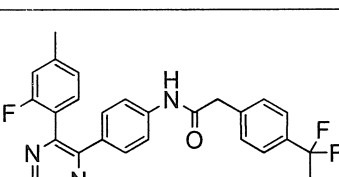
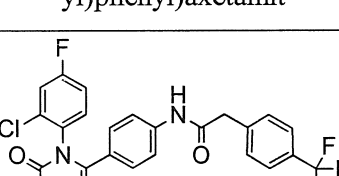
Ví dụ 12	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-(triflometyl)phenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 16 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,14-2,19 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (br s, 4H), 7,54-7,64 (m, 4H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 10,34 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 13	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(p-tolyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 17 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,45 (d, J = 3,6 Hz, 4H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,63 (s, 2H), 10,32 (s, 1H).
Ví dụ 14	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-flophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 18 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,99 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,38 (d, J = 9,3 Hz, 5H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 15	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-phenylpyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 19 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,33-7,57 (m, 13H), 8,67 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 16	 N-(4-(3-(4-Xyanophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 20 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,72 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 10,35 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 17	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 21 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,36 (br s, 2H), 7,32-7,47 (m, 8H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,55 (s, 2H), 8,74 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 10,36 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 18	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 7 Phương pháp B	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,94-2,07 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,49 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,87 (d, J =

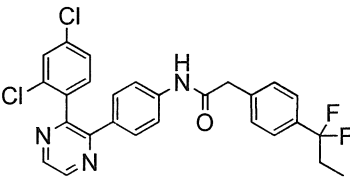
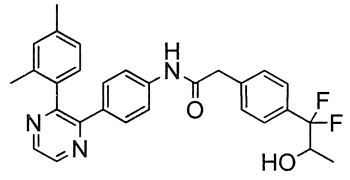
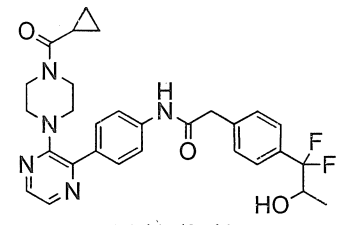
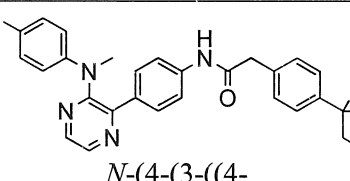
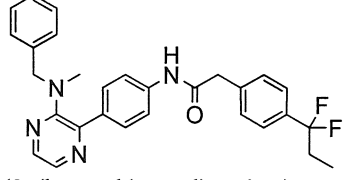
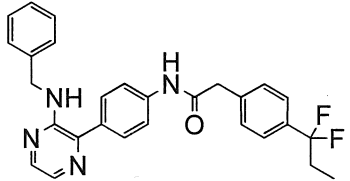
	<i>N</i> -(4-(3-(4,4-difloperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit		7,8 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,37 (br s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 503 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 19	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-morpholinopyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 8 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,08 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 3,06 (br s, 4H), 3,61 (br s, 4H), 3,73 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H) APCI-MS (<i>m/z</i>) 469 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 20	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(5-(4-flophenyl)-3-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-1-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 22 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 5H), 3,70 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 6H), 7,45 (s, 4H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 464 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 21	 <i>N</i>-(4-(1-(<i>tert</i>-butyl)-5-(4-flophenyl)-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 9 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,14-2,20 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,27-7,44 (m, 10H), 7,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 505 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 22	 <i>N</i>-(4-(1-(<i>tert</i>-butyl)-5-(4-flophenyl)-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 9 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,24-7,41 (m, 10H), 7,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 522 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 23	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(1-metyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 23 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,77 (s, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,44-7,48 (m, 6H), 7,68-7,75 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 448 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 24	 <i>N</i>-(4-(3-(4-axetyl piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 24 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,15 (q, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H), 3,44 (br s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,40-7,57 (m, 6H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .

