(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) **1-0035853**

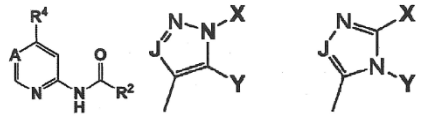
(51)[8] **C07D 471/04**; A61P 35/00; C07D 498/04; C07D 487/04; A61K 31/437

(13) **B**

(21) 1-2017-04988
(22) 27/06/2016
(86) PCT/EP2016/064899 27/06/2016
(87) WO 2017/001354 05/01/2017
(30) 62/185,852 29/06/2015 US
(45) 25/05/2023 422
(43) 25/07/2018 364A
(73) ASTRAZENECA AB (SE)
151 85 Södertälje, Sweden
(72) PIKE, Kurt, Gordon (GB); BARLAAM, Bernard, Christophe (FR); HAWKINS, Janet (GB); DE SAVI, Christopher (AU); VASBINDER, Melissa, Marie (US); HIRD, Alexander (GB); LAMB, Michelle (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT AMIT ĐA VÒNG DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA PHỤ THUỘC XYCLIN 9 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57)



(I) (A) (B)

Sáng chế đề xuất hợp chất pyriđin hoặc pyrimiđin có công thức (I) mà ức chế CDK9 và có thể hữu dụng để điều trị các bệnh siêu tăng sinh. Cụ thể là các hợp chất này dùng để điều trị các bệnh tăng sinh chẳng hạn như bệnh ung thư bao gồm các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già. A là C(R^5) hoặc N; R^5 là H, C_{1-3}alkyl, CN hoặc halogen; R^2 là heteroxycloalkyl có 3-7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3-7 cạnh được thế tùy ý; R^4 là (A) hoặc (B) trong đó X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh no hoặc no một phần, được thế tùy ý mà, ngoài nitơ bắc cầu, có thể chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S; J là N hoặc CR^{11}; và R^{11} là H hoặc C_{1-3}alkyl. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyriđin hoặc pyrimiđin nhất định để sử dụng trong việc điều trị các bệnh nhất định cụ thể là bệnh tăng sinh chẳng hạn như bệnh ung thư và trong việc điều chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh tăng sinh, đề cập đến dẫn xuất pyriđin hoặc pyrimiđin mới và đề cập đến quy trình điều chế chúng, cũng như là dược phẩm chứa chúng làm thành phần hoạt tính.

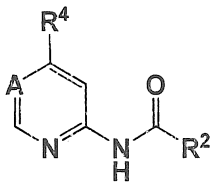
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza phụ thuộc xyclin (CDK) đại diện cho họ serin/threonin protein kinaza mà trở nên có hoạt tính khi liên kết với đối tác điều hòa xyclin. Phức hợp CDK/xyclin đầu tiên được xác định là chất điều hòa của sự tiến triển chu trình tế bào. Tuy nhiên gần đây hơn, phức hợp CDK/xyclin cũng tham gia vào sự phiên mã và xử lý mARN. CDK9/PTEFb (yếu tố kéo dài phiên mã dương b) phosphoryl hóa miền đầu tận cùng cacboxyl (CTD) của dưới đơn vị lớn của ARN polymeraza II (RNAP II), chủ yếu là Ser-2, điều hòa sự kéo dài của sự phiên mã. Sự ức chế CDK9 và sự kiềm chế phiên mã dẫn đến sự cạn kiệt nhanh của bản phiên mã mARN tồn tại trong thời gian ngắn và protein đi kèm bao gồm Mcl1 và c-myc, dẫn đến sự cảm ứng của sự chết tế bào theo chương trình ở tế bào khối u phụ thuộc nhiều vào protein sống sót này. Do đó, CDK phiên mã nhắm đích bao gồm CDK9 đại diện cho chiến lược trị liệu để điều trị các loại khối u phụ thuộc nhiều vào các protein sống sót chuyên nghiệp không bền này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già. Chất ức chế CDK9 cũng có thể có hoạt tính trị liệu ở các chỉ định bệnh khác bao gồm bệnh tim, bệnh do virut, viêm và chứng đau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được bộc lộ trong bản mô tả này là một loạt dẫn xuất pyriđin hoặc pyrimiđin mới mà ức chế CDK9 và có thể hữu dụng để điều trị các bệnh siêu tăng sinh. Cụ thể là các hợp chất để điều trị trong việc điều trị bệnh tăng sinh chẳng hạn như bệnh ung thư bao gồm các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I:



(I)

trong đó:

A là $C(R^5)$ hoặc N;

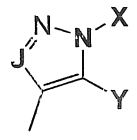
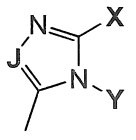
$\mathbf{R^5}$ là H, C_{1-3} alkyl, CN hoặc halogen;

$\mathbf{R^2}$ là heteroxycloalkyl có 3-7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3-7 cạnh;

độc lập được thế tùy ý bằng từ một đến ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có R^{10}, OR^{10}, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2 R^{10}$, $C(O) R^{10}$, $C(O)O R^{10}$, $OC(O) R^{10}$, $OC(O)O R^{10}$, NH_2, $NH R^{10}$, $N(R^{10})_2$, NHC(O)H, $NHC(O) R^{10}$, $N R^{10}C(O)H$, $N R^{10}C(O) R^{10}$, $NHS(O)_2 R^{10}$, $N R^{10}S(O)_2 R^{10}$, $NHC(O)O R^{10}$, $N R^{10}C(O)O R^{10}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NH R^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, $N R^{10}C(O)NH_2$, $N R^{10}C(O)NH R^{10}$, $N R^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH R^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHO R^{10}$, $C(O)NHS(O)_2 R^{10}$, $C(O)N R^{10}S(O)_2 R^{10}$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH R^{10}$, $S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2NHC(O)O R^{10}$, $S(O)_2N R^{10}C(O)O R^{10}$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I;, trong đó một hoặc nhiều nhóm CH_2 vòng có thể tùy ý được thay thế bằng số lượng tương ứng của nhóm -C(O), một hoặc nhiều nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc N-oxit;

R^{10}, vào mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó hai nhóm R^{10} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh; và mỗi nhóm R^{10} alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl nêu trên có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ

CN, OH,halogen, C_{1-3} alkyl, -O-C_{1-3} alkyl, NH_2, NH- C_{1-3} alkyl, và NHC(O)-C_{1-3} alkyl

R^4 là  hoặc 

trong đó X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh mà, ngoài nitơ bắc cầu, có thể chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, mà vòng có thể là no hoặc no một phần; trong đó một hoặc hai nhóm CH_2 vòng có thể tùy ý được thay thế bằng số lượng tương ứng của nhóm -C(O), một hoặc nhiều nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc N-oxit và trong đó vòng có thể được thế trên cacbon của vòng bằng một hoặc hai phần tử thế R^{10} hoặc trên nitơ của vòng bằng phần tử thế R^{12}.

J là N hoặc CR^{11}; và

R^{11} là H, C_{1-3} alkyl;

R^{12} vào mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-C_{1-6} alkyl, $C(O)NH_2$, C(O)H; trong đó nhóm R^{12} alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ CN, OH, và halogen, C_{1-3} alkyl, NH_2, và NH- C_{1-3} alkyl, NHC(O)-C_{1-3} alkyl, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X điển hình của Dạng A của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 14).

Hình 2 là biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình của Dạng A của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 14).

Hình 3 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X điển hình của Dạng A của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 25).

Hình 4 là biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình của Dạng A của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 25).

Hình 5 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X điển hình của Dạng B của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (Ví dụ 86).

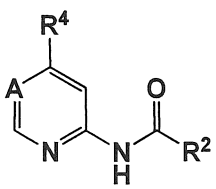
Hình 6 là biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình của Dạng B của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (Ví dụ 86).

Hình 7 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X điển hình của Dạng B của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 2).

Hình 8 là biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình của Dạng B của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 2).

Mô tả chi tiết sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I:



(I)

trong đó:

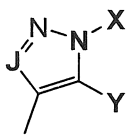
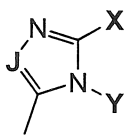
A là $C(R^5)$ hoặc N;

$\mathbf{R^5}$ là H, C_{1-3} alkyl, CN hoặc halogen;

$\mathbf{R^2}$ là heteroxycloalkyl có 3-7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3-7 cạnh;

độc lập được thế tùy ý bằng từ một đến ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có R^{10}, OR^{10}, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2 R^{10}$, $C(O) R^{10}$, $C(O)O R^{10}$, $OC(O) R^{10}$, $OC(O)O R^{10}$, NH_2, $NH R^{10}$, $N(R^{10})_2$, NHC(O)H, $NHC(O) R^{10}$, $N R^{10}C(O)H$, $N R^{10}C(O) R^{10}$, $NHS(O)_2 R^{10}$, $N R^{10}S(O)_2 R^{10}$, $NHC(O)O R^{10}$, $N R^{10}C(O)O R^{10}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NH R^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, $N R^{10}C(O)NH_2$, $N R^{10}C(O)NH R^{10}$, $N R^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH R^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHO R^{10}$, $C(O)NHS(O)_2 R^{10}$, $C(O)N R^{10}S(O)_2 R^{10}$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH R^{10}$, $S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2NHC(O)O R^{10}$, $S(O)_2N R^{10}C(O)O R^{10}$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I;, trong đó một hoặc nhiều nhóm CH_2 vòng có thể tùy ý được thay thế bằng số lượng tương ứng của nhóm -C(O), một hoặc nhiều nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc N-oxit;

R^{10}, vào mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó hai nhóm R^{10} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh; và mỗi nhóm R^{10} alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl nêu trên có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ CN, OH, halogen, C_{1-3} alkyl, -O-C_{1-3} alkyl, NH_2, NH- C_{1-3} alkyl, và NHC(O)-C_{1-3} alkyl.

$\mathbf{R^4}$ là  hoặc 

trong đó X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh mà, ngoài nitơ bắc cầu, có thể chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S mà vòng có thể là no hoặc no một phần; trong đó một hoặc hai nhóm CH_2 vòng có thể tùy ý được thay thế bằng

số lượng tương ứng của nhóm -C(O), một hoặc nhiều nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ vòng mà có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc N-oxit và trong đó vòng có thể được thế trên cacbon của vòng bằng một hoặc hai phần tử thế R^{10} hoặc trên nitơ của vòng bằng phần tử thế R^{12};

J là N hoặc CR^{11};

R^{11} là H, C_{1-3} alkyl; và

R^{12} vào mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-C_{1-6} alkyl, $C(O)NH_2$, C(O)H; trong đó nhóm R^{12} alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ CN, OH, và halogen, C_{1-3} alkyl, NH_2, và NH- C_{1-3} alkyl, $NHC(O)$-C_{1-3} alkyl, hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có Công thức (I) hữu dụng nhờ khả năng của chúng để ức chế hoạt tính CDK9 và theo đó cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều biến một mình hoặc một phần bởi CDK9.

Hợp chất có Công thức (I) có thể hữu dụng để điều trị các bệnh siêu tăng sinh. Cụ thể là các hợp chất để điều trị trong việc điều trị bệnh tăng sinh chẳng hạn như bệnh ung thư, bao gồm các bệnh máu ác tính chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)) bao gồm các loại phụ có vảy và không có vảy, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Sáng chế còn mô tả quy trình sản xuất hợp chất này, dược phẩm chứa chúng, và sử dụng chúng để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc tạo ra tác dụng chống tăng sinh ở động vật máu nóng chẳng hạn như người. Sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Để sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn, trước hết các thuật ngữ nhất định được định nghĩa. Các định nghĩa khác được nêu trong toàn bộ phần mô tả chi tiết sáng chế.

Phần mô tả được viết ra được coi như là đủ để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thực hiện được các phương án. Phần mô tả và các Ví dụ ở trên trình bày chi tiết các phương án nhất định và mô tả phương thức tốt nhất theo dự tính của tác giả sáng chế. Tuy nhiên, rõ ràng là, dù phần mô tả trên đây có được viết chi tiết đến mức nào thì các phương án cũng có thể được thực hiện theo nhiều cách và yêu cầu bảo hộ bao gồm dạng tương đương bất kỳ của chúng.

Trước khi mô tả chi tiết sáng chế, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các hợp phần hoặc các bước quy trình cụ thể, vì chúng có thể thay đổi. Như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, các danh từ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ ra điều ngược lại một cách rõ ràng. Các thuật ngữ chỉ số ít, cũng như là các thuật ngữ "một hoặc nhiều," và "ít nhất là một" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này.

Ngoài ra, "và/hoặc" khi được dùng trong bản mô tả này được coi như là sự bộc lộ cụ thể của mỗi một trong hai dấu hiệu hoặc thành phần cụ thể với hoặc không với dấu hiệu hoặc thành phần kia. Do đó, thuật ngữ "và/hoặc" như dùng trong cụm từ chẳng hạn như "A và/hoặc B" trong bản mô tả này được dự định là bao gồm "A và B", "A hoặc B", "A" (một mình), và "B" (một mình). Tương tự, thuật ngữ "và/hoặc" như được dùng trong cụm từ chẳng hạn như "A, B, và/hoặc C" được dự định là bao hàm mỗi một trong số các khía cạnh sau đây: A, B, và C; A, B, hoặc C; A hoặc C; A hoặc B; B hoặc C; A và C; A và B; B và C; A (một mình); B (một mình); và C (một mình).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà bản mô tả này đề cập đến. Ví dụ, các tài liệu Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; và Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised,

2000, Oxford University Press, cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ điển chung về nhiều thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này.
Các đơn vị, tiền tố, và ký hiệu được biểu thị ở dạng được chấp nhận bởi Hệ Đo Lường Quốc Tế (Système International de Unites - SI) của chúng. Các khoảng giá trị bằng số bao gồm cả các số xác định khoảng giá trị đó.

Cần hiểu rằng bất cứ khi nào các khía cạnh được mô tả trong bản mô tả này bằng ngôn ngữ "có chứa," các khía cạnh tương tự được mô tả trong các thuật ngữ "gồm có" và/hoặc "về cơ bản gồm có" cũng được bao gồm.

Các thuật ngữ "ức chế," "phong bế," và "kìm hãm" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này và dùng để chỉ sự giảm đi có ý nghĩa về mặt thống kê bất kỳ của hoạt tính sinh học, bao gồm sự phong bế hoàn toàn của hoạt tính. Ví dụ, "sự ức chế" có thể dùng để chỉ sự giảm đi khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc 100% của hoạt tính sinh học.

Sự tăng sinh tế bào có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực mà đo tốc độ phân chia tế bào, và/hoặc tỉ lệ tế bào trong quần thể tế bào trải qua sự phân chia tế bào, và/hoặc tốc độ mất tế bào từ quần thể tế bào do sự biệt hóa cuối cùng hoặc sự chết tế bào (*ví dụ*, sự kết hợp tymiđin).

Thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật bất kỳ *(ví dụ*, động vật có vú), bao gồm, nhưng không giới hạn ở con người, động vật linh trưởng không phải là người, động vật gặm nhấm, và động vật tương tự, mà là đối tượng tiếp nhận điều trị cụ thể. Thông thường, các thuật ngữ "đối tượng" và "bệnh nhân" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này để chỉ đối tượng là người.

Thuật ngữ "dược phẩm" dùng để chỉ chế phẩm mà ở dạng cho phép có hoạt tính sinh học của thành phần hoạt tính, và mà không chứa các thành phần khác mà gây độc không chấp nhận được đối với đối tượng sẽ sử dụng dược phẩm này. Dược phẩm này có thể là tiệt trùng.

Các thuật ngữ chẳng hạn như "điều trị" hoặc "sự điều trị" hoặc "để điều trị" hoặc "làm nhẹ bớt" hoặc "để làm nhẹ bớt" dùng để chỉ cả (1) biện pháp trị liệu mà chữa trị, làm chậm, làm giảm triệu chứng, và/hoặc làm dừng sự tiến triển của tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn được chẩn đoán và (2) biện pháp phòng ngừa hoặc ngăn chặn mà ngăn chặn và/hoặc làm chậm sự phát triển của tình trạng bệnh lý

hoặc rối loạn được nhắm đến. Do đó, những người cần điều trị bao gồm những người đã mắc rối loạn; những người đã được xác nhận là có rối loạn; và những người mà rối loạn của họ cần phải được ngăn ngừa. Theo khía cạnh nhất định, đối tượng "được điều trị" thành công đối với bệnh ung thư theo phương pháp theo sáng chế nếu bệnh nhân thể hiện, *ví dụ*, sự thuyên giảm toàn bộ, một phần, hoặc tạm thời của loại bệnh ung thư nhất định.