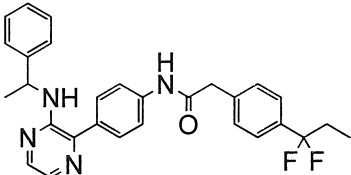
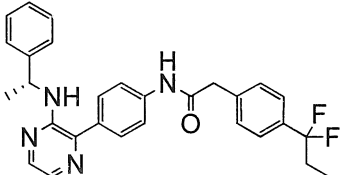
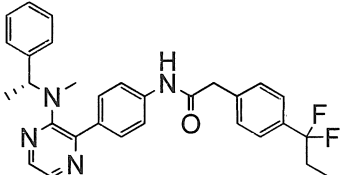
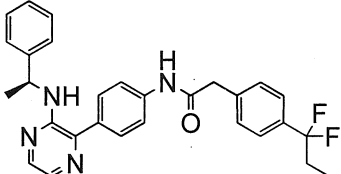
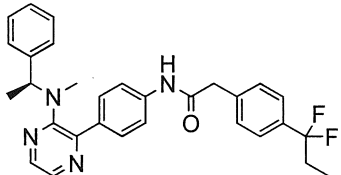
Ví dụ 25	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 25 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,26-7,53 (m, 7H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 26	 N-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 26 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,10-2,17 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 9H), 7,49 (s, 2H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,59 (s, 2H); APCI-MS (m/z) 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 27	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-metoxophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 27 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 5H), 6,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H), 7,46 (s, 4H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,61 (s, 2H), 10,33 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 28	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(5-(4-flophenyl)-3-(trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 28 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,18-7,31 (m, 7H), 7,46 (br s, 4H), 6,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 10,45 (s, 1H).
Ví dụ 29	 N-(4-(5-(2-clophenyl)-3-(trifloetyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 29 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,60 (m, 10H), 10,38 (s, 1H).
Ví dụ 30	 N-(4-(3-(2-clophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 30 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,12-7,38 (m, 12H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Ví dụ 31	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(o-tolyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 31 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,20-7,29 (m, 6H), 7,42-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,28 (s, 1H);

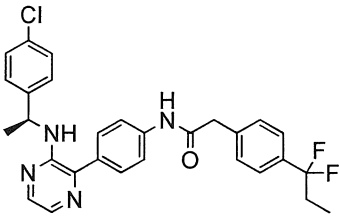
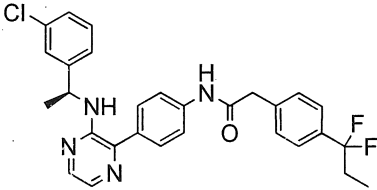
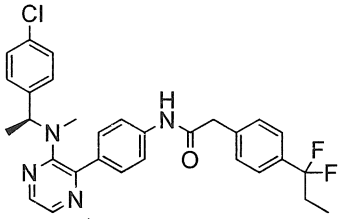
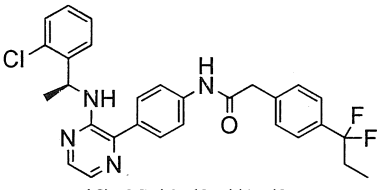
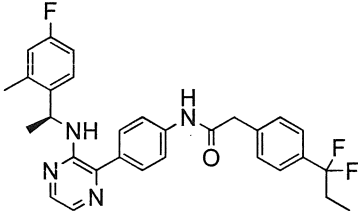
			APCI-MS (m/z) 458 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 32	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 32 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,06-2,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,72 (s, 4H), 3,39 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H); APCI-MS (m/z) 466 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 33	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 33 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 6H), 3,40 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 480 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 34	 N-(4-(2-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 34 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,11-2,27 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44-7,49 (m, 5H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 477 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 35	 N-(4-(4-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 35 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36-7,46 (m, 7H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 477 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 36	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 36 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,45 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 481 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 37	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-chlorophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 11 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 8H),

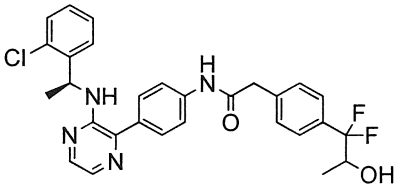
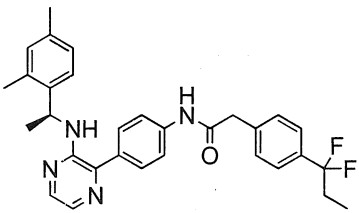
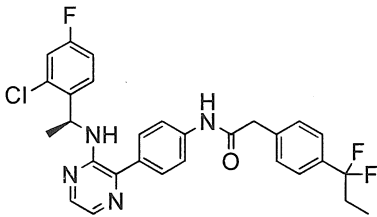
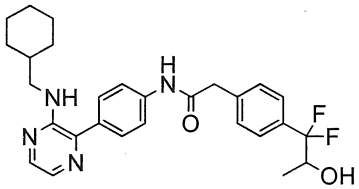
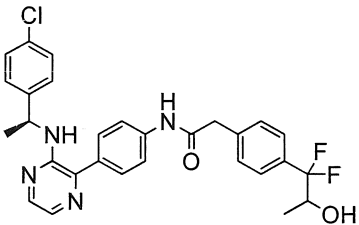
	<i>N</i> -(4-(3-(2-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit		7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 38	 <i>N</i> -(4-(5-(2,4-diclophenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 37 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,44-7,53 (m, 8H), 7,66 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 514 (M) ⁺ .
Ví dụ 39	 <i>N</i> -(4-(3-(2-clo-4-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 38 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,25-7,54 (m, 11H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,30 (s, 1H),
Ví dụ 40	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)- <i>N</i> -(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 39 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,27 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 5,49 (br s, 1H), 7,17-7,49 (m, 12H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 488 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 41	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)- <i>N</i> -(4-(3-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 40 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 2,08-2,21 (m, 3H), 2,65-2,71 (m, 6H), 3,33 (s, 6H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 510 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 42	 <i>N</i> -(4-(3-(4-axetyl-2-metyl piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 41 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,94-3,10 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 9H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 10,38 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 508 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 43	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)- <i>N</i> -(4-(3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 42 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 0,99 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,34-7,41 (m, 6H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 446 ($M+H$) ⁺ .

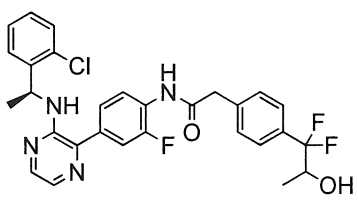
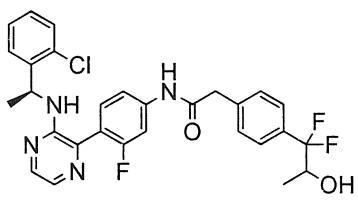
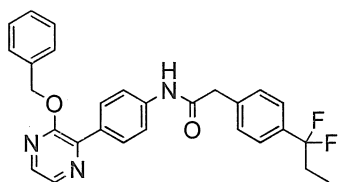
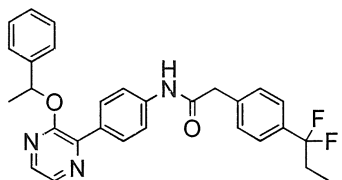
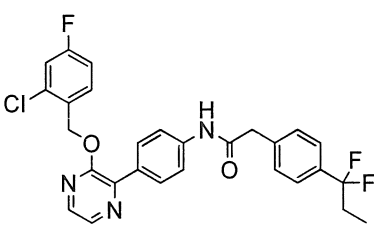
	yl)phenyl)axetamit		
Ví dụ 44	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4-flo-2-metylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 43 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,16-2,18 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,04-7,29 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 5H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 476 (M+H) $^+$.
Ví dụ 45	 N-(4-(3-(2-clo-4-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 38 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,60 (m, 9H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 496 (M+H) $^+$.
Ví dụ 46	 N-(4-(3-(4-clophenyl)pyridin-4-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 44 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,19 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,36-7,53 (m, 9H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,24 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 477 (M+H) $^+$.
Ví dụ 47	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2,4-dimetylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 45 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 5H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,59 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 472 (M+H) $^+$.
Ví dụ 48	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2-flo-4-metylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 46 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,55 (m, 7H), 8,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 10,31 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 476 (M+H) $^+$.
Ví dụ 49	 N-(4-(1-(2-clo-4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 47 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,39 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,70 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 512 (M+H) $^+$.

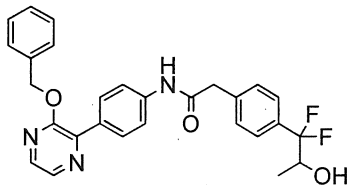
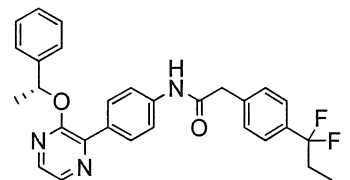
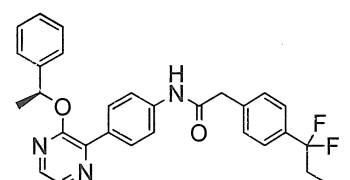
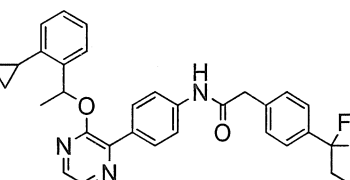
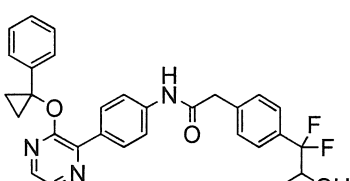
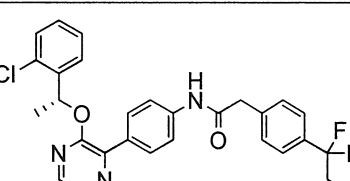
Ví dụ 50	 <i>N</i>-(4-(3-(2,4-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 48 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42-7,55 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 512 (M+H) $^+$.
Ví dụ 51	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(2,4-dimethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 45 Phương pháp B	^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 1,23 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,13-4,17 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H); APCI-MS (m/z) 488 (M+H) $^+$.
Ví dụ 54	 <i>N</i>-(4-(3-(4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 49 Phương pháp B	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,63-0,70 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 5,47-5,51 (m, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 536 (M+H) $^+$.
Ví dụ 55	 <i>N</i>-(4-(3-((4-chlorophenyl)(metyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 50 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,21 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 7,06 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,42-7,55 (m, 8H), 8,34-8,43 (m, 2H), 10,24 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 507 (M+H) $^+$.
Ví dụ 56	 <i>N</i>-(4-(3-(benzyl(metyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 51 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,12 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,70 (s, 4H), 8,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 10,36 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 487 (M+H) $^+$.
Ví dụ 57	 <i>N</i>-(4-(3-(benzylamino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 52 Phương pháp A	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); APCI-MS