Các thuật ngữ "ung thư", "khối u", "thuộc ung thư", và "ác tính" dùng để chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú thường đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không điều hòa. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm nhưng không giới hạn ở, các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Thuật ngữ "chất gây độc tế bào" như được dùng trong bản mô tả này được xác định theo nghĩa rộng và dùng để chỉ chất mà ức chế hoặc ngăn chặn chức năng của tế bào và/hoặc gây ra sự phá hủy tế bào (sự chết tế bào), và/hoặc gây ra tác dụng chống tăng sản/chống tăng sinh. V dụ, chất gây độc tế bào ngăn chặn trực tiếp hoặc gián tiếp sự phát triển, sự trưởng thành, hoặc sự lây lan của tế bào khối u tăng sản. Thuật ngữ này cũng bao gồm các chất chỉ gây ra tác dụng kìm hãm tế bào và không có tác dụng gây độc tế bào đơn thuần. Thuật ngữ này bao gồm chất hóa trị liệu như xác định dưới đây, cũng như là các chất đối kháng HER2 khác, chất chống tạo mạch, chất ức chế tyrosin kinaza, chất ức chế protein kinaza, thành viên của họ xytokin, chất đồng vị phóng xạ, và độc tố chẳng hạn như độc tố có hoạt tính enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật hoặc động vật.

Thuật ngữ "chất hóa trị liệu" là tập hợp con của thuật ngữ "chất gây độc tế bào" có chứa hợp chất hóa học tổng hợp hoặc tự nhiên.

Theo phương pháp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân để thúc đẩy đáp ứng trị liệu dương tính đối với bệnh ung thư. Thuật ngữ "đáp ứng trị liệu dương tính" đối với sự điều trị ung thư dùng để chỉ sự cải thiện ở triệu chứng đi kèm với bệnh.

Ví dụ, sự cải thiện ở bệnh có thể được xác định là đáp ứng hoàn toàn. Thuật ngữ "đáp ứng hoàn toàn" dùng để chỉ sự vắng mặt của bệnh có thể phát hiện được về mặt lâm sàng với sự bình thường hóa của kết quả thử nghiệm bất kỳ trước đó. Theo cách khác, sự cải thiện trong bệnh có thể được phân loại là đáp ứng một phần. "Đáp ứng trị liệu dương tính" bao hàm sự giảm đi hoặc sự ức chế của sự tiến triển và/hoặc thời gian tồn tại của bệnh ung thư, sự giảm đi hoặc sự giảm bớt của mức độ nghiêm trọng của bệnh ung thư, và/hoặc sự giảm bớt của một hoặc nhiều triệu chứng của chúng bắt nguồn từ việc dùng hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh cụ thể, thuật ngữ này dùng để chỉ một, hai hoặc ba hoặc nhiều kết quả sau khi dùng hợp chất théo sáng chế:

(1) sự làm ổn định, sự giảm đi hoặc sự loại trừ của quần thể tế bào ung thư;

(2) sự làm ổn định hoặc sự giảm đi của sự phát triển ung thư;

(3) sự suy yếu trong việc hình thành bệnh ung thư;

(4) sự loại bỏ, xóa bỏ, hoặc kiểm soát bệnh ung thư nguyên phát, khu vực và/hoặc di căn;

(5) sự giảm đi của tỷ lệ tử vong;

(6) sự tăng lên của khả năng sống, thời gian tồn tại, hoặc tỷ lệ không mắc bệnh, không tái phát, không tiến triển, và/hoặc toàn thể;

(7) sự tăng lên của tỷ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, hoặc số lượng bệnh nhân đáp ứng hoặc có sự thuyên giảm;

(8) sự giảm đi của tỷ lệ nhập viện,

(9) sự giảm đi của thời gian nhập viện,

(10) kích thước của bệnh ung thư được duy trì và không tăng lên hoặc tăng lên ít hơn 10%, tốt hơn là ít hơn 5%, tốt hơn là ít hơn 4%, tốt hơn là ít hơn 2%, và

(11) sự tăng lên của số lượng bệnh nhân có sự thuyên giảm.

(12) sự giảm đi của số lượng liệu pháp hỗ trợ (*ví dụ*, hóa trị hoặc liệu pháp hormon) mà theo cách khác cần thiết để điều trị bệnh ung thư.

Đáp ứng lâm sàng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các kỹ thuật sàng lọc chẳng hạn như PET, quét ảnh cộng hưởng từ (MRI), chụp ảnh tia X, quét X quang vi tính (CT), đếm tế bào theo dòng hoặc phân tích phân loại tế bào hoạt

hóa bằng huỳnh quang (FACS), mô học, bệnh lý tổng thể, và hóa học máu, bao gồm nhưng không giới hạn ở sự thay đổi có thể phát hiện được bằng ELISA, RIA, sắc ký, và kỹ thuật tương tự. Ngoài các đáp ứng trị liệu dương tính này, đối tượng trải qua liệu pháp có thể trải qua tác dụng có lợi của sự cải thiện của triệu chứng liên quan đến bệnh.

Trong bản mô tả này tiền tố C_{x-y} như được dùng trong các thuật ngữ chẳng hạn như C_{x-y}alkyl và dạng tương tự (khi x và y là số nguyên) dùng để chỉ khoảng giá trị bằng số của nguyên tử cacbon có mặt trong nhóm này; ví dụ, C_{1-4}alkyl bao gồm C_1alkyl (metyl), C_2alkyl (etyl), C_3alkyl (propyl và isopropyl) và C_4alkyl (butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, và *t*-butyl).

Trừ khi được chỉ ra cụ thể, nguyên tử liên kết của nhóm có thể là nguyên tử thích hợp bất kỳ của nhóm đó; ví dụ, propyl bao gồm prop-1-yl và prop-2-yl.

Như được dùng trong bản mô tả này, cụm từ "được thế tùy ý," dùng để chỉ sự thế là tùy ý và do đó nhóm được chỉ ra có thể là được thế hoặc không được thế. Trong trường hợp sự thế là điều mong muốn, số lượng hyđro bất kỳ trên nhóm được chỉ ra có thể được thay thế bằng việc lựa chọn từ phần tử thế được chỉ định, với điều kiện là hóa trị bình thường của nguyên tử trên phần tử thế cụ thể không bị vượt quá, và sự thế tạo ra hợp chất ổn định.

Theo một khía cạnh, khi nhóm cụ thể được chỉ ra dưới dạng được thế tùy ý bằng "một hoặc nhiều" phần tử thế, nhóm cụ thể này có thể không được thế. Theo khía cạnh khác, nhóm cụ thể này có thể mang một phần tử thế. Theo khía cạnh khác, phần tử thế cụ thể có thể mang hai phần tử thế. Theo khía cạnh khác nữa, nhóm cụ thể này có thể mang ba phần tử thế. Theo khía cạnh khác nữa, nhóm cụ thể này có thể mang bốn phần tử thế. Theo khía cạnh khác, nhóm cụ thể này có thể mang một hoặc hai phần tử thế. Theo khía cạnh khác nữa, nhóm cụ thể này có thể không được thế, hoặc có thể mang một hoặc hai phần tử thế.

Như được dùng trong bản mô tả này thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ cả gốc hyđrocarbon no mạch thẳng và mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon nhất định. Việc đề cập đến nhóm alkyl cụ thể chẳng hạn như "propyl" chỉ cụ thể đối với phiên bản mạch thẳng và việc đề cập đến nhóm alkyl mạch nhánh cụ thể chẳng hạn như "isopropyl" chỉ cụ thể đối với phiên bản mạch nhánh. Theo một

khía cạnh, "alkyl" có thể là "C_{1-4}alkyl." Theo khía cạnh khác, "alkyl" và "C_{1-4}alkyl" có thể là "C_{1-3}alkyl." Theo khía cạnh khác, "alkyl," "C_{1-4}alkyl," và "C_{1-3}alkyl" có thể là metyl. Quy ước tương tự áp dụng cho các thuật ngữ chung khác, ví dụ "alkenyl" và "alkynyl".

"Xycloalkyl" là vòng alkyl no hoặc chưa no một phần, đơn vòng chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ minh họa về xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

"Heteroxycloalkyl" là vòng đơn vòng no hoặc no một phần chứa từ 3 đến 7 nguyên tử vòng mà 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử vòng của nó được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy, mà vòng có thể được liên kết cacbon hoặc nitơ, trong đó nhóm -CH_2- có thể tùy ý được thay thế bằng -C(O)-; trong đó nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của vòng tùy ý được oxy hóa để tạo thành (các) N-oxit hoặc S-oxit (tức là sulfoxit và sulfon); trong đó –NH của vòng được thế tùy ý bằng axetyl, formyl, metyl hoặc mesyl; và trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo. Ví dụ minh họa về "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh" bao gồm, imiđazolinyl, pyrazoliđinyl, piperazinyl, piperiđinyl, pyroliđinyl, oxazinyl, morpholinyl, hexahyđropyrimiđinyl, và thiomorpholinyl.

Các giá trị thích hợp đối với nhóm R bất kỳ (R^1 đến R^{12}) hoặc một phần hoặc phần tử thế bất kỳ đối với nhóm này bao gồm:

đối với C_{1-4}alkyl: metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, 2-metylpropyl và *tert*-butyl;

đối với C_{1-6}alkyl: C_{1-4}alkyl, pentyl, 2,2-đimetylpropyl, 3-metylbutyl và hexyl;

đối với C_{3-7} xycloalkyl: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl xyclohexyl, và xycloheptyl;

đối với halo hoặc halogen: flo, clo, brom và iot;

đối với heteroxycloalkyl: pyroliđinyl, piperiđinyl, *N*-axetylpiperiđinyl, *N*-metylpiperiđinyl, *N*-formylpiperazinyl, *N*-mesylpiperazinyl, homopiperazinyl, piperazinyl, azetiđinyl, oxetanyl, morpholinyl, pyranyl, đihyđro-*2H*-pyranyl, tetrahyđrofuranyl, 2,5-dioximiđazoliđinyl, và 2,2-đimetyl-1,3-đioxolanyl

Cần lưu ý rằng các ví dụ được đưa ra đối với các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này không làm giới hạn sáng chế.

Như được dùng trong bản mô tả này, cụm từ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của hợp chất hoặc hợp phần mà đủ để làm cải biến đáng kể và dương tính triệu chứng và/hoặc tình trạng bệnh cần điều trị (ví dụ như, tạo ra đáp ứng lâm sàng dương tính). Lượng hữu hiệu của thành phần hoạt tính để sử dụng trong dược phẩm sẽ thay đổi theo tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, thời gian điều trị, bản chất của liệu pháp đồng thời, (các) thành phần hoạt tính cụ thể được sử dụng, (các) tá dược/(các) chất mang dược dụng cụ thể được sử dụng, và các yếu tố tương tự trong hiểu biết và chuyên môn của bác sĩ tham gia.

Cụ thể là, lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I) để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư là lượng đủ để làm nhẹ bớt triệu chứng ở động vật máu nóng chẳng hạn như người, triệu chứng của bệnh ung thư và bệnh tăng sinh tủy xương, làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư và bệnh tăng sinh tủy xương, hoặc làm giảm nguy cơ xấu đi ở bệnh nhân có triệu chứng của bệnh ung thư và bệnh tăng sinh tủy xương.

Như được dùng trong bản mô tả này, cụm từ "nhóm dời chuyển" được dự định là dùng để chỉ nhóm có thể dễ dàng thay thế được bằng nhóm ưa nhân chẳng hạn như nhóm ưa nhân amin, và nhóm ưa nhân rượu, hoặc nhóm ưa nhân thiol. Ví dụ về nhóm dời chuyển thích hợp bao gồm halo, chẳng hạn như clo và brom, và nhóm sulfonyloxy, chẳng hạn như metansulfonyloxy và toluen-4-sulfonyloxy.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược dụng" dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, dược phẩm, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm bảo vệ" được dự định là dùng để chỉ nhóm được dùng để ngăn chặn nhóm hoạt tính được chọn (chẳng hạn như các nhóm cacboxy, amino, hyđroxy, và mercapto) trải qua các phản ứng không mong muốn.

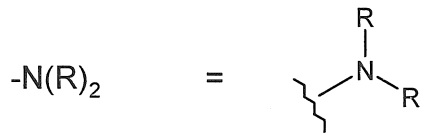
Ví dụ minh họa về nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm hyđroxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở nhóm axyl; nhóm alkanoyl chẳng hạn như axetyl; nhóm

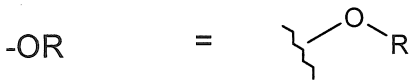
aroyl, chẳng hạn như benzoyl; nhóm silyl, chẳng hạn như trimetylsilyl; và nhóm arylmetyl, chẳng hạn như benzyl. Điều kiện khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ hyđroxy nêu trên sẽ cần thay đổi theo sự lựa chọn nhóm bảo vệ. Do đó, ví dụ, nhóm axyl chẳng hạn như nhóm alkanoyl hoặc aroyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách thủy phân với bazơ thích hợp chẳng hạn như kim loại kiềm hyđroxit, ví dụ lithi hoặc natri hyđroxit. Theo cách khác nhóm silyl chẳng hạn như trimetylsilyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng florua hoặc bằng axit trong nước; hoặc nhóm arylmetyl chẳng hạn như nhóm benzyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hyđro hóa trong sự có mặt của chất xúc tác chẳng hạn như paladi-trên-cacbon.

Ví dụ minh họa về nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm amino bao gồm, nhưng không giới hạn ở nhóm axyl; nhóm alkanoyl chẳng hạn như axetyl; nhóm alkoxycacbonyl, chẳng hạn như metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, và *t*-butoxycacbonyl; nhóm arylmetoxycacbonyl, chẳng hạn như benzyloxycacbonyl; và nhóm aroyl, như benzoyl. Điều kiện khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ amino nêu trên cần thay đổi theo sự lựa chọn nhóm bảo vệ. Do đó, ví dụ, nhóm axyl chẳng hạn như nhóm alkanoyl hoặc nhóm alkoxycacbonyl hoặc nhóm aroyl có thể được loại bỏ ví dụ, bằng cách thủy phân với bazơ thích hợp chẳng hạn như kim loại kiềm hyđroxit, ví dụ lithi hoặc natri hyđroxit. Theo cách khác nhóm axyl chẳng hạn như nhóm *t*-butoxycacbonyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit thích hợp như axit clohyđric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit trifloaxetic và nhóm arylmetoxycacbonyl chẳng hạn như nhóm benzyloxycacbonyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hyđro hóa qua chất xúc tác chẳng hạn như paladi-trên-cacbon, hoặc bằng cách xử lý bằng axit Lewis, ví dụ bo triclorua. Nhóm bảo vệ thay thế thích hợp đối với nhóm amino bậc một là, ví dụ, nhóm phthaloyl, mà có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng alkylamin, ví dụ đimetylaminopropylamin hoặc 2-hyđroxyetylamin, hoặc bằng hyđrazin.

Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện bất kỳ trong quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực hóa học, hoặc chúng có thể được loại bỏ trong bước phản ứng hoặc bước phụ muộn hơn.

Khi đề cập đến phần tử thế "R" nhằm mục đích minh họa, các định nghĩa phần tử thế sau đây dùng để chỉ cấu trúc được chỉ ra:





Trong sáng chế này cần hiểu rằng hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của chúng có thể thể hiện hiện tượng hỗ biến và các hình vẽ công thức trong bản mô tả này có thể chỉ đại diện cho một trong các dạng hỗ biến có thể có. Cần hiểu rằng sáng chế bao hàm dạng hỗ biến bất kỳ mà có hoạt tính ức chế CDK9 và không chỉ giới hạn ở một dạng hỗ biến bất kỳ được sử dụng tròn hình vẽ công thức đó.