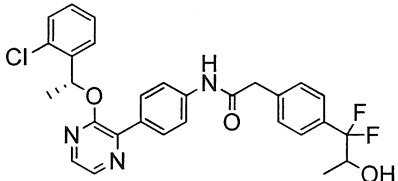
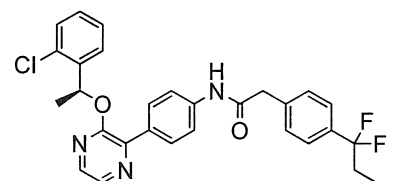
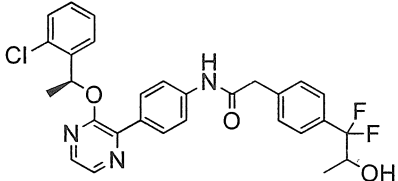
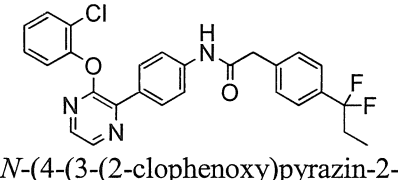
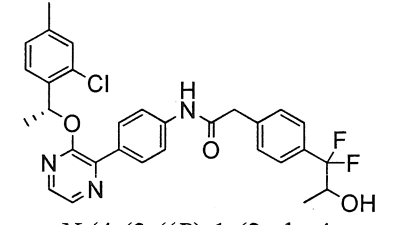
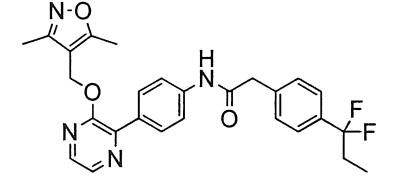
			(<i>m/z</i>) 473 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 58	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-((1-phenylethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 53 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 487 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 59	 (<i>R</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-((1-phenylethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 54 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 487 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 60	 (<i>R</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(methyl(1-phenylethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 55 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 5,25-5,29 (m, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,18-7,27 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 4H), 7,65 (s, 4H), 8,05 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 501 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 61	 (<i>S</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-((1-phenylethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 56 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 487 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 62	 (<i>S</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(methyl(1-phenylethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 57 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,29-5,35 (m, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,67 (s, 4H), 8,08 (s, 2H), 10,34 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 501 (M+H) ⁺ .

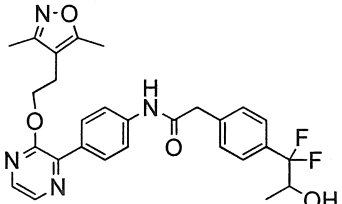
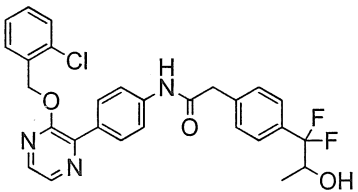
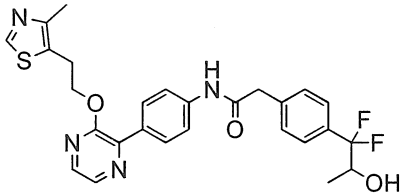
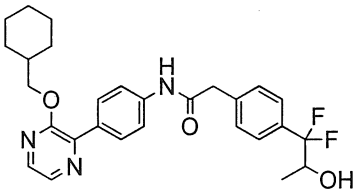
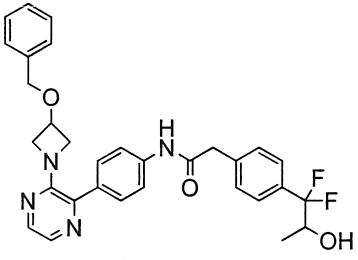
Ví dụ 63	 (S)-N-(4-(3-((1-(4-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 58 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,13 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 521 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 64	 (S)-N-(4-(3-((1-(3-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 59 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,14 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 521 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 65	 (S)-N-(4-(3-((1-(4-chlorophenyl)ethyl)(metyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 60 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,26-5,31 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 4H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 10,35 (s, 1H).
Ví dụ 66	 (S)-N-(4-(3-((1-(2-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 61 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 2,13-2,23 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,39-5,43 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,70-7,84 (m, 6H), 10,42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 520 (M) ⁺ .
Ví dụ 67	 (S)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-((1-(4-fluorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 62 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