Cũng cần hiểu rằng các hợp chất nhất định có Công thức (I) và muối của chúng có thể tồn tại ở dạng solvat hóa cũng như là dạng không solvat hóa chẳng hạn như, ví dụ, dạng hyđrat hóa. Cần hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các dạng solvat hóa này mà có hoạt tính ức chế CDK9.

Các hợp chất có Công thức (I) cũng có thể được đề xuất dưới dạng este có thể thủy phân *in vivo*. Este có thể thủy phân *in vivo* của hợp chất có Công thức (I) chứa nhóm cacboxy hoặc nhóm hyđroxy là, ví dụ este dược dụng mà được phân cắt trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra axit hoặc rượu mẹ. Este này có thể được xác định bằng cách dùng, ví dụ, trong tĩnh mạch cho động vật thử nghiệm, hợp chất được thử nghiệm và sau đó xét nghiệm dịch cơ thể của động vật thử nghiệm.

Este dược dụng thích hợp đối với cacboxy bao gồm C_{1-6}alkoxymetyl este ví dụ metoxymetyl, C_{1-6}alkanoyloxymetyl este ví dụ pivaloyloxymetyl, phthaliđyl este, C_{3-8}xycloalkcacbonyloxyC_{1-6}alkyl este ví dụ 1-xyclohexylcacbonyloxyetyl, (1,3-đioxolen-2-on)ylmetyl este ví dụ (5-metyl-1,3-đioxolen-2-on)ylmetyl, và C_{1-6}alkoxycacbonyloxyetyl este ví dụ 1-metoxycacbonyloxyetyl; và có thể được tạo thành ở nhóm cacboxy bất kỳ trong các hợp chất theo sáng chế.

Este dược dụng thích hợp đối với hyđroxy bao gồm este vô cơ chẳng hạn như phosphat este (bao gồm phosphoramiđic este vòng) và α-axyloxyalkyl ete và hợp chất liên quan mà là kết quả của sự thủy phân *in vivo* của sự phá vỡ este để tạo ra nhóm hyđroxy mẹ. Ví dụ về α-axyloxyalkyl ete bao gồm axetoxymetoxy và 2,2-đimetylpropionyloxymetoxy. Các lựa chọn của nhóm tạo thành este có thể thủy phân *in vivo* cho hyđroxy bao gồm C_{1-10}alkanoyl, ví dụ axetyl, benzoyl, phenylaxetyl, benzoyl được thế và phenylaxetyl; C_{1-10}alkoxycacbonyl (để tạo ra alkyl cacbonat este), ví dụ etoxycacbonyl; đi-C_{1-4}alkylcarbamoyl và *N*-(đi-C_{1-4}alkylaminoetyl)-*N*-C_{1-4}alkylcarbamoyl (để tạo ra carbamat); đi-C_{1-4}alkylaminoaxetyl và cacboxyaxetyl. Ví dụ về phần tử thế vòng trên phenylaxetyl và benzoyl bao gồm aminometyl, C_{1-4}alkylaminometyl và đi-(C_{1-4}alkyl)aminometyl, và morpholino hoặc piperazino được liên kết từ nitơ của nguyên tử vòng thông qua nhóm liên kết metylen với vị trí 3 hoặc 4 của vòng benzoyl. Este có thể thủy phân *in vivo* thích hợp khác bao gồm, ví dụ, $R^AC(O)OC_{1-6}$alkyl-CO-, trong đó R^A là ví dụ, benzyloxy-C_{1-4}alkyl, hoặc phenyl. Phần tử thế thích hợp trên nhóm phenyl trong este này bao gồm, ví dụ, 4-C_{1-4}alkylpiperazino-C_{1-4}alkyl, piperazino-C_{1-4}alkyl và morpholino-C_{1-4}alkyl.

Hợp chất có Công thức (I) có thể tạo thành muối axit hoặc bazơ dược dụng ổn định, và trong trường hợp này việc dùng hợp chất này dưới dạng muối có thể thích hợp. Các ví dụ về muối cộng axit bao gồm axetat, ađipat, ascorbat, benzoat, benzensulfonat, bicacbonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, cholin, xitrat, xyclohexyl sulfamat, đietylenđiamin, etansulfonat, fumarat, glutamat, glycolat, hemisulfat, 2-hyđroxyetylsulfonat, heptanoat, hexanoat, hyđroclorua, hyđrobromua, hyđroiođua, hyđroxymaleat, lactat, malat, maleat, metansulfonat, meglumin, 2-naphtalensulfonat, nitrat, oxalat, pamoat, persulfat, phenylaxetat, phosphat, điphosphat, picrat, pivalat, propionat, quinat, salixylat, stearat, sucxinat, sulfamat, sulfanilat, sulfat, tartrat, tosylat (p-toluensulfonat), trifloaxetat, và undecanoat. Các ví dụ về muối bazơ bao gồm muối amoni; muối kim loại kiềm chẳng hạn như muối natri, lithi và kali; muối kim loại kiềm thổ chẳng hạn như muối nhôm, canxi và magie; muối của bazơ hữu cơ chẳng hạn như muối đixyclohexylamin và N-metyl-D-glucamin; và muối của axit amin chẳng hạn như

arginin, lysin, ornithin, và vân vân. Ngoài ra, nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn bằng các tác nhân như: alkyl halogenua bậc thấp, chẳng hạn như metyl, etyl, propyl, và butyl halogenua; đialkyl sulfat chẳng hạn như đimetyl, đietyl, đibutyl; điamyl sulfat; halogenua mạch dài chẳng hạn như đexyl, lauryl, myristyl và stearyl halogenua; arylalkyl halogenua chẳng hạn như benzyl bromua và các tác nhân khác. Muối chấp nhận được về mặt sinh lý không độc được ưu tiên, mặc dù các muối khác có thể hữu dụng, chẳng hạn như trong việc tách hoặc tinh chế sản phẩm.

Muối có thể được tạo thành bởi các phương thức thông thường, chẳng hạn như bằng cách cho dạng bazơ tự do của sản phẩm phản ứng với một hoặc nhiều chất tương đương của axit thích hợp trong dung môi hoặc môi trường trong đó muối không hòa tan, hoặc trong dung môi chẳng hạn như nước, mà được loại bỏ *trong chân không* hoặc bằng cách làm đông khô hoặc bằng cách trao đổi anion của muối này với anion khác trên nhựa trao đổi ion thích hợp.

Hợp chất có Công thức (I) có các tâm bất đối xứng, và do đó tồn tại dưới dạng các chất đồng phân lập thể. Cần hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể này, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quan. Trong chừng mực mà hợp chất có Công thức (I) có thể tồn tại ở dạng có hoạt tính quang học hoặc triệt quang, sáng chế bao gồm trong định nghĩa của nó dạng có hoạt tính quang học hoặc triệt quang bất kỳ mà có hoạt tính nêu trên. Sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể có hoạt tính như được xác định trong bản mô tả này.

Việc tổng hợp các dạng có hoạt tính quang học có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn của hóa học hữu cơ đã biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách tổng hợp từ nguyên liệu bắt đầu có hoạt tính quang học hoặc bằng cách phân giải dạng triệt quang. Các chất triệt quang có thể được tách thành các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bằng cách sử dụng các quy trình đã biết (xem, ví dụ, Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p104-107). Quy trình thích hợp gồm có sự tạo thành của dẫn xuất không đối quang bằng phản ứng của nguyên liệu triệt quang với chất phụ trợ không đối xứng, sau đó là sự tách, ví dụ bằng sắc ký, của các chất đồng phân không đối quang và sau đó phân cắt các loại

phụ trợ. Tương tự, hoạt tính nêu trên có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm tiêu chuẩn được đề cập đến dưới đây.

Do đó, trong toàn bộ bản mô tả này, khi đề cập đến hợp chất có Công thức (I), cần hiểu rằng thuật ngữ hợp chất bao gồm các chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, và các dạng đa hình mà ức chế hoạt tính CDK9 ở người hoặc động vật.

Chất đồng phân lập thể có thể được tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được phân lập bằng cách tách chất triệt quang ví dụ bằng kết tinh phân đoạn, phân giải hoặc HPLC. Chất đồng phân không đối quang có thể được phân lập bằng cách tách theo các tính chất vật lý khác nhau của chất đồng phân không đối quang, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn, HPLC hoặc sắc ký nhanh. Theo cách khác chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tạo ra bằng cách tổng hợp không đối xứng từ nguyên liệu bắt đầu không đối xứng trong điều kiện mà sẽ không gây ra sự triệt quang hóa hoặc sự epime hóa, hoặc bằng cách tạo dẫn xuất, với chất phản ứng không đối xứng.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được tạo ra (được tạo ra bằng cách tách, bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng phương pháp khác) nó được tạo ra một cách thuận lợi về cơ bản là được phân lập từ chất đồng phân lập thể khác của cùng hợp chất. Theo một khía cạnh, hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có Công thức (I) có thể chứa ít hơn 30%, cụ thể là ít hơn 20%, và cụ thể hơn là ít hơn 10% theo khối lượng của (các) chất đồng phân lập thể khác của cùng hợp chất. Theo khía cạnh khác, hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có Công thức (I) có thể chứa ít hơn 6%, cụ thể là ít hơn 3%, và cụ thể hơn là ít hơn 2% theo khối lượng của (các) chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Theo khía cạnh khác, hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể cụ thể của hợp chất có Công thức (I) có thể chứa ít hơn 1%, cụ thể là ít hơn 0,5%, và cụ thể hơn là ít hơn 0,3%, và cụ thể hơn nữa là ít hơn 0,1% theo khối lượng của (các) chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Khi cấu hình tuyệt đối của các chất đồng phân lập thể được phân lập không được xác định, các chất đồng phân lập thể có thể được phân biệt bằng phương pháp điều chế hoặc tách. Ví dụ, các chất đồng

phân lập thể được phân lập có thể được phân biệt bằng thời gian rửa giải của chúng và được ghi là, ví dụ, chất đồng phân 1, chất đồng phân 2, v.v.

Theo sáng chế hợp chất theo sáng chế có mặt ở một số dạng khác nhau về cấu trúc. Mục đích của sáng chế là đề xuất các dạng tinh thể về cơ bản tinh khiết theo một số khía cạnh của sáng chế.

Một số dạng cấu trúc theo sáng chế có thể mang lại lợi thế. Ví dụ, một số dạng của hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng xử lý và lưu trữ hơn. Các dạng khác của hợp chất theo sáng chế có thể xác định đặc điểm được dễ dàng hơn bởi vì nó tồn tại ở trạng thái đã được xác định rõ. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tổng hợp được dễ dàng hơn theo phương thức có thể lặp lại được và nhờ đó dễ dàng xử lý hơn khi sản xuất quy mô lớn.

Khi dạng đa hình cụ thể được cung cấp, nó được cung cấp một cách thuận lợi về cơ bản tách rời khỏi các dạng đa hình khác của cùng hợp chất. Theo một khía cạnh, hỗn hợp chứa dạng đa hình cụ thể của hợp chất có Công thức (I) có thể chứa ít hơn 30%, cụ thể là ít hơn 20%, và cụ thể hơn là ít hơn 10% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của cùng hợp chất. Theo khía cạnh khác, hỗn hợp chứa dạng đa hình cụ thể của hợp chất có Công thức (I) có thể chứa ít hơn 6%, cụ thể là ít hơn 3%, và cụ thể hơn là ít hơn 2% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của hợp chất. Theo khía cạnh khác, hỗn hợp chứa dạng đa hình cụ thể của hợp chất có Công thức (I) có thể chứa ít hơn 1%, cụ thể là ít hơn 0,5%, và cụ thể hơn là ít hơn 0,3%, và cụ thể hơn nữa là ít hơn 0,1% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của hợp chất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc trưng bởi vị trí và cường độ của các đỉnh chính trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, nhưng cũng có thể đặc trưng bởi quang phổ FT-IR thông thường. Chúng có thể được sử dụng để phân biệt một dạng tinh thể này với các dạng tinh thể khác của hợp chất. Các hợp chất theo sáng chế đặc trưng bởi sự kết tinh cao, *tức là* có độ kết tinh cao hơn so với các dạng khác. Cách diễn đạt "dạng khác bất kỳ" có nghĩa là anhyđrat, hyđrat, solvat, và chất đa hình hoặc dạng vô định hình của chúng được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật. Ví dụ về các dạng khác bất kỳ của hợp chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anhyđrat, monohyđrat, dihyđrat, sesquihyđrat, trihyđrat, chất thơm pha rượu,

chẳng hạn như metanolat và etanolat, và các dạng đa hình hoặc dạng vô định hình của chúng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể đặc trưng bởi tế bào đơn vị của nó. Hợp chất theo sáng chế được điều chế theo sáng chế có thể được phân tích bằng XRPD, kỹ thuật đã biết bản chất.

Lượng nước trong hợp chất có thể được xác định bằng phân tích nhiệt trọng, kỹ thuật đã biết bản chất.

Các phương án khác của sáng chế như sau. Các phương án khác này đề cập đến hợp chất có Công thức (I) và muối dược dụng của chúng. Các phần tử thế cụ thể này có thể được sử dụng, khi thích hợp, với định nghĩa bất kỳ, các yêu cầu bảo hộ hoặc các phương án được xác định ở trên hoặc sau đây.

A

Theo một khía cạnh, **A** là $C(R^5)$.

R^5

Theo một khía cạnh của sáng chế $\mathbf{R^5}$ là halogen.

Theo một khía cạnh của sáng chế $\mathbf{R^5}$ là clo.

Theo một khía cạnh của sáng chế $\mathbf{R^5}$ là flo.

Theo một khía cạnh của sáng chế $\mathbf{R^5}$ là xyano.

R^2

Theo một khía cạnh $\mathbf{R^2}$ là xycloalkyl có 3-7 cạnh.

Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là xycloalkyl có 3-7 cạnh được thế bằng $NHCOR^{10}$ hoặc R^{10}.

Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là xyclohexyl được thế bằng $NHCOR^{10}$.

Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là xyclopropyl được thế bằng R^{10}.

Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là heteroxycloalkyl có 3-7 cạnh.

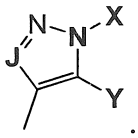
Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là heteroxycloalkyl có 3-7 cạnh được thế bằng $NHCOR^{10}$.

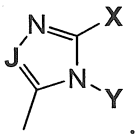
Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là piperiđinyl.

Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là xyclobutyl.

Theo khía cạnh khác $\mathbf{R^2}$ là xyclobutyl được thế bằng R^{10}.

R^4

Theo một khía cạnh R^4 là  .

Theo khía cạnh khác R^4 là  .

J

Theo một khía cạnh J là $C(R^{11})$ và R^{11} là H.

X và Y

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại khác nữa mà là oxy.

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh chứa nguyên tử khác loại khác nữa mà là nitơ.

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh trong đó một CH_2 được thế bằng hai nhóm metyl.

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh trong đó một CH_2 được thế bằng hai nhóm metyl.

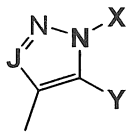
Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một khía cạnh **X** và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh trong đó một CH_2 được thế bằng hai nhóm metyl.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^2 là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

R^4 là  ; và

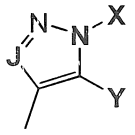
X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là halogen;

R^2 là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

R^4 là  ; và

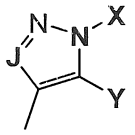
X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

R^4 là  ; và

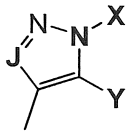
X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl ;

R^4 là  ; và

X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng

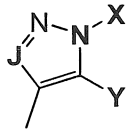
heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

$\mathbf{R^2}$ là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

$\mathbf{R^4}$ là  ; và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

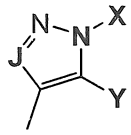
Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

$\mathbf{R^2}$ là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

$\mathbf{R^{10}}$ là C_{1-6} alkyl;

$\mathbf{R^4}$ là  ;

J là $C(R^{11})$ và R^{11} là H;

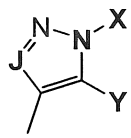
và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^2}$ là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

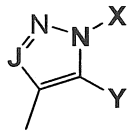
$\mathbf{R^4}$ là  ; và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là halogen;

R^2 là xyclohexyl;

R^4 là  ; và

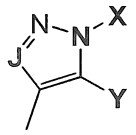
X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl;

R^4 là  ; và

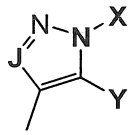
X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

R^4 là  ; và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

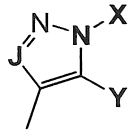
Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl;

R^4 là  ;

J là $C(R^{11})$ và R^{11} là H;

và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

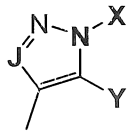
Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

$\mathbf{R^2}$ là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

$\mathbf{R^{10}}$ là C_{1-6} alkyl;

$\mathbf{R^4}$ là 

;

J là $C(R^{11})$ và R^{11} là H

và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng piperiđinyl.

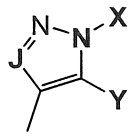
Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

$\mathbf{R^2}$ là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

$\mathbf{R^{10}}$ là C_{1-6} alkyl;

$\mathbf{R^4}$ là 

;

J là $C(R^{11})$ và R^{11} là H

và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng piperiđinyl trong đó một vòng cacbon có thể được thế bằng một hoặc hai phần tử thế R^{10}.

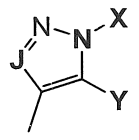
Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

R^{2} là xyclohexyl được thế bằng NHC(O)R^{10} ;

R^{10} là C_{1-6} alkyl;

R^{4} là  ;

J là C(R_5) và R_5 là H

và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng piperazinyl.

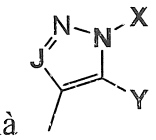
Theo một khía cạnh

A là C(R^{5});

R^{5} là clo;

R^{2} là xyclohexyl được thế bằng NHC(O)R^{10} ;

R^{10} là C_{1-6} alkyl;

R^{4} là  ;

J là C(R_5) và R_5 là H

và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng morpholinyl.

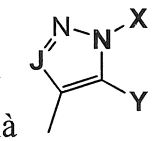
Theo một khía cạnh

A là C(R^{5});

R^{5} là clo;

R^{2} là xyclohexyl được thế bằng NHC(O)R^{10} ;

R^{10} là C_{1-6} alkyl;

R^{4} là  ;

J là C(R_5) và R_5 là H

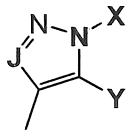
và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành pyroliđinyl

trong đó một CH_2 được thế bằng hai nhóm metyl.

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^2}$ là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

$\mathbf{R^4}$ là  ; và

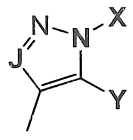
X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là halogen;

$\mathbf{R^2}$ là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

$\mathbf{R^4}$ là  ; và

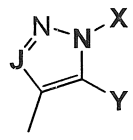
X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

$\mathbf{R^2}$ là xycloalkyl có 3-7 cạnh;

$\mathbf{R^4}$ là  ; và

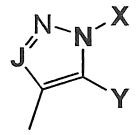
X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

$\mathbf{R^5}$ là clo;

$\mathbf{R^2}$ là xyclohexyl ;

R^4 là  ; và

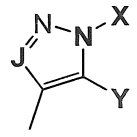
X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

R^4 là  ; và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

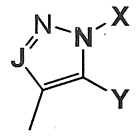
Theo một khía cạnh

A là $C(R^5)$;

R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl;

R^4 là  ;

J là $C(R^{11})$ và R^{11} là H;

và

X và **Y** cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo khía cạnh khác của sáng chế sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

(R)-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Cis-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;

(R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit;

cis-3-hyđroxy-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit ;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;(1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;

N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;

N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;

(S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

cis-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;

cis-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit;

trans-3-hyđroxy-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(2-xyanoaxetamiđo)xyclohexancarboxamit;

tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat;

(1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;

(R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;

N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit;

(S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;

(R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit;

(S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-xyano-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;

(R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3] triazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(cis-3-hyđroxyxyclobutancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit

(1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit;

(1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;

N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;

cis-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;

Chất đồng phân 1 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 1 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)xyclohexancarboxamit;
N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(7-hyđroxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-(4-hyđroxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit;
(1R,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit; và
(1S,3S)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit.

Các hợp chất có Công thức (I) hữu dụng nhờ khả năng ức chế hoạt tính CDK9 của chúng. Các hợp chất này cũng hữu dụng để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân. Theo các khía cạnh này của sáng chế hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư chẳng hạn như các bệnh máu ác tính bao gồm bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Các hợp chất có Công thức (I) đã thể hiện là ức chế hoạt tính CDK9 như chứng minh bằng thử nghiệm dựa trên mô tả thử nghiệm dưới đây. Mặc dù các tính chất dược lý của hợp chất có Công thức (I) có thể thay đổi theo sự thay đổi

cấu trúc, hợp chất có Công thức (I) thông thường có hoạt tính ức chế CDK9 ở nồng độ IC_{50} (nồng độ để đạt được sự ức chế 50%) hoặc liều lượng ở mức dưới 10 μM.

Thử nghiệm CDK9 kinaza

Nồng độ ATP ở Km

Hoạt tính của CDK9 được xác định *in-vitro* bằng cách sử dụng thử nghiệm dịch chuyển di động trên máy đọc Caliper LC3000 (Caliper/PerkinElmer), mà đo huỳnh quang của chất nền peptit huỳnh quang phosphoryl hóa và không phosphoryl hóa và tính giá trị đo tỉ lệ (ratiometric) để xác định tỷ lệ phần trăm luân chuyển. Sự phosphoryl hóa của peptit trong sự có mặt và vắng mặt của hợp chất quan tâm được xác định. Hỗn hợp enzym/chất nền/ađenosin triphosphat (ATP) (CDK9/CycT1 3 nM, ATP 6 μM, chất nền peptit CDK9 1,5 μM (FITC-X-GSRTPMY-NH_2 (X: axit epsilon aminocaproic)), HEPES 50 mM (độ pH 7,2), đithiothreitol 1 mM, tween 20 0,01%, albumin huyết thanh bò 50 μg/ml, (nồng độ thử nghiệm cuối cùng)) (5 μl) được ủ trước với 2 μl hợp chất trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 25 °C. Phản ứng được bắt đầu với 5 μl $MgCl_2$ 24 mM (nồng độ thử nghiệm cuối cùng 10 mM) trong chất đệm (HEPES 50 mM (độ pH 7,2), đithiothreitol 1 mM, tween 20 0,01%, albumin huyết thanh bò 50 μg/ml, (nồng độ thử nghiệm cuối cùng) và được ủ ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 90 phút và phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 5 μl hỗn hợp Dừng gồm có HEPES 65 mM (độ pH 7,2), EDTA 35,5 mM, Chất phản ứng Coatin 3 0,227% (Caliper/PerkinElmer), và Tween 0,003%. Chất nền được phosphoryl hóa và không được phosphoryl hóa được phát hiện bằng máy đọc Caliper LC3000 (Caliper/PerkinElmer) trong sự có mặt của chất đệm tách gồm có HEPES 100 mM (độ pH 7,2), EDTA 15,8 mM, Chất phản ứng Coatin 3 0,1% (Caliper/PerkinElmer), Brij-35 0,015%, DMSO 5%, và $MgCl_2$ 5,6 mM. Enzym CDK9 thu được từ Carna Biosciences (Danh mục số 04-110), chất nền peptit CDK9 thu được từ Intonation (Boston, MA; Custom-made).

Giá trị IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phương pháp khớp đường cong tiêu chuẩn, với tín hiệu tối đa được xác định dưới dạng sự luân chuyển từ phản

ứng bị ức chế ở EDTA 83,3 mM và tín hiệu tối thiểu được xác định dưới dạng sự luân chuyển từ phản ứng ở DMSO 0,83%.

Nồng độ ATP cao

Thử nghiệm ATP cao được chạy theo cùng cách với các thay đổi như sau: nồng độ thử nghiệm cuối cùng của CDK9 là 1,5 nM và nồng độ thử nghiệm cuối cùng của ATP là 5 mM.

Thử nghiệm MCF7 pSer2 RNAPII MOA

Đây là thử nghiệm huỳnh quang miễn dịch để xác định tác dụng của chất ức chế CDK9 lên sự phosphoryl hóa của ARN Polymeraza II (RNAPII) ở vị trí Ser2 ở dòng tế bào ung thư vú, MCF7. Vào ngày một, 2500 MCF7 tế bào/giếng được cấy trong 30 µl môi trường sinh trưởng (RPMI+10%FBS+1%L-Glu+P/S) trong đĩa đáy trong thành màu đen 384 giếng, ủ đĩa qua đêm thiết bị ủ ở nhiệt độ 37°C. Vào ngày thứ hai, tế bào được xử lý bằng chất ức chế CDK9 (đáp ứng liều lượng 7 điểm nằm trong khoảng từ 3 µM đến 0,004 µM) bằng cách sử dụng thiết bị xử lý dịch lỏng ECHO (Labcyte). Sau khi xử lý 6 giờ ở thiết bị ủ 37°C, tế bào được cố định bằng 30 µl/giếng 7,4% paraformaldehyt trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng; rửa tế bào hai lần bằng PBS, sau đó được làm cho thấm với Triton X/PBS 0,3% trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa tế bào bằng PBS, ủ tế bào với kháng thể Kháng-Ser2 Phospho-RNA pol II được pha loãng 1:2000 (Covance MMS-129R) trong FBS 3%PBST /0,1% qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Vào ngày tiếp theo, rửa tế bào hai lần bằng PBST 0,1%, sau đó ủ với kháng thể Dê kháng chuột Alexa Fluor 488 được pha loãng 1:1000 (Life Technologies A-11001) và DAPI được pha loãng 1:4000 ở nhiệt độ trong phòng trong tối. Sau khi ủ một giờ, rửa tế bào hai lần bằng 0,1% PBST, và một lần bằng PBS. Bịt kín đĩa và đọc trên máy đo tế bào vi đĩa Acumen eX3 (TTP Labtech) để đánh giá mức độ phosphoryl hóa trong mỗi giếng. Tính giá trị IC_{50} bằng cách sử dụng phần mềm phân tích GeneData (đối chứng DMSO làm giá trị lớn nhất và đối chứng Dinaciclib 11µM làm giá trị nhỏ nhất).

Thử nghiệm hoạt tính MV411 Caspaza

Đây là thử nghiệm tế bào để đo sự cảm ứng của hoạt tính caspaza ở bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính dòng tế bào, MV411 sau khi xử lý 6 giờ bằng chất ức

chế CDK9. Vào ngày thứ nhất, 3000 MV411 tế bào/giếng được cấy trong 50 µl môi trường sinh trưởng (IMDM+10%FBS+2%L-Glu+P/S) trong đĩa màu trắng 384 giếng, ủ đĩa trong thiết bị ủ qua đêm 37°C. Vào ngày thứ hai, tế bào được xử lý bằng chất ức chế CDK9 bằng ECHO (đáp ứng liều lượng 10 điểm nằm trong khoảng từ 31,5 µM xuống 0,001 µM). Sau khi ủ 6 giờ trong thiết bị ủ 37°C, bổ sung 25 µl chất phản ứng Caspase-Glo 3/7 (Promega) mỗi giếng vào mỗi giếng, và ủ đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút trong tối. Đọc đĩa trên máy đọc vi đĩa Infinite M200 (Tecan) với thời gian hợp nhất 100 ms. Tính giá trị EC_{50} bằng cách sử dụng phần mềm phân tích GeneData (đối chứng DMSO làm Giá trị nhỏ nhất và đối chứng Dinaciclib 11 µM làm Giá trị lớn nhất).

Bảng I cung cấp dữ liệu đối với các thử nghiệm.

Bảng I

Ví dụ	**CDK9 Nồng độ ATP ở Km (IC_{50}, µM)**	**CDK9 Nồng độ ATP cao (IC_{50}, µM)**	**p-Ser 2 RNAPII (IC_{50}, µM)**	**MV4-11 Hoạt tính Caspaza (IC_{50}, µM)**
1	0,0491	4,5	1,539	1,777
2	<0,003	0,040	0,13	0,12
3	<0,003	0,21	0,52	0,44
4	0,003	0,17	0,22	0,28
5	<0,004	0,27	0,26	0,16
6	0,008	0,75	0,46	0,63
7	0,008	0,69	1,45	1,181
8	<0,003	0,12	0,69	0,256
9	0,039	2,5	>3	4,089
10	0,005	0,217	0,55	0,333
11	0,011	1,20	2,7	1,934
12	0,005	0,35	0,83	0,701
13	0,006	0,24	0,82	0,914
14	<0,003	<0,004	0,023	0,014

15	0,005	0,35	1,3	0,669
16	<0,003	0,028	0,15	0,10
17	0,004	0,036	0,207	0,14
18	<0,003	0,014	0,122	0,071
19	<0,003	<0,003	0,013	0,011
20	<0,003	<0,003	0,01	0,014
21	<0,003	<0,003	<0,007	0,013
22	<0,003	0,011	0,036	0,054
23	<0,003	<0,003	0,006	0,012
24	<0,003	0,004	0,011	0,015
25	<0,003	0,004	0,025	0,029
26	<0,003	0,093	0,122	0,152
27	<0,003	0,025	0,044	0,038
28	0,036	4,714	>3,000	6,599
29	0,063	7,543	>2,631	7,22
30	0,007	0,606	1,245	1,054
31	<0,003	0,012	0,036	0,09
31a	<0,003	0,016	0,17	0,177
31b	0,036	2,645	1,8	
32	<0,003	0,017	0,055	0,136
33	<0,003	0,019	0,057	0,171
34	<0,003	0,029	0,107	0,188
35	<0,003	0,023	0,04	0,125
36	<0,003	0,039	0,038	0,104
37	<0,003	0,038	0,149	0,177
38	<0,003	0,028	0,123	0,139
39	<0,003	0,062	0,147	0,145
40	<0,003	0,028	0,057	0,067
41	<0,003	0,027	0,076	0,077
42	<0,003	0,026	0,036	0,092

43	0,007	0,287	0,307	0,416
44	<0,003	0,008	0,048	0,039
45	<0,003	<0,004	0,012	0,008
46	<0,003	<0,004	0,009	0,012
47	<0,003	0,022	0,04	0,074
48	<0,003	0,003	0,04	0,015
49	0,039	4,396	>2,867	7,977
50	<0,003	0,005	0,019	0,026
51	<0,003	<0,003	0,01	0,015
51a	<0,003	0,148	0,292	0,228
52	<0,003	0,004		
53	<0,003	<0,003	0,012	0,013
54	0,01	0,777	0,455	0,431
55	<0,003	<0,003	0,007	0,01
56	<0,003	0,004	0,029	0,022
57	<0,003	0,004	0,028	0,053
58	<0,003	0,041	0,017	0,076
59	0,051	6,819	>2,435	4,839
60	<0,003	0,017	0,049	0,068
61	0,215	21,208	>3,000	>31,500
62	0,004	0,169	0,333	0,615
63	<0,003	0,051	0,104	0,159
64	<0,003	0,007	0,045	0,043
65	<0,003	<0,004	0,037	0,048
66	<0,003	0,023	0,092	0,183
67	<0,003	0,019	0,062	0,099
68	<0,003	0,053	0,131	0,166
69	0,005	0,246	0,193	0,792
70	<0,003	0,02	0,073	0,107
71	0,016	1,722	>2,348	4,828

72	0,003	0,111	0,36	0,4
73	<0,003	0,039	0,218	0,447
74	<0,003	0,039	0,192	0,281
75	<0,003	0,029	0,067	0,111
76	<0,003	0,009	0,038	0,036
77	0,004	0,213	0,338	0,543
78	<0,003	0,06	0,72	1,227
78a	<0,003	0,085	>2,628	7,13
79	<0,003	<0,003	0,01	0,015
80	0,004	0,135	0,247	0,318
81	0,008	0,554	0,665	0,896
82	<0,004	0,022	0,174	0,124
82a	0,004	0,139	>2,337	2,256
83	<0,003	0,025	0,061	0,073
84	0,028	2,134	>1,947	2,518

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa ít nhất là một trong số: các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để tạo ra tác dụng chống tăng sinh và/hoặc chết tế bào theo chương trình chuyên nghiệp ở động vật máu nóng chẳng hạn như người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc để tạo ra tác dụng ức chế CDK9 ở động vật máu nóng chẳng hạn như người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa ít nhất là một trong số các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra tác dụng chống tăng sinh và/hoặc chết tế bào theo chương trình chuyên nghiệp ở động vật máu nóng chẳng hạn như người, phương pháp này bao gồm bước dùng cho con vật này lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra tác dụng ức chế CDK9 ở động vật máu nóng chẳng hạn như người, phương pháp này bao gồm bước dùng cho con vật này lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng chẳng hạn như người, phương pháp này bao gồm bước dùng cho con vật này lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị ít nhất là một trong số: các bệnh máu ác tính chẳng hạn như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang và khối u rắn chẳng hạn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất là một chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dược dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường

miệng (ví dụ như dưới dạng viên nén, viên thuốc hình thoi, viên nang cứng hoặc mềm, huyền phù nước hoặc dầu, nhũ tương, bột hoặc hạt có thể phân tán, si rô hoặc cồn ngọt), để dùng tại chỗ (ví dụ như kem, thuốc mỡ, gel, hoặc dung dịch hoặc huyền phù nước hoặc dầu), để sử dụng bằng cách xông (ví dụ như bột tán mịn hoặc sol khí lỏng), để sử dụng bằng cách bơm khí (ví dụ như bột tán mịn) hoặc để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ như dung dịch nước hoặc dầu tiệt trùng để dùng liều lượng trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ hoặc trong cơ hoặc dưới dạng thuốc đạn để dùng liều lượng qua trực tràng).