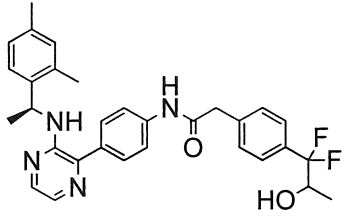
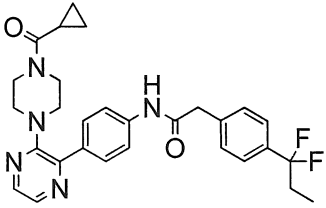
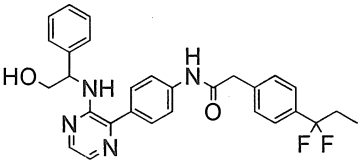
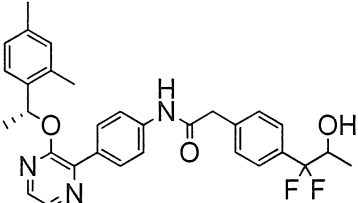
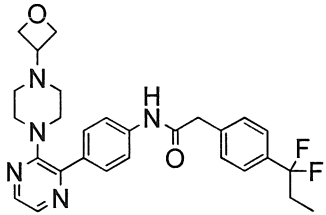
Ví dụ 68	 <i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 61 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,06 (br s, 1H), 5,39-5,43 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 6H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 537 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 69	 (<i>S</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(2,4-dimethylphenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 63 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H), 2,15-2,25 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 4H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 513 (M-H) ⁻ .
Ví dụ 70	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 64 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,67-7,85 (m, 5H), 10,42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 539 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 71	 <i>N</i>-(4-(3-((Xcyclohexylmethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 65 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,83-0,88 (m, 2H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,11-1,15 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 5H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,10-3,15 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,03 (br s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).
Ví dụ 72	 <i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(4-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 58 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,05 (br s, 1H), 5,11-5,15 (m, 1H), 5,49-5,53 (m, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 7H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72-7,76 (m, 3H), 7,82-7,86 (m, 2H), 10,41 (s, 1H).

Ví dụ 73	 <i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-flophenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 66 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (br s, 1H), 5,39-5,46 (m, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 10,19 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 555 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 74	 <i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-chlorophenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-3-flophenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 67 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,05 (br s, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 6H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 10,61 (s, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 555 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 75	 <i>N</i>-(4-(3-(benzyloxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 68 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,01 (br s, 1H), 7,35-7,47 (m, 8H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 474 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 76	 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 69 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,21-6,26 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 77	 <i>N</i>-(4-(3-((2-clo-4-flobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 70 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,16-2,21 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 3H), 8,00 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 526 (M+H) ⁺ .

Ví dụ 78	 <i>N</i>-(4-(3-(benzyloxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 68 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,03 (br s, 1H), 5,46-5,60 (m, 3H), 7,37-7,50 (m, 9H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 490 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 79	 (<i>R</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 71 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,12-2,26 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,24-6,28 (m, 1H), 7,24-7,49 (m, 9H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,05-8,09 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 80	 (<i>S</i>)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 72 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,25-6,29 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,05-8,09 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 81	 <i>N</i>-(4-(3-(1-(2-cyclopropylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 73 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,88-0,93 (m, 5H), 1,20-1,25 (m, 1H), 1,66 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 2,14-2,18 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,08-8,14 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 528 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 82	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-<i>N</i>-(4-(3-(1-phenylxyclopropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 74 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,39-1,46 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,03 (br s, 1H), 5,51-5,55 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,03-8,08 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 516 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 83	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 75 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H);

	(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit		APCI-MS (m/z) 522 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 84	 <i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-clophenyl)ethoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 75 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,04 (br s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 538 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 85	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-(1-(2-clophenyl)ethoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 76 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,12-2,27 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,46-6,52 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 5H), 7,74 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 8,07-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 520 ($M-H$) ⁻ .
Ví dụ 86	 <i>N</i>-(4-(3-((<i>S</i>)-1-(2-clophenyl)ethoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 76 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,05 (br s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 8,07-8,12 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 538 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 87	 <i>N</i>-(4-(3-(2-clophenoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 77 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,16-2,21 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 5H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,06-8,16 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 10,47 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 494 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 88	 <i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-clo-4-metylphenyl)ethoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 78 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (br s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,74 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 8,05-8,11 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 553 ($M+H$) ⁺ .
Ví dụ 89		Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 79 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,43-7,48 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,7

	2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-N-(4-(3-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)metoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit		Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 493 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 90	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)etoxypyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 80 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,84 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (br s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 5,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 523 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 91	 N-(4-(3-((2-clobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 81 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 4,00 (br s, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,36-7,42 (m, 6H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 524 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 92	 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-N-(4-(3-(2-(4-methylthiazol-5-yl)etoxypyrazin-2-yl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 82 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,05 (br s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 5,52 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 525 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 93	 N-(4-(3-(xyclohexylmetoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 83 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,18-1,45 (m, 6H), 1,72-1,82 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 4,06 (br s, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,71 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 8,02 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 496 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 94	 N-(4-(3-(3-(benzyloxy)azetidin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 84 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,84-3,88 (m, 2H), 4,05 (br s, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,47-5,51 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 5H), 7,45 (s, 4H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 543 (M-H) ⁻ .