Dược phẩm theo sáng chế có thể thu được bằng các quy trình thông thường bằng cách sử dụng các tá dược thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực. Do đó, dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể chứa, ví dụ như, một hoặc nhiều chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương và/hoặc chất bảo quản.

Tá dược dược dụng thích hợp cho chế phẩm viên nén bao gồm, ví dụ, chất pha loãng trơ chẳng hạn như lactoza, natri cacbonat, canxi phosphat hoặc canxi cacbonat; chất tạo hạt và làm phân rã chẳng hạn như tinh bột ngô hoặc axit algenic; chất gắn chẳng hạn như tinh bột; chất làm trơn chẳng hạn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc; chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc propyl *p*-hyđroxybenzoat; và chất chống oxy hóa, chẳng hạn như axit ascorbic. Chế phẩm viên nén có thể không được phủ hoặc được phủ để cải biến sự phân rã của chúng và sự hấp thụ tiếp theo của thành phần hoạt tính trong đường dạ dày ruột, hoặc để cải thiện độ ổn định và/hoặc bề ngoài của chúng, trong một trong các trường hợp, bằng cách sử dụng các chất và quy trình phủ thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực.

Hợp phần để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc dầu chẳng hạn như dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu.

Huyền phù trong nước thường chứa thành phần hoạt tính ở dạng bột mịn hoặc ở dạng hạt được nano hoặc micro hóa cùng với một hoặc nhiều chất tạo huyền phù, chẳng hạn như natri cacboxymetylxenluloza, metylxenluloza,

hyđroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyroliđon, gôm tragacan và gôm acacia; chất phân tán hoặc làm ẩm chẳng hạn như lexithin hoặc sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ polyoxetylen stearat), hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptađecaetylenoxyxetanol, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptađecaetylenoxyxetanol, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhyđrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc propyl p-hyđroxybenzoat; chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic; chất tạo màu; chất tạo vị; và/hoặc chất làm ngọt chẳng hạn như sucroza, sacarin hoặc aspartam.

Huyền phù trong dầu có thể được tạo chế phẩm bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thực vật chẳng hạn như dầu lạc arachis, dầu ô liu, dầu vừng hoặc dầu dừa hoặc trong dầu khoáng chẳng hạn như parafin lỏng. Huyền phù trong dầu cũng có thể chứa chất làm đặc chẳng hạn như sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl. Chất làm ngọt chẳng hạn như các chất nêu ở trên, và chất tạo vị có thể được bổ sung để tạo ra chế phẩm dùng qua đường miệng ngon. Các hợp phần này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa chẳng hạn như axit ascorbic.

Bột và hạt phân tán thích hợp để điều chế huyền phù trong nước bằng cách bổ sung nước thường chứa thành phần hoạt tính cùng với chất phân tán hoặc chất làm ẩm, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp được lấy ví dụ bằng các chất đã đề cập đến ở trên. Các tá dược khác nữa chẳng hạn như chất làm ngọt, chất tạo vị và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, chẳng hạn như dầu ô liu hoặc dầu lạc arachis, hoặc dầu khoáng, chẳng hạn như ví dụ parafin lỏng hoặc hỗn hợp của các chất bất kỳ

trong số đó. Chất nhũ tương hóa thích hợp có thể là, ví dụ, gôm có trong tự nhiên chẳng hạn như gôm acacia hoặc gôm tragacan, có trong tự nhiên phosphatit chẳng hạn như đậu nành, lexithin, este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhyđrit (ví dụ sorbitan monooleat) và sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo vị và chất bảo quản.

Si rô và cồn ngọt có thể được tạo chế phẩm with chất làm ngọt chẳng hạn như glyxerol, propylen glycol, sorbitol, aspartam hoặc sucroza, và cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất tạo vị và/hoặc chất tạo màu.

Dược phẩm cũng có thể ở dạng huyền phù trong nước hoặc trong dầu tiêm được tiệt trùng, mà có thể được tạo chế phẩm theo quy trình đã biết bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất phân tán hoặc làm ẩm và chất tạo huyền phù thích hợp, mà đã được đề cập đến ở trên. Chế phẩm tiêm được tiệt trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiêm được tiệt trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được dùng ngoài đường tiêu hóa không độc, ví dụ dung dịch trong 1,3-butanđiol.

Các hợp phần để dùng bằng cách xông có thể ở dạng sol khí nén thông thường được bố trí để phân tán thành phần hoạt tính dưới dạng sol khí chứa giọt rắn hoặc lỏng chia nhỏ. Chất đẩy sol khí thông thường chẳng hạn như hyđrocacbon được flo hóa dễ bay hơi hoặc hyđrocacbon có thể được sử dụng và thiết bị sol khí được bố trí theo cách thuận tiện để phân tán lượng đã được đo của thành phần hoạt tính.

Thông tin thêm về việc tạo chế phẩm có thể tham khảo ở Chương 25.2 của Tập 5 của tài liệu Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Lượng thành phần hoạt tính mà được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược để tạo ra dạng liều lượng đơn lẻ sẽ cần thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và đường dùng cụ thể. Ví dụ, chế phẩm được dự định để dùng qua đường miệng cho người thường chứa, ví dụ, từ 0,5 mg đến 4 g chất hoạt tính pha trộn với lượng thích hợp và thuận tiện của tá dược mà có thể thay đổi trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 98 phần trăm theo khối lượng của toàn bộ hợp phần. Dạng

đơn vị liều lượng thường chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính. Thông tin thêm về Đường Dùng và Chế Độ Liều Lượng người đọc hãy tham khảo Chương 25.3 của Tập 5 của tài liệu Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Như nêu trên kích thước của liều lượng cần để điều trị trị liệu hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh cụ thể cần phải thay đổi tùy theo vật chủ được điều trị, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của sự đau ốm được điều trị. Liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mg/kg có thể được sử dụng. Theo đó, liều lượng tối ưu có thể được xác định bởi bác sĩ đang điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng thêm kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều chất để điều trị bệnh ung thư, trong đó ví dụ về chất này bao gồm, chẳng hạn như phóng xạ, chất alkyl hóa, chất ức chế hình thành mạch, kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống phân bào, chất chống tăng sinh, chất kháng virut, chất ức chế aurora kinaza, chất hoạt hóa sự chết tế bào (ví dụ, chất ức chế của Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1, hoặc Mcl-1), chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, chất ức chế BET (bromodomain), kháng thể BiTE (Chất Ăn Khớp Tế Bào T Đặc Hiệu Kép - Bi-Specific T cell Engager), thể liên hợp thuốc kháng thể, chất cải biến đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế xyclooxygenaza-2, DVD (kháng thể miền biến đổi kép), chất ức chế thụ thể chất tương đồng gen gây ung thư virut gây bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP)-90, chất ức chế histon đeaxetylaza (HDAC), liệu pháp hormon, chất miễn dịch, chất ức chế của chất ức chế của protein gây chết tế bào theo chương trình (IAP), chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của chất ức chế rapamyxin, microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bằng tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bởi chất gây nguyên phân, protein liên kết đa hóa trị, thuốc kháng viêm không steroit (NSAID), chất ức chế poly ADP (ađenosin điphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa trị liệu platin, chất ức chế kinaza giống polo (Plk), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza, chất ức chế proteosom,

chất tương tự purin,chất tương tự pyrimiđin, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkaloit thực vật etinoit/đeltoit, axit ribonucleic ức chế nhỏ (siARN), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza, và chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều chất này.

Chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, benđamustin, brostallixin, busulfan, cisplatin, carboplatin, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, đecarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamit, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, nitơ mustard N-oxit, nitrosoure, oxaliplatin, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (benđamustin), treosulfan, rofosfamit và dạng tương tự.

Chất ức chế hình thành mạch bao gồm thụ thể đặc hiệu màng trong, chất ức chế (Tie-2), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin-2 (IGFR-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-2 (MMP-2), chất ức chế chất nền kim loại proteinaza-9 (MMP-9), chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR), chất tương tự thrombospondin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGFR), chất ức chế ALK và chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed đinatri, LY231514, MTA), 5-azaxitiđin, XELODA® (capexitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, đexitabin, đeferoxamin, đoxifluriđin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β-D-ribofuranosylimiđazol-4-carboxamit), enoxitabin, ethnylxytiđin, fluđarabin, 5-flouraxin một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemxitabin), hyđroxyure, ALKERAN® (melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, pemextred, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, viđarabin, UFT và chất tương tự.

Chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm ABT-199, AT-101 ((−)gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa nhắm đích Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4′-clo(1,1′-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-

yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(đimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-đimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), GX-070 (obatoclax) và chất tương tự.

Chất ức chế bromodomain bao gồm I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 và chất tương tự.

Chất ức chế CDK bao gồm BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709 và chất tương tự.

Chất ức chế EGFR bao gồm kháng thể EGFR, ABX-EGF, immunoliposom kháng-EGFR, vắc xin EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, kháng thể IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib), AZD9291, và chất tương tự.
Chất ức chế ALK bao gồm crizotinib, ceritinib, và chất tương tự.

Chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vắc xin HER2), APC-8024 (vắc xin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng-HER/2neu, B7.her2IgG3, dưới dạng kháng thể đặc hiệu kép hai chức năng HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và chất tương tự.

Thể liên hợp thuốc kháng thể bao gồm kháng-CD22-MC-MMAF, kháng-CD22-MC-MMAE, kháng-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự.

Chất ức chế kinesin bao gồm chất ức chế Eg5 chẳng hạn như AZD4877, ARRY-520; chất ức chế CENPE chẳng hạn như GSK923295A và chất tương tự.
Chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059, selumitinib, và chất tương tự.

Hóa trị liệu platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và chất tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, Colo.) và Chiron, (Emeryville, Calif.)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), kháng thể đặc hiệu ErbB3, kháng thể đặc hiệu BSG2, kháng thể đặc hiệu DLL4 và kháng thể đặc hiệu C-met, và chất tương tự.

Chất kháng sinh kháng khối u bao gồm chất kháng sinh xen kẽ aclarubixin, actinomyxin D, amrubixin, annamyxin, adriamyxin, BLENOXANE® (bleomyxin), đaunorubixin, CAELYX® hoặc MYOCET® (đoxorubixin của liposom), elsamitruxin, epirbuxin, glarbuixin, ZAVEDOS® (idarubixin), mitomyxin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomyxin, pirarubixin, rebeccamyxin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubixin), zinostatin và chất tương tự.

Chất ức chế của cơ chế sửa chữa ADN chẳng hạn như CHK kinaza; chất ức chế protein kinaza phụ thuộc ADN; chất ức chế của poly (ADP-riboza) polymeraza (chất ức chế PARP) bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự; và chất ức chế Hsp90 chẳng hạn như tanespimyxin và retaspimyxin.

Chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), carfilzomib, MG132, NPI-0052, PR-171 và dạng tương tự.

Ví dụ về chất miễn dịch bao gồm interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) hoặc interferon gamma-n1, dạng kết hợp của chúng và chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutathion được oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (kháng nguyên tế bào lympho gây độc tế bào 4), đecarbazin, đenileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan,

interferon alpha bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng-CTLA-4), vắc xin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (trị liệu miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Chất Đặc hiệu của Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (alđesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (đaclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Chất tương tự pyrimiđin bao gồm xytarabin (ara C hoặc arabinosit C), xytosin arabinosit, đoxifluriđin, FLUDARA® (fluđarabin), 5-FU (5-flouraxin), floxuriđin, GEMZAR® (gemxitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluriđin troxaxitabin) và chất tương tự.

Chất chống phân bào bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hyđroxyphenyl)amino)pyriđin-3-yl)-4-metoxybenzensulfonamit, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (đoxetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp với chất hóa trị liệu khác chẳng hạn như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vắc xin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamiđronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-đion-anđrosta-1,4-đien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combreastatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vắc xin), CEAVAC® (vắc xin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin đihyđroclorua), CERVARIX® (vắc xin virut papilloma ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamit); H: ADRIAMYCIN® (hyđroxyđoxorubixin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: pređnison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các miền xúc tác và hoán vị của độc tố bạch hầu được dung hợp thông qua liên

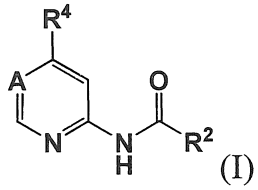
kết His-Ala với yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố bạch hầu), đacarbazin, đactinomyxin, axit 5,6-đimetylxanthenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxin, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (nước thơm T4N5 liposom), điscođermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vắc xin tái tổ hợp virut papilloma ở người hóa trị bốn (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vắc xin liên hợp gangliosit), GVAX® (vắc xin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hyđroxycarbamit, axit ibanđronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (xintređekin besuđotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahyđrofolat, miltefosin (hexađexylphosphocholin), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vắc xin u melanin), ONCOVAX® (vắc xin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng ở chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ cây nhân sâm có chứa 20(S)protopanaxađiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vắc xin ung thư nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxođiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenaliđomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamit, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thaliđomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-đihyđro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyriđylthio)quinazolin đihyđroclorua), TNFERADE™ (vật truyền ađeno: Chất mang ADN chứa gen đối với yếu tố hoại tử khối u-α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetranđrin, TRISENOX® (arsen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloit từ cây celandine lớn), vitaxin (kháng thể kháng-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gađolini), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™

(paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabecteđin), ZD-6126, ZINECARD® (đexrazoxan), ZOMETA® (axit zolenđronic), zorubixin và chất tương tự.

Trong bản mô tả này, khi thuật ngữ "dạng kết hợp" được sử dụng cần hiểu rằng nó dùng để chỉ việc dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự. Theo một phương án của sáng chế "dạng kết hợp" dùng để chỉ việc dùng đồng thời. Theo phương án khác của sáng chế "dạng kết hợp" dùng để chỉ việc dùng riêng rẽ. Theo phương án khác của sáng chế "dạng kết hợp" dùng để chỉ việc dùng tuần tự. Khi việc dùng là tuần tự hoặc riêng rẽ, việc trì hoãn dùng thành phần thứ hai không chẳng hạn như làm mất tác dụng có lợi của dạng kết hợp. Sản phẩm kết hợp này sử dụng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, trong khoảng liều lượng được mô tả ở trên và chất có hoạt tính dược khác trong khoảng liều lượng đã được chứng minh của nó. Trị liệu kết hợp có thể tạo ra "sự hiệp đồng" và chứng tỏ "tính hiệp đồng", *tức là*, tác dụng đạt được khi các thành phần hoạt tính được dùng cùng nhau lớn hơn tổng của các tác dụng bắt nguồn từ từ việc sử dụng các hợp chất một cách riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các thành phần hoạt tính: (1) được tạo chế phẩm cùng nhau và được dùng hoặc được phân phối đồng thời trong chế phẩm đơn liều, kết hợp; (2) được phân phối luân phiên hoặc song song dưới dạng các chế phẩm riêng rẽ; hoặc (3) bằng một số chế độ liều lượng khác. Khi được phân phối trong trị liệu luân phiên, tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các hợp chất được dùng hoặc được phân phối tuần tự, *ví dụ*, bằng các lần tiêm khác nhau trong các bơm tiêm riêng rẽ. Nhìn chung, trong quá trình trị liệu luân phiên, liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính được dùng tuần tự, *tức là*, theo thứ tự, trong khi đó trong trị liệu kết hợp, các liều lượng hữu hiệu của hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được dùng cùng nhau.

Trong dược phẩm, quy trình, phương pháp, việc sử dụng, thuốc, và các dấu hiệu sản xuất bất kỳ nêu trên của sáng chế, phương án thay thế bất kỳ của hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này cũng áp dụng.

Theo khía cạnh khác của sáng chế hợp chất có Công thức (I) được điều chế theo các con đường chung sau đây.



(I)

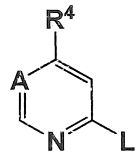
Con đường A

Một số hợp chất có Công thức (I) có thể thu được từ hợp chất khác có Công thức (I); ví dụ, nếu chứa nhóm amino, bằng cách axyl hóa (các điều kiện đã biết rõ trong lĩnh vực), trong đó A, R^2, và R^4 như được xác định đối với Công thức (I).

Lưu ý rằng nhóm bảo vệ thích hợp có thể được sử dụng trong con đường bất kỳ chẳng hạn như các nhóm bảo vệ đã biết rõ trong lĩnh vực: ví dụ như, đối với amino: *t*-butoxycacbonyl hoặc (trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM); đối với hyđroxyl: tert-butylđimetylsilyl hoặc tetrahyđropyran-2-yl. Các điều kiện khử bảo vệ đã được biết rõ trong lĩnh vực.

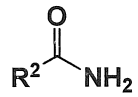
Con đường B

Hợp chất khác có Công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(II)**:



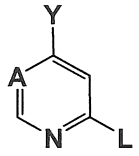
(II)

trong đó **L** là nguyên tử halogen (ví dụ clo) hoặc nhóm triflat với hợp chất có Công thức **(III)**:



(III)

Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ trong sự có mặt của nguồn palađi (ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) hoặc palađi(II) axetat), tùy ý phối tử phosphin (ví dụ Xantphos), và bazơ thích hợp (ví dụ xesi cacbonat). Hợp chất có Công thức **(II)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(IV)**

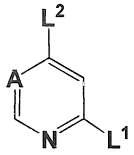


(IV)

và hợp chất có Công thức **(V)** R^4-**L**

Y là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat) và **L** là nguyên tử halogen (ví dụ clo hoặc brom) hoặc nhóm triflat. Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ trong sự có mặt của nguồn paladi và phối tử phosphin (ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), còn được biết đến dưới dạng $Pd(dppf)Cl_2$, và bazơ thích hợp (ví dụ xesi cacbonat hoặc kali phosphat)).

Theo cách khác, hợp chất có Công thức **(II)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XIV)**



(XIV)

và hợp chất có Công thức **(IX):** R^4-**Y**

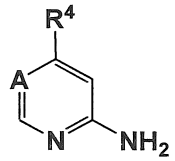
Y là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat), L^1 và L^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm triflat, trong đó L^1 ít hoạt tính hơn L^2 trong phản ứng ghép nối, ví dụ trong đó L^1 là clo và L^2 là iot. Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ trong sự có mặt của nguồn paladi và phối tử phosphin (ví dụ Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ thứ 2, và bazơ thích hợp, ví dụ kali phosphat).

Theo cách khác, hợp chất có Công thức **(II)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XIV)** và hợp chất có Công thức **(XII):** R^4-**H** , trong đó L^1 và L^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm triflat, trong đó L^1 ít hoạt tính hơn L^2 trong phản ứng ghép nối, ví dụ trong đó L^1 là clo và L^2 là iot, bằng

phản ứng "hoạt hóa C-H", ví dụ như được mô tả trong Hợp chất trung gian Ví dụ 50.

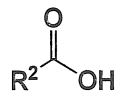
Con đường C

Một số hợp chất có Công thức (I) có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(VI)**



(VI)

với hợp chất có Công thức **(VII)**:

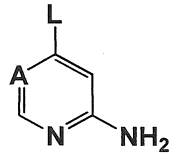


(VII)

Chất ghép nối thích hợp đối với phản ứng này bao gồm ví dụ, 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat còn được biết đến dưới dạng HATU, TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni tetrafloborat), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua ion hoặc 1-propanphosphonic anhyđrit (T_3P), tốt hơn là 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin hoặc 1-propanphosphonic anhyđrit (T_3P).

Phản ứng được thực hiện thuận lợi trong sự có mặt của bazơ thích hợp. Bazơ thích hợp là, ví dụ, bazơ amin hữu cơ chẳng hạn như, ví dụ, pyriđin, 2,6-lutiđin, colliđin, 4-đimetylaminopyriđin, trietylamin, *N*-metylmorpholin, điazabixyclo[5.4.0]unđec-7-en, điisopropyletyl amin, hoặc, ví dụ, cacbonat hoặc hyđroxit kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, natri hyđroxit hoặc kali hyđroxit;

Hợp chất có Công thức **(VI)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(VIII)**



(VIII)

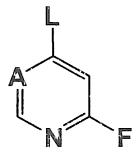
và hợp chất có Công thức **(IX):** R^4-Y

L là nguyên tử halogen (ví dụ iot hoặc brom) hoặc nhóm triflat.

Y là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat)

Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ trong sự có mặt của nguồn paladi và phối tử phosphin, (ví dụ tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) còn được biết đến dưới dạng Pd(dppf)Cl_2), và bazơ thích hợp (ví dụ xesi cacbonat hoặc kali cacbonat).

Hợp chất có Công thức **(VIII)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(X)** bằng phản ứng với amoniac (như được mô tả trong Ví dụ 2 và Ví dụ 86)



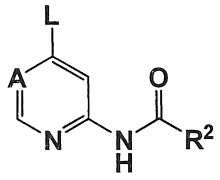
(X)

L là nguyên tử halogen (ví dụ iot hoặc brom) hoặc nhóm triflat.

Cần hiểu rằng hợp chất có Công thức **(VIII)** có thể biến đổi thành hợp chất khác có Công thức **(VIII)**, ví dụ như được minh họa trong Ví dụ 39 (điều chế 6-amino-4-clonicotinonitril).

Con đường D

Hợp chất khác có Công thức (I) có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XI)** với hợp chất có Công thức **(IX)** R^4-Y:



(XI)

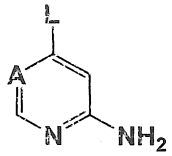
L là nguyên tử halogen (ví dụ iot, brom hoặc clo) hoặc nhóm triflat.

Y là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat)

Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ trong sự có mặt của nguồn paladi và phối tử phosphin (ví dụ: Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 còn được biết đến dưới dạng clo(2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II), hoặc [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)), và bazơ thích hợp (ví dụ kali phosphat hoặc xesi cacbonat).

Theo cách khác, hợp chất có Công thức (I) có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XI)** với hợp chất có Công thức **(XII)** $\mathbf{R^4}$**-H**, bằng phản ứng "hoạt hóa C-H", như được mô tả trong Ví dụ 7 hoặc Ví dụ 22.

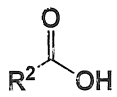
Hợp chất có Công thức **(XI)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(VIII)**



(VIII)

L là nguyên tử halogen (ví dụ iot, brom hoặc clo) hoặc nhóm triflat.

với hợp chất có Công thức **(VII)**:



(VII)

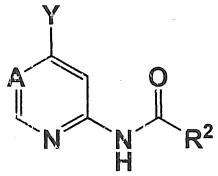
Chất ghép nối thích hợp đối với phản ứng này bao gồm ví dụ, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat, HATU, TBTU (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni tetrafloborat) hoặc ion 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua, tốt hơn là 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin và 1-propanphosphonic anhyđrit (T_3P).

Phản ứng được thực hiện thuận lợi trong sự có mặt của bazơ thích hợp. Bazơ thích hợp là, ví dụ, bazơ amin hữu cơ chẳng hạn như, ví dụ, pyriđin, 2,6-lutiđin, colliđin, 4-đimetylaminopyriđin, trietylamin, *N*-metylmorpholin, điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, điisopropyletyl amin, hoặc, ví dụ, cacbonat hoặc hyđroxit kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat, canxi

cacbonat, natri hyđroxit hoặc kali hyđroxit. Cần hiểu rằng hợp chất bất kỳ có Công thức **(XI)** có thể được biến đổi thành hợp chất khác có Công thức **(XI)**, ví dụ bằng cách axyl hóa nhóm amino như trong Ví dụ 39 hoặc Ví dụ 75.

Con đường E

Một số hợp chất có Công thức (I) có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XIII)** với hợp chất có Công thức **(V)** R^4-**L**:



(XIII)

Y là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat)

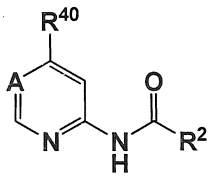
L là nguyên tử halogen (ví dụ iot hoặc brom) hoặc nhóm triflat.

Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ trong sự có mặt của nguồn paladi và phối tử phosphin (ví dụ tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0), [1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) còn được biết đến dưới dạng $Pd(dppf)Cl_2$, và bazơ thích hợp (ví dụ xesi cacbonat hoặc kali phosphat).

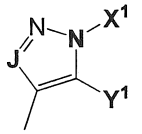
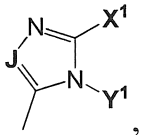
Hợp chất có Công thức **(XIII)** có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XI)**, như được mô tả trong Ví dụ 16.

Con đường F

Một số hợp chất có Công thức **(I)** có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng "khép vòng" của hợp chất có Công thức **(XV)**:



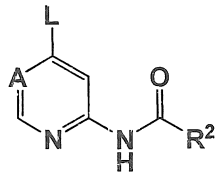
(XV)

trong đó R^{40} là  hoặc  , trong đó X^1 và Y^1 được xác định chẳng hạn như **(XV)** là tiền chất trong phản ứng khép vòng, với điều kiện là X^1 và Y^1

cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào không tạo thành vòng. Ví dụ, X^1 hoặc Y^1 có thể là hyđro.

Phản ứng "khép vòng" có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Như minh họa, Ví dụ 78 và Ví dụ 82 mô tả ví dụ cụ thể của phản ứng "khép vòng" này.

Hợp chất có Công thức **(XV)** có thể thu được bằng con đường tương tự với các con đường từ A đến E được mô tả để tạo ra hợp chất có Công thức **(I).** Ví dụ như, bằng con đường tương tự với con đường D, hợp chất có Công thức **(XV)** có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XI)** với hợp chất có Công thức **(XVI): R^{40}-Y**:



(XI)

L là nguyên tử halogen (ví dụ iot, brom hoặc clo) hoặc nhóm triflat.

Y là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat)

Theo cách khác, hợp chất có Công thức **(XV)** có thể ví dụ được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có Công thức **(XI)** với hợp chất có Công thức **(XVII) R^{40}-H**, bằng phản ứng "hoạt hóa C-H".

Phản ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như được mô tả trong Con đường D

Hợp chất có Công thức **(IX) R_4-Y**, trong đó **Y** là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat), là các hợp chất trung gian then chốt trong một số con đường tổng hợp hướng đến hợp chất có Công thức **(I)**.

Phương pháp tổng hợp hợp chất có Công thức **(IX)** từ hợp chất có Công thức **(V) R_4-L**, trong đó **L** là nguyên tử halogen (ví dụ iot, brom hoặc clo) hoặc nhóm triflat, bao gồm phản ứng kim loại hóa/boryl hóa, như được minh họa bằng

Ví dụ 23 và 85, và boryl hóa xúc tác bằng paladi, như được minh họa bằng Ví dụ 14.

Hợp chất có Công thức **(V) R_4-L** thường được tiếp cận từ hợp chất có Công thức **(XII) R_4-H**, bằng phản ứng halogen hóa.

Hợp chất có Công thức **(IX) R_4-Y**, trong đó **Y** là nhóm axit boronic, boronic este hoặc kali trifloborat (ví dụ axit boronic, axit boronic pinacol este, hoặc kali trifloborat) cũng có thể được tiếp cận trực tiếp từ hợp chất có Công thức **(XII) R_4-H**, bằng phản ứng 'hoạt hóa C-H', như được minh họa trong Ví dụ 49. Các điều kiện điển hình sử dụng chất xúc tác iriđi (thông thường là đime metoxy(xyclooctađien)iriđi(I)) và phối tử (thông thường là 4,4'-đi-tert-butyl-2,2'-đipyriđyl hoặc 3,4,7,8-tetrametyl-1,10-phenanthrolin) với nguồn bo (thông thường là 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan) trong dung môi trơ (thông thường là THF hoặc đioxan) ở nhiệt độ khoảng từ 50°C đến 90°C.

Rõ ràng là các phần tử thế vòng nhất định của các phần tử thế vòng khác nhau trong hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào bằng phản ứng thế thơm tiêu chuẩn hoặc được tạo ra bằng cách cải biến nhóm chức thường là trước hoặc ngay sau các quy trình được đề cập ở trên, và như vậy được bao gồm trong khía cạnh quy trình của sáng chế. Phản ứng và sự cải biến này bao gồm, ví dụ, sự đưa phần tử thế vào bằng phản ứng thế thơm, sự khử phần tử thế, sự alkyl hóa phần tử thế và sự oxy hóa phần tử thế. Chất phản ứng và điều kiện phản ứng đối với các quy trình này đã được biết rõ trong lĩnh vực hóa học. Ví dụ cụ thể về phản ứng thế thơm bao gồm sự đưa nhóm nitro vào bằng cách sử dụng axit nitric đặc, sự đưa nhóm axyl vào bằng cách sử dụng, ví dụ, axyl halogenua và axit Lewis (chẳng hạn như nhôm triclorua) trong điều kiện Friedel Crafts; sự đưa nhóm alkyl vào bằng cách sử dụng alkyl halogenua và axit Lewis (chẳng hạn như nhôm triclorua) trong điều kiện Friedel Crafts; và sự đưa nhóm halogen vào. Ví dụ cụ thể về sự cải biến bao gồm sự khử nhóm nitro thành nhóm amino bằng ví dụ, sự hyđro hóa xúc tác với chất xúc tác niken hoặc sự xử lý bằng sắt trong sự có mặt của axit clohyđric có gia nhiệt; sự oxy hóa của alkylthio thành alkylsulphinyl hoặc alkylsulphonyl.

Cũng rõ ràng rằng trong một số phản ứng nêu trong bản mô tả này có thể cần/muốn bảo vệ nhóm nhạy cảm bất kỳ trong hợp chất. Các trường hợp mà sự bảo vệ là cần thiết hoặc mong muốn và phương pháp bảo vệ thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực hành tiêu chuẩn (xem minh họa trong tài liệu T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Do đó, nếu các chất phản ứng bao gồm nhóm chẳng hạn như amino, cacboxy hoặc hyđroxy thì có thể mong muốn bảo vệ nhóm này trong một số phản ứng nêu trong bản mô tả này.

Nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm amino hoặc alkylamino là, ví dụ, nhóm axyl, ví dụ nhóm alkanoyl chẳng hạn như axetyl, nhóm alkoxycacbonyl, ví dụ nhóm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl hoặc *tert*-butoxycacbonyl, nhóm arylmetoxycacbonyl, ví dụ benzyloxycacbonyl, hoặc nhóm aroyl, ví dụ benzoyl. Điều kiện khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ nêu trên cần thay đổi theo sự lựa chọn nhóm bảo vệ. Do đó, ví dụ, nhóm axyl chẳng hạn như nhóm alkanoyl hoặc nhóm alkoxycacbonyl hoặc nhóm aroyl có thể được loại bỏ ví dụ, bằng cách thủy phân với bazơ thích hợp chẳng hạn như kim loại kiềm hyđroxit, ví dụ lithi hoặc natri hyđroxit. Theo cách khác nhóm axyl chẳng hạn như nhóm *tert*-butoxycacbonyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit thích hợp như axit clohyđric, axit sulphuric hoặc axit phosphoric hoặc axit trifloaxetic và nhóm arylmetoxycacbonyl chẳng hạn như nhóm benzyloxycacbonyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hyđro hóa qua chất xúc tác chẳng hạn như palađi-trên-cacbon, hoặc bằng cách xử lý bằng axit Lewis ví dụ bo tris(trifloaxetat). Nhóm bảo vệ thay thế thích hợp đối với nhóm amino bậc một là, ví dụ, nhóm phthaloyl mà có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng alkylamin, ví dụ đimetylaminopropylamin, hoặc bằng hyđrazin.

Nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm hyđroxy là, ví dụ, nhóm axyl, ví dụ nhóm alkanoyl chẳng hạn như axetyl, nhóm aroyl, ví dụ benzoyl, hoặc nhóm arylmetyl, ví dụ benzyl. Điều kiện khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ nêu trên cần thay đổi theo sự lựa chọn nhóm bảo vệ. Do đó, ví dụ, nhóm axyl chẳng hạn như nhóm alkanoyl hoặc aroyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách thủy phân với

bazơ thích hợp chẳng hạn như kim loại kiềm hyđroxit, ví dụ lithi hoặc natri hyđroxit. Theo cách khác nhóm arylmetyl chẳng hạn như nhóm benzyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hyđro hóa qua chất xúc tác chẳng hạn như palađi-trên-cacbon.

Nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm cacboxy là, ví dụ, nhóm este hóa, ví dụ nhóm metyl hoặc etyl mà có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách thủy phân bằng bazơ chẳng hạn như natri hyđroxit, hoặc ví dụ nhóm *tert*-butyl mà có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách xử lý bằng axit, ví dụ axit hữu cơ chẳng hạn như axit trifloaxetic, hoặc ví dụ nhóm benzyl mà có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hyđro hóa qua chất xúc tác chẳng hạn như palađi-trên-cacbon.

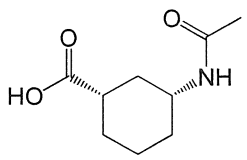
Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện bất kỳ trong quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực hóa học.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm, mà có chứa hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, như được xác định trong bản mô tả này, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

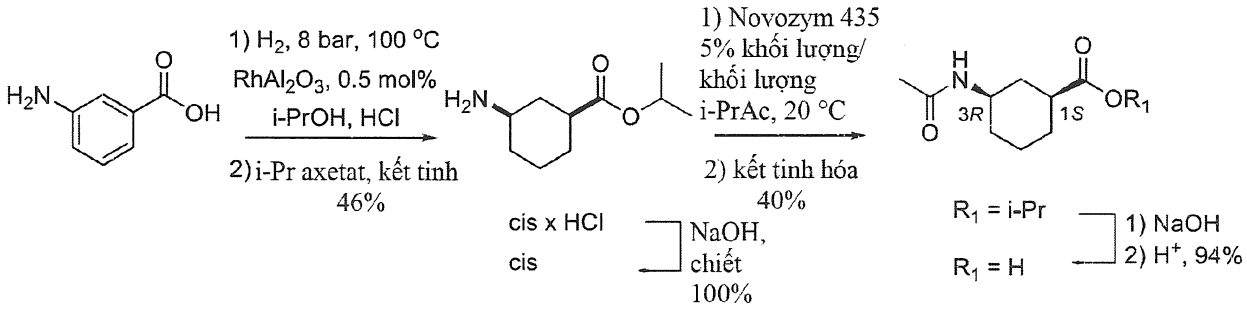
Cần hiểu rằng hợp chất có Công thức (I) có thể thu được bằng tách (ví dụ tách không đối xứng) từ hỗn hợp của hợp chất có Công thức (I); đối với các Ví dụ 9 và 2, 41 và 42, 43 và 14, 59 và 60, 61 và 62, 64 và 65, 68 và 69, 70 và 71, 72 và 73, 79 và 80, 83 và 84.

Một số hợp chất có Công thức **(II)**, **(V)**, **(VI)**, **(IX)**, **(XI)**, **(XII)**, **(XIII)**, **(XV)**, **(XVI)** và **(XVII)** là mới.

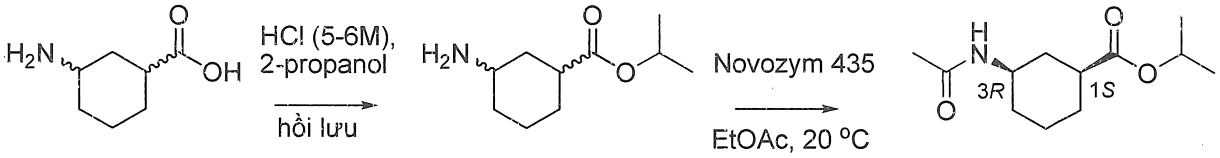
Axit (1S,3R)-3-(axetamino)xyclohexancacboxylic là hợp chất trung gian then chốt trong quá trình tổng hợp một số hợp chất có Công thức (I). Con đường sau đây (sơ đồ dưới đây, được mô tả trong Ví dụ 85), đến được hợp chất trung gian then chốt này ở dạng tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh, là mới và hữu dụng.



Axit (1S,3R)-3-(axetamino)xyclohexancacboxylic



Con đường này dựa trên sự axyl hóa chọn lọc chất đồng phân đối ảnh bằng enzym của isopropyl 3-aminoxyclohexylcacboxylat (sử dụng Novozym 435) như được minh họa dưới đây:



Cis/trans ~ 80:20 Cis/trans ~ 80:20

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các khía cạnh của sáng chế có thể được xác định thêm bằng cách tham chiếu đến các ví dụ không làm giới hạn sáng chế sau đây, mà mô tả chi tiết việc điều chế các hợp chất nhất định và các hợp chất trung gian theo sáng chế và phương pháp để sử dụng hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng có thể tạo ra nhiều cải biến, cả về nguyên liệu và phương pháp mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ dẫn khác:

(i) các hoạt động được thực hiện ở nhiệt độ môi trường xung quanh, *tức là* trong khoảng từ 17 đến 25 °C và dưới khí quyển của khí trơ chẳng hạn như nitơ trừ khi có chỉ dẫn khác;

(ii) sự bay hơi được thực hiện bằng sự bay hơi quay hoặc sử dụng thiết bị Genevac hoặc thiết bị làm bay hơi Biotage v10 *in vacuo* và các quy trình phụ được thực hiện sau khi loại bỏ chất rắn còn lại bằng cách lọc;

(iii) tinh chế bằng sắc ký nhanh được thực hiện trên Teledyne Isco CombiFlash® Rf tự động hoặc Teledyne Isco CombiFlash® Companion® bằng cách sử dụng Cột Silic Oxit RediSep Rf Gold™ Đóng gói sẵn (20-40 µm, hạt hình cầu), Hộp chứa GraceResolv™ (silic oxit Davisil®) hoặc Hộp chứa Silicycle (40 - 63 µm).

(iv) sắc ký điều chế được thực hiện trên thiết bị HPLC điều chế Gilson với sự thu gom UV; theo cách khác, sắc ký điều chế được thực hiện trên thiết bị Waters AutoPurification HPLC-MS với sự thu gom được kích hoạt bằng MS và UV;

(v) sắc ký điều chế bất đối xứng được thực hiện trên thiết bị Gilson với bơm thu gom UV (233 vòi phun / bộ thu gom phân đoạn, 333 & 334 bơm, 155 bộ phát hiện UV) hoặc thiết bị Varian Prep Star (2 x bơm SD1, 325 bộ phát hiện UV, 701 bộ thu gom phân đoạn) chạy bằng chất phun Gilson 305; theo cách khác, sắc ký điều chế bất đối xứng được thực hiện trên thiết bị Waters Prep 100 SFC-MS với sự thu gom được kích hoạt bằng MS và UV hoặc thiết bị Thar MultiGram III SFC với sự thu gom UV.

(vi) hiệu suất, khi có mặt, không cần phải có thể đạt được lớn nhất;

(vii) nhìn chung, cấu trúc của sản phẩm cuối có Công thức I được xác nhận bằng quang phổ cộng hưởng từ nhân (NMR); giá trị dịch chuyển hóa học NMR được đo trên thang delta [phổ cộng hưởng từ proton được xác định bằng cách sử dụng thiết bị Bruker Avance 500 (500 MHz) hoặc Bruker Avance 400 (400 MHz)]; các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ môi trường xung quanh trừ khi có chỉ dẫn khác; các chữ viết tắt sau đây được sử dụng: s, mức đơn; d, mức đôi; t, mức ba; q, mức bốn; m, mức bội; dd, mức đôi của mức đôi; ddd, mức đôi của mức đôi của mức đôi; dq, mức bốn kép; dt, mức đôi của mức ba; tt, mức ba của mức ba; p, mức năm; br, tín hiệu rộng.

(viii) nhìn chung, sản phẩm cuối có Công thức I còn được xác định đặc điểm bằng quang phổ khối sau khi sắc ký lỏng (LCMS hoặc UPLC); UPLC được thực hiện bằng cách sử dụng Waters UPLC lắp với khối phổ kế Waters SQ (Nhiệt độ cột 40, UV = 220-300 nm, Phổ Khối = ESI với sự chuyển mạch dương/âm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút bằng cách sử dụng hệ dung môi của 97% A + 3% B đến 3% A với 97% B trong 1,50 phút (tổng thời gian chạy với sự làm cân bằng trở lại điều kiện ban đầu v.v. là 1,70 phút), trong đó A = axit formic 0,1% trong nước (đối với

hoạt động axit) hoặc amoniac 0,1% trong nước (đối với hoạt động bazơ) B = axetonitril. Để phân tích axit cột được sử dụng là Waters Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1 x 50 mm, để phân tích bazơ cột được sử dụng là Waters Acquity BEH 1,7 µm 2,1 x 50 mm. Theo cách khác, UPLC được thực hiện bằng cách sử dụng Waters UPLC được lắp với khối phổ kế Waters SQ (Nhiệt độ cột 30, UV = 210-400 nm, Phổ Khối = ESI với sự chuyển mạch dương/âm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút bằng cách sử dụng građien dung môi nằm trong khoảng từ 2 đến 98% B trong 1,5 phút (tổng thời gian chạy với sự làm cân bằng trở lại điều kiện ban đầu: 2 phút), trong đó A = axit formic 0,1% trong nước và B = axit formic 0,1% trong axetonitril (đối với hoạt động axit) hoặc A = amoni hyđroxit 0,1% trong nước và B = axetonitril (đối với hoạt động bazơ). Để phân tích axit cột được sử dụng là Waters Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1 x30 mm, để phân tích bazơ cột được sử dụng là Waters Acquity BEH C18 1,7 µm 2,1x30 mm; LCMS được thực hiện bằng cách sử dụng Waters Alliance HT (2795) được lắp với khối phổ kế Waters ZQ ESCi và cột Phenomenex Gemini –NX (5 µm x 2,1 mm) ở tốc độ dòng chảy bằng 1,1 ml/phút 95% A đến 95% B trong thời gian 4 phút với thời gian giữ 0,5 phút. Bộ hiệu chỉnh được giữ ở hằng số 5% C (axetonitril:nước 50:50 axit formic 0,1%) hoặc D (axetonitril:nước 50:50 amoni hyđroxit 0,1% tùy thuộc vào việc nó là phương pháp axit hay bazơ. Cần hiểu rằng, trừ khi có chỉ dẫn khác, chỉ có đỉnh khối đặc trưng nhất được báo cáo, được làm tròn về đơn vị thấp hơn. Thông thường, khi một vài chất đồng vị của một nguyên tử tồn tại, chỉ chất đồng vị chung nhất thấp hơn được báo cáo (ví dụ ^{35}Cl, ^{79}Br, ^{12}C…)

(ix) tinh chế trao đổi ion thường được thực hiện bằng cách sử dụng hộp chứa SCX-2 (Biotage).

(x) độ tinh khiết hợp chất trung gian được đánh giá bằng sắc ký lớp mỏng, khối phổ, HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao) và/hoặc phân tích NMR;

(xi) sự quay quang học được đo theo độ;

(xii) phân tích XRPD được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Bruker D4, mà có sẵn trên thị trường từ Bruker AXS Inc.™ (Madison, Wisconsin). Phổ XRPD thu được bằng cách đặt mẫu (xấp xỉ 20 mg) của nguyên liệu để phân tích trên giá đỡ mỏng tinh thể silic đơn lẻ (ví dụ, bộ giữ mẫu nhiễu xạ tia X nền trống

silic Bruker) và trải mẫu ra thành lớp mỏng với sự trợ giúp của lam kính của kính hiển vi. Quay mẫu ở tốc độ 30 vòng quay mỗi phút (để cải thiện thống kê đếm) và được chiếu xạ bằng tia X được tạo ra bởi ống tiêu cự rất mảnh bằng đồng hoạt động ở 40 kV và 40 mA với chiều dài bước sóng bằng 1,5406 angstrom (tức là, khoảng 1,54 angstrom). Mẫu được bộc lộ trong thời gian 1 giây cho mỗi độ gia tăng của 2-teta bằng 0,02 độ (phương thức quét liên tục) trong khoảng giá trị của 2-teta từ 2 độ đến 40 độ theo phương thức teta-teta. Thời gian chạy là 31 phút, 41 giây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng giá trị 2θ XRPD có thể thay đổi trong khoảng giá trị hợp lý, ví dụ, trong khoảng ± 0,1°2θ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng XRPD cường độ có thể thay đổi khi được đo đối với dạng kết tinh về cơ bản giống nhau vì nhiều lý do bao gồm, ví dụ, sự định hướng ưu tiên. Nguyên tắc của XRPD được mô tả trong các tài liệu công bố, chẳng hạn như, ví dụ, Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; và Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York. Bởi vì cường độ tương đối có độ tin cậy nhỏ hơn và thay vì các giá trị bằng số các định nghĩa sau đây được sử dụng.

% Cường độ Tương đối	Định nghĩa
25-100	vs (rất mạnh)
10-25	s (mạnh)
3-10	m (trung bình)
1-3	w (yếu)
<1	vw (rất yếu)

Một số đỉnh rất yếu bổ sung được tìm thấy trong biểu đồ nhiễu xạ đã được bỏ qua.

(xiii) DSC được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị TA mẫu Q1000. Mẫu (xấp xỉ 2 mg) được cân vào chảo mẫu bằng nhôm và được chuyển vào DSC. Thiết bị được sục bằng nitơ ở tốc độ 50 ml/phút và dữ liệu được thu lấy giữa 25°C và 300°C, sử dụng tốc độ gia nhiệt động lực là 10°C/phút. Phân tích DSC được thực hiện trên các mẫu được điều chế theo phương pháp tiêu chuẩn bằng cách sử dụng

dụng cụ đo nhiệt lượng Q SERIES™ Q1000 DSC có sẵn trên thị trường từ TA INSTRUMENTS® (New Castle, Delaware). Thiết bị được sục bằng nitơ ở tốc độ 50 ml/phút và dữ liệu được thu lấy giữa 25°C và 300°C, sử dụng tốc độ gia nhiệt động lực là 10°C/phút. Dữ liệu nhiệt được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm tiêu chuẩn, ví dụ, Universal v.4.5A từ TA INSTRUMENTS®.