Ví dụ 95	 2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)- N-(4-(3-(((S)-1-(2,4- dimethylphenyl)ethyl)amino)pyrazin-2- yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 63 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,08 (br s, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 5,48-5,52 (m, 1H), 6,20- 6,24 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); APCI- MS (<i>m/z</i>) 531 (M+H) ⁺ .
Ví dụ 96	 N-(4-(3-(4- (cyclopropanecarbonyl)piperazin-1- yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1- difluoropropyl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 49 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,66-0,76 (m, 4H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 2,19-2,46 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).
Ví dụ 97	 2-(4-(1,1-difluoropropyl)phenyl)-N-(4-(3-((2- hydroxy-1-phenylethyl)amino)pyrazin-2- yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 85 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,14- 2,25 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,83 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,47 (s, 3H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).
Ví dụ 98	 2-(4-(1,1-difluoro-2-hydroxypropyl)phenyl)- N-(4-(3-(((R)-1-(2,4- dimethylphenyl)ethoxy)pyrazin-2- yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 86 Phương pháp B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (br s, 1H), 5,50 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).
Ví dụ 99	 2-(4-(1,1-difluoropropyl)phenyl)-N-(4-(3-(4- (oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrazin-2- yl)phenyl)acetamit	Hợp chất trung gian 2 và hợp chất trung gian 87 Phương pháp A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 2,18- 2,28 (m, 6H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 4,39 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 7,46- 7,50 (m, 4H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); APCI-MS (<i>m/z</i>) 508 (M+H) ⁺ .

Hoạt tính dược lý

Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được sàng lọc về hoạt tính điều hòa ROR gamma bằng cách sử dụng thử nghiệm TR-FRET (LanthaScreen™ có sẵn từ hãng Invitrogen của Carlsbad, CA) được mô tả trong *JBC* 2011, 286, 26: 22707-10; và *Drug Metabolism and Disposition* 2009, 37, 10: 2069-78.

Thử nghiệm TR-FRET đối với ROR gamma:

Thử nghiệm này dựa trên nguyên tắc mà gắn kết giữa cơ chủ vận với ROR gamma dẫn đến sự thay đổi cấu hình quanh xoắn 12 trong miền gắn kết phối tử, dẫn đến ái lực cao với peptit đồng hoạt hóa. ROR gamma hoạt động chủ yếu, peptit đồng hoạt hóa Fluorescein-D22 được sử dụng trong thử nghiệm này được bổ sung khi không có mặt phối tử. Sự gắn kết của peptit đồng hoạt hóa, làm tăng tín hiệu TR-FRET trong khi sự gắn kết của tác nhân đối kháng làm giảm sự tuyển chọn peptit đồng hoạt hóa, làm giảm tín hiệu TR-FRET so với đối chứng không chứa hợp chất này. Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình hai bước, bước ủ sơ bộ với hợp chất này sau đó là bước phát hiện khi bổ sung kháng thể gắn thẻ terbium (Tb) kháng GST và các nhóm huỳnh quang gắn thẻ fluorescein làm chất nhận.

Hòa tan các hợp chất thử nghiệm hoặc hợp chất tham chiếu như T0901317 (Calbiochem) trong dimethylsulfoxit (DMSO) để điều chế 10,0 mM dung dịch gốc và pha loãng đến nồng độ mong muốn. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong phản ứng này là 4% (thể tích/thể tích). Điều chế hỗn hợp thử nghiệm bằng cách trộn 10nM miền gắn kết phối tử ROR gamma gắn thẻ GST (LBD) trong đệm thử nghiệm chứa 25 mM HEPES (pH 7,4), 100 mM NaCl, 5mM DTT và 0,01% BSA có hoặc không có hợp chất này ở nồng độ mong muốn. Ủ phản ứng này ở 22°C trong 1 giờ. Kết thúc bước ủ sơ bộ bằng cách bổ sung hỗn hợp phát hiện chứa 300nM peptit đồng hoạt hóa Fluorescein-D22 và 10nM kháng thể Tb kháng GST Lanthascreen vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi lắc trong 5 phút, ủ tiếp phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và đọc ở 4°C trên máy đọc Infinite F500 theo hướng dẫn của bộ kit (Invitrogen). Sự ức chế hợp chất thử nghiệm được tính dựa trên tỷ lệ TR-FRET là 520/495. Hoạt tính này được tính bằng phần trăm phản ứng đối chứng. Các giá trị IC₅₀ được tính từ đường cong đáp ứng liều bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Phân tích các hợp chất đã điều chế bằng cách sử dụng quy trình thử nghiệm trên đây và các kết quả thu được được nêu trong Bảng 1. Phần trăm ức chế ở các nồng độ 1,0 μ M và 10,0 μ M được đưa ra trong bảng này cùng với các giá trị IC₅₀ (nM) chi tiết cho các ví dụ được chọn. Các hợp chất này được thấy là có giá trị IC₅₀ nhỏ hơn 500nM, tốt hơn nếu nhỏ hơn 100nM, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 50nM.

Các giá trị IC₅₀ (nM) nêu trong Bảng 1 trong đó “A” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ giá trị IC₅₀ nhỏ hơn 50 nM; “B” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ giá trị IC₅₀ trong khoảng từ 50,01 đến 100,0 nM; “C” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ giá trị IC₅₀ lớn hơn 100,01 đến 500,0 nM và “D” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ giá trị IC₅₀ lớn hơn 500nM.

Bảng 2: Các kết quả sàng lọc *in-vitro*

Sàng lọc số	Ví dụ số	% ức chế ở		Khoảng IC ₅₀
		1 μ M	10 μ M	
1	Ví dụ 1	80,93	81,51	A
2	Ví dụ 2	76,07	82,71	A
3	Ví dụ 3	73,97	84,76	B
4	Ví dụ 4	60,73	77,81	D
5	Ví dụ 5	81,48	84,41	A
6	Ví dụ 6	87,42	86,39	A
7	Ví dụ 7	82,98	86,21	A
8	Ví dụ 8	73,56	85,3	C
9	Ví dụ 9	55,24	72,12	D
10	Ví dụ 10	78,16	82,96	B
11	Ví dụ 11	78,76	83,8	A
12	Ví dụ 12	85,57	83,01	A
13	Ví dụ 13	82,69	84,39	A
14	Ví dụ 14	74,44	83,84	C
15	Ví dụ 15	72,19	80,64	C
16	Ví dụ 16	69,91	60,55	-
17	Ví dụ 17	60,46	74,44	-
18	Ví dụ 18	32,41	71,16	-
19	Ví dụ 19	42,16	48,79	-
20	Ví dụ 20	65,47	78,01	-
21	Ví dụ 21	37,41	38,32	-
22	Ví dụ 22	46,68	56,2	-
23	Ví dụ 23	36,56	68,59	-
24	Ví dụ 24	61,61	83,62	-
25	Ví dụ 25	18,89	59,74	-
26	Ví dụ 26	71,91	79,57	C
27	Ví dụ 27	78,57	83,46	A
28	Ví dụ 28	73,7	77,57	C
29	Ví dụ 29	77,07	79,83	A
30	Ví dụ 30	81,32	82,48	A
31	Ví dụ 31	77,74	81,65	A

32	Ví dụ 32	15,29	65,07	-
33	Ví dụ 33	27,32	75,76	-
34	Ví dụ 34	57,91	66,83	-
35	Ví dụ 35	72,79	73,32	C
36	Ví dụ 36	2,6	8,3	-
37	Ví dụ 37	71,1	73,5	A
38	Ví dụ 38	70,7	74,9	C
39	Ví dụ 39	65,5	72,8	-
40	Ví dụ 40	71,4	76,9	A
41	Ví dụ 41	4,2	48,7	-
42	Ví dụ 42	51,9	76,1	-
43	Ví dụ 43	12,21	33,58	-
44	Ví dụ 44	76,87	84,14	A
45	Ví dụ 45	81,09	80,8	A
46	Ví dụ 46	69,96	77,08	-
47	Ví dụ 47	82,32	82,33	A
48	Ví dụ 48	79,22	84,07	A
49	Ví dụ 49	83,95	88,78	A
50	Ví dụ 50	83,15	82,98	A
51	Ví dụ 51	73,23	81,03	A
52	Ví dụ 52	78,62	84	A
53	Ví dụ 53	70,49	77,01	A
54	Ví dụ 54	23,1	42,4	-
55	Ví dụ 55	56,5	64,6	-
56	Ví dụ 56	73,44	85,81	C
57	Ví dụ 57	69,4	85,2	-
58	Ví dụ 58	80,3	90,7	C
59	Ví dụ 59	58,65	79,73	-
60	Ví dụ 60	69,57	82,97	C
61	Ví dụ 61	84,15	91,38	B
62	Ví dụ 62	65,6	84,79	-
63	Ví dụ 63	86,85	91,23	B
64	Ví dụ 64	76,23	84,93	C
65	Ví dụ 65	76,06	83,2	C
66	Ví dụ 66	88,41	90,15	A
67	Ví dụ 67	87,89	92,37	A
68	Ví dụ 68	93,52	96,9	A
69	Ví dụ 69	97,05	97,09	A
70	Ví dụ 70	94,1	93,75	A
71	Ví dụ 71	20,49	73,7	-
72	Ví dụ 72	86,9	93,39	A
73	Ví dụ 73	78,51	89,22	C
74	Ví dụ 74	79,25	89,87	B
75	Ví dụ 75	75,7	84,25	B
76	Ví dụ 76	78,06	87,5	C
77	Ví dụ 77	80,49	73,7	A
78	Ví dụ 78	89,59	93,87	A
79	Ví dụ 79	69,54	85,85	C
80	Ví dụ 80	69,47	86,27	C
81	Ví dụ 81	83,18	88,3	C
82	Ví dụ 82	37,88	80,06	-
83	Ví dụ 83	79,67	78,18	B
84	Ví dụ 84	83,77	81,93	B

85	Ví dụ 85	74,77	79,6	C
86	Ví dụ 86	84,51	86,05	B
87	Ví dụ 87	16,28	32,43	-
88	Ví dụ 88	87,37	85,55	A
89	Ví dụ 89	58,75	74,57	-
90	Ví dụ 90	90,71	93,86	A
91	Ví dụ 91	79,34	82,61	A
92	Ví dụ 92	83,54	88,04	B
93	Ví dụ 93	86,56	94,07	C
94	Ví dụ 94	15,85	45,59	-
95	Ví dụ 95	93,66	95,43	A
96	Ví dụ 96	47,68	77,2	-
97	Ví dụ 97	22,5	46,22	-
98	Ví dụ 98	89,55	89,01	A
99	Ví dụ 99	79,16	91,88	B

(--): Không xác định

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ

- N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;
- N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-metoxetyl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(3-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(2-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;
- N*-(4-(3-(4-clo-2-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;
- N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(3,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(2,4-diflophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl) axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-(triflometyl)phenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(*p*-tolyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-flophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-phenylpyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(4-Xyanophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;

- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-morpholinopyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(5-(4-flophenyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(1-(*tert*-butyl)-5-(4-flophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(1-(*tert*-butyl)-5-(4-flophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(4-axetyl Piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(4-clophenyl)pyrazin-2-yl)-2-flophenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-metoxi phenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(5-(4-flophenyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(5-(2-clophenyl)-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;
- N*-(4-(3-(2-clophenyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;
- 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(*o*-tolyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(2-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;

N-(4-(4-(4-clophenyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-dimethylmorpholino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(2-clophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(5-(2,4-diclophenyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(2-clo-4-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-ethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-(2-metoxylethyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(4-axetyl-2-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(pyrimidin-5-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-flo-2-methylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(2-clo-4-flophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(4-clophenyl)pyridin-4-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl) axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2,4-dimethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-flo-4-metylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(1-(2-clo-4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(2,4-diclophenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2,4-dimethylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*R*)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-etylphenyl)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(4-(xyclopropancarbonyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-((4-clophenyl)(metyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(benzyl(metyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(benzylamino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((1-phenyletyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*R*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((1-phenyletyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*R*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(metyl(1-phenyletyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((1-phenyletyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(metyl(1-phenyletyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(4-(3-((1-(4-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(4-(3-((1-(3-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(4-(3-((1-(4-clophenyl)etyl)(metyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(4-(3-((1-(2-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((1-(4-flo-2-metylphenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(((*S*)-1-(2-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(4-(3-((1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-((Xcyclohexylmetyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(((*S*)-1-(4-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(((*S*)-1-(2-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-flophenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(((*S*)-1-(2-clophenyl)etyl)amino)pyrazin-2-yl)-3-flophenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(benzyloxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;
 2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-((2-clo-4-florobenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(benzyloxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

(*R*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(1-phenyletoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(1-(2-xyclopropylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(1-phenylxyclopropoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)axetamit;

(*R*)-*N*-(4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-((*R*)-1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(4-(3-(1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-((*S*)-1-(2-clophenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-(2-Chlorophenoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)axetamit;

N-(4-(3-((*R*)-1-(2-clo-4-metylphenyl)etoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)axetamit;

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide;

N-(4-(3-((2-clophenyl)methoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)acetamide;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(2-(4-methylthiazol-5-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide;

N-(4-(3-(cyclohexylmethoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)acetamide;

N-(4-(3-(3-(benzyl)methoxy)azetidin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)acetamide;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(((*S*)-1-(2,4-dimethylphenyl)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide;

N-(4-(3-(4-(cyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)acetamide;

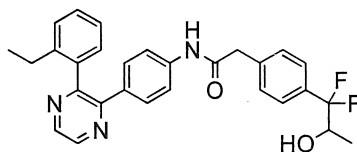
2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-((2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide;

2-(4-(1,1-diflo-2-hydroxypropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(((*R*)-1-(2,4-dimethylphenyl)methoxy)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide hoặc

2-(4-(1,1-diflopropyl)phenyl)-*N*-(4-(3-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)acetamide và

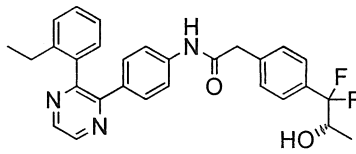
muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất có công thức



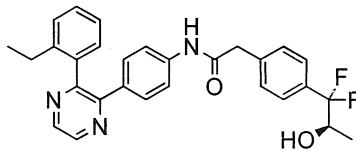
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất có công thức



hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất có công thức



hoặc muối được dụng của nó.

5. Dược phẩm hứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và tá dược được dụng.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó tá dược được dụng này là chất mang hoặc chất pha loãng.