(xiv) Phân tích Nhiệt Trọng (TGA): TGA được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị TA mẫu Q5000. Mẫu (xấp xỉ 5 mg) được đặt vào chảo mẫu bằng nhôm và được gài vào lò TGA. Thiết bị được sục bằng nitơ ở tốc độ 50 ml/phút và dữ liệu được thu lấy giữa 25°C và 300°C, sử dụng tốc độ gia nhiệt động lực là 10°C/phút. Dữ liệu nhiệt được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm tiêu chuẩn, ví dụ, Universal v.4.5A từ TA INSTRUMENTS®.

(xv) Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

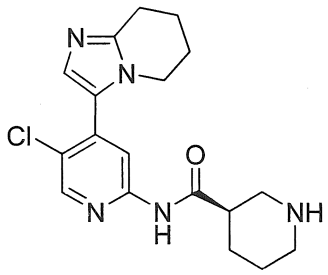
Tiền chất xúc tác XPhos (hoặc X-Phos) Thế hệ Thứ 2 clo(2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palađi(II)

Tiền chất xúc tác RuPhos Thế hệ Thứ 3 (2-đixyclohexylphosphino-2′,6′-điisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]palađi(II) metansulfonat

aq.	trong nước
atm	khí quyển
BuLi	*n*-butyl lithi
$CDCl_3$	đơteri-cloroform
CD_3OD	đơteri-metanol
CDI	cacbonyl điimiđazol
Conc.	cô
DCM	điclometan
DIPEA	*N,N*-điisopropyletylamin
DMA	*N,N*-đimetylaxetamit
DMF	*N,N*-đimetylformamit
DMSO	đimetyl sulphoxit
DMSO-d_6	đơteri-đimetyl sulphoxit

dppf	1,1′-bis(điphenylphosphino)feroxen
DSC	phép đo nhiệt lượng quét vi sai
EtOH	etanol
EtOAc	etyl axetat
HATU	1-[bis(đimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyriđinium 3-oxid hexaflophosphat
h	giờ
IPA/iPrOH	rượu isopropyl
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MTBE	metyl-*tert*-butyl ete
NBS	*N*-bromosucxinimit
NIS	*N*-iođosucxinimit
NMP	*N*-metylpyroliđin
$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-Bis(điphenylphosphinio)feroxen]-điclopalađi(II)
$Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$	Bis(trixyclohexylphosphin)điclopalađi(II)
r.t.	nhiệt độ trong phòng
SCX/SCX-2	sắc ký trao đổi cation mạnh
SEM-Cl	2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
$T_3P^®$	propan axit phosphonic anhyđrit
TBS/TBDMS	*tert*-butylđimetylsilyl
TBS-Cl	*tert*-butylđimetylsilyl clorua
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
TGA	phân tích nhiệt trọng
THF	tetrahyđrofuran
TMEDA	tetrametyletylenđiamin
Xantphos	4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylxanten
XRPD	nhiễu xạ bột tia X

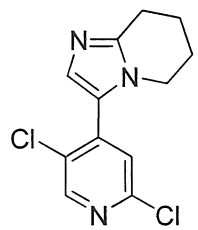
Ví dụ 1: (R)-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit



Bổ sung từng giọt TFA (2 ml, 26,0 mmol) vào (R)-*tert*-butyl 3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat (0,40 g, 0,52 mmol) trong DCM (5 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5 µm, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa amoni cacbonat 0,1 %) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (R)-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit (22,0 mg, 11,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 22 °C) 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,85 - 1,94 (5H, m), 2,48 - 2,57 (2H, m), 2,68 - 2,76 (1H, m), 2,80 - 2,89 (3H, m), 2,97 - 3,03 (1H, m), 3,78 - 3,84 (2H, m), 7,04 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,29 (1H, s), amit và piperiđin NH không được quan sát. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (R)-*tert*-butyl 3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat được mô tả dưới đây:

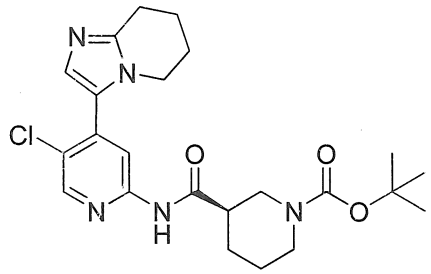
Điều chế 3-(2,5-điclopyriđin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin



Bổ sung xesi cacbonat (3,24 g, 9,95 mmol) vào 3-bromo-5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin (500 mg, 2,49 mmol), axit (2,5-điclopyriđin-4-

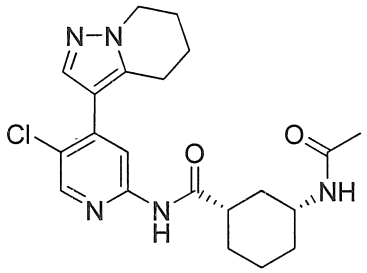
yl)boronic (3,34 g, 17,4 mmol) Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (203 mg, 0,25 mmol), đioxan (10 ml), và nước (1 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm đến khô và hòa tan lại trong EtOAc (50 ml) trước khi rửa tuần tự bằng nước (2 x 20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 25% trong ete dầu mỏ. Cô các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-(2,5-điclopyriđin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin (500 mg, 75,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu. *m/z*: ES+ [M+H]+ 268.

Điều chế (R)-*tert*-butyl 3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat



Bổ sung 3-(2,5-điclopyriđin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin (460 mg, 1,72 mmol) vào (R)-*tert*-butyl 3-carbamoylpiperiđin-1-cacboxylat (470 mg, 2,06 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (198 mg, 0,17 mmol), xesi cacbonat (1,68 g, 5,15 mmol), Xantphos (199 mg, 0,34 mmol), và đioxan (8 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng, và tinh chế dịch lọc thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong ete dầu mỏ. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (R)-*tert*-butyl-3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat (400 mg, 50,7%) dưới dạng dầu màu vàng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

Ví dụ 2: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng giọt axetyl clorua (1,0 ml, 14,5 mmol) vào hỗn hợp của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (2,46 g, 6,59 mmol) và pyriđin (6,40 ml, 79,1 mmol) trong DCM (58,5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 45 phút rửa hỗn hợp bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước trước khi làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu màu hổ phách đậm được thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (2,6 g, hiệu suất 93% trên ba bước) dưới dạng chất rắn bọt màu be sáng.

Phân tích (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit bằng các điều kiện SFC phân tích (xem dưới đây), xác định nguyên liệu này chứa 98% (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (R_t = 1,42 phút) và 2% (1R, 3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (R_t = 2,42 phút). Tinh chế nguyên liệu này bằng các điều kiện SFC điều chế (cột Chiralpak IA, 5µm, đường kính 30 mm, chiều dài 250 mm, nhiệt độ cột 40°C, áp suất cửa ra 100 bar, tốc độ dòng chảy 120 ml/phút), rửa giải bằng metanol 40% chứa đimetyletylamin 0,1% trong CO_2, để loại bỏ chất đồng phân đối ảnh (1R, 3S). Các phân đoạn sản phẩm để rửa giải nhanh hơn chất đồng phân đối ảnh được cô dưới áp suất giảm để thu được 2,3 g chất rắn màu hồng-hổ phách. Tinh chế lại chất rắn này bằng sắc ký silic oxit (nút) nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-

yl)xyclohexancarboxamit (2,25 g) dưới dạng chất rắn bọt màu trắng. Xử lý sản phẩm bằng 20 ml axetonitril và làm ấm hỗn hợp thu được đến điều kiện hồi lưu trước khi để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm axetonitril (~5 ml) và lặp lại quy trình đến khi toàn bộ chất rắn hòa tan. Để dung dịch màu vàng nhạt thu được nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chất kết tủa tạo thành. Sau 1 giờ lọc chất kết tủa và rửa bằng axetonitril trước khi làm khô trong chân không ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 1 giờ. Để chất rắn nguội xuống nhiệt độ trong phòng để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (1,76 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,97 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,38 (3H, m), 1,68 - 1,94 (9H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 - 3,65 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Cột Chiralpak IA,
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 100 mm,
Nhiệt độ Cột:	40°C
Pha Động A:	CO_2 (100%)
Pha Động B:	Metanol chứa đimetyletylamin 0,1%
Građien:	Pha Động B 40% Đẳng Dòng
Áp suất Cửa ra:	100 bar
Tốc độ Dòng chảy	5 ml/phút trong 5 phút
Thời gian Lưu:	1,42 phút
độ dôi quang học	>98%
Sự quay Quang học:	
Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml

Dung môi: Metanol

[α] = +70,2

Phân tích tinh thể của Ví dụ 2 bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây và được thể hiện trên Hình 7. XRPD của chất rắn xác nhận rằng chất rắn chứa Dạng B Ví dụ 2.

Các đỉnh chính Dạng B Ví dụ 2 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây:

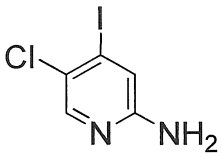
Đỉnh	2θ	Cường độ %
1	21,2	100,0 (vs)
2	27,4	88,7 (vs)
3	20,5	76,4 (vs)
4	13,6	74,4 (vs)
5	21,6	58,1 (vs)
6	5,5	45,7 (vs)
7	26,7	43,8 (vs)
8	16,1	41,4 (vs)
9	6,8	37,0 (vs)
10	22,8	35,3 (vs)

Theo sáng chế, sáng chế đề xuất dạng tinh thể, Dạng B, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-teta = 5,5, 6,8, 13,6, 16,1, 20,5, 21,2, 21,6, 22,8, 26,7, 27,4°.

Phân tích tinh thể thu được từ Ví dụ 2 (Dạng B) bằng các kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng B có một vài biến cố nhiệt, bao gồm biến cố tỏa nhiệt với điểm bắt đầu ở 150 ^{0}C và đỉnh ở 153 ^{0}C, sau đó là bằng cách làm nóng chảy với điểm bắt đầu ở 201 ^{0}C và đỉnh ở 202 ^{0}C. TGA chỉ ra rằng Dạng B thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 4,5% khi gia nhiệt từ 22 ^{0}C đến 150 ^{0}C. Biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình được thể hiện trên Hình 8.

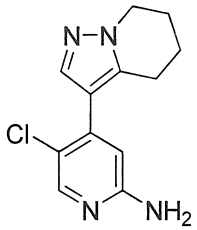
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin



Chia phản ứng vào 4 bình phản ứng vi sóng kín riêng rẽ, mỗi bình chứa 750 mg (2,95 mmol) 5-clo-2-flo-4-iođopyriđin, 8,4 ml amoni hyđroxit trong nước đặc, và 7,5 ml NMP. Gia nhiệt mỗi bình phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 17 giờ. Sau đó pha loãng các mẻ kết hợp bằng nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 120 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng nhạt. Tải dầu này lên trên 20 g cột SCX-2 và rửa giải tuần tự bằng DCM, MeOH và NH_3 1% trong MeOH. Cô các phân đoạn bazơ để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn không màu (2,9 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 6,21 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,93 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255.

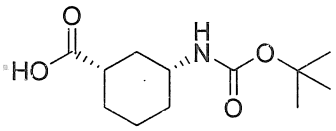
Điều chế 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin



Xesi cacbonat (13,4 g, 41,2 mmol) và $PdCl_2$(dppf) · Bổ sung CH_2Cl_2 (0,94 g, 1,2 mmol) tuần tự vào hỗn hợp đã khử khí của 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (4,19 g, 16,5 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo-[1,5-a]pyriđin (5,72 g, 23,1 mmol), 1,4-đioxan (141 ml) và nước (23,5 ml). Làm hỗn hợp màu đỏ thu được ấm lên đến nhiệt độ 95°C và trở nên trong. Bằng cách khuấy mạnh một số chất kết tủa được tạo thành mà phần lớn hòa tan lại một cách từ từ. Sau 4 giờ, bổ sung 800 mg nữa của boronic este; sau 40 phút nữa để phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat, và các lớp được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được được bằng

sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong etyl axetat. Kết hợp các phân đoạn sản phẩm, cô dưới áp suất giảm, và khuấy mạnh phần cặn thu được trong DCM : hexan 1:1 trong thời gian 20 phút. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng hexan và lọc bằng cách rửa hexan. Làm khô chất rắn thu được trong chân không để thu được 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (2,79 g, 68,1%) dưới dạng kim màu cam-be sáng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,74 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 2,06 (2H, m), 2,76 (2H, t), 4,12 (2H, t), 6,03 (2H, br. s), 6,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 249.

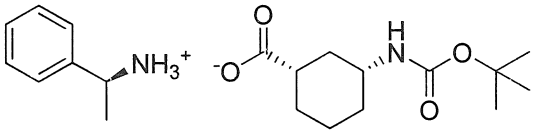
Điều chế axit cis-3-(*tert*-butoxycacbonylamino)xyclohexancacboxylic



cis triệt quang

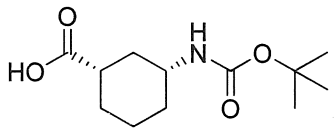
Nạp vào bình cố định 5 lít bằng axit cis-3-aminoxyclohexancacboxylic (100 g, 698 mmol; mua từ TCI), nước (900 ml), 1,4-đioxan (900 ml) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (487 ml, 2793 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C. Sau đó, bổ sung từng phần đi-*tert*-butyl đicacbonat (168 g, 768 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, mà được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng sau khi phần cuối cùng được bổ sung. Sau đó để nguội lại hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và HCl trong nước 2 M được bổ sung để điều chỉnh độ pH về 2. Quan sát thấy sự tỏa nhiệt nhỏ (<5°C) giữa các lần bổ sung mỗi phần 50 ml của HCl trong nước 2 M. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (2 x 500 ml), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (400 ml) và làm khô trên natri sulfat. Lọc hỗn hợp, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra, khi để khô qua đêm, axit cis-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (170 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,95 - 1,33 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,64 - 1,75 (2H, m), 1,79 (1H, d), 1,94 (1H, d), 2,22 (1H, tt), 3,13 - 3,26 (1H, m), 6,72 (1H, d), 12,01 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 266.

Điều chế (S)-1-phenylethanaminium (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong tài liệu WO2011/1106112, axit cis-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (49,9 g, 166 mmol) được bổ sung vào bình thót cổ đáy tròn 1 l và hòa tan trong etanol (400 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng đến khi tất cả nguyên liệu bắt đầu hòa tan. Bổ sung (S)-1-phenylethanamin (23,6 ml, 183 mmol); khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng đến khi chất kết tủa màu trắng từ từ tạo thành. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C đến khi thu được dung dịch trong. Sau đó tắt bộ gia nhiệt phản ứng, và để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa, lọc hỗn hợp thu được để tạo ra chất rắn màu trắng. Hòa tan lại chất rắn này trong etanol (150 ml) và gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C đến khi thu được dung dịch trong. Sau đó tắt bộ gia nhiệt phản ứng, và để cho hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc tạo ra chất rắn màu trắng (14,6 g), mà được tái kết tinh lại từ etanol (100 ml) bằng cách sử dụng cùng quy trình để thu được (S)-1-phenylethanaminium (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat (12,5 g, 20,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,98 - 1,23 (4H, m), 1,26 (3H, d), 1,38 (9H, s), 1,66 - 1,84 (3H, m), 1,95 (1H, m), 2,21 (1H, m), 3,21 (1H, m), 4,00 (1H, q), 6,72 (1H, m), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,34 - 7,4 (2H, m), NH_3^+ không được quan sát.

<u>Điều chế axit (1S,3R)-3-(*tert*-butoxycacbonylamino)xyclohexancacboxylic</u>



bất đối xứng

Tạo huyền phù (S)-1-phenylethanaminium (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexan-cacboxylat (9,85 g, 27,0 mmol) trong 250 ml EtOAc, và rửa lớp hữu cơ bằng 0,5 M HCl (2 x 125 ml). Thu gom lớp hữu cơ, và chiết các lớp nước kết hợp bằng EtOAc (300 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2 x 500 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (500 ml) trước khi làm

khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Sau đó làm khô chất rắn thu được trong chân không để thu được (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic axit (5,5 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,99 - 1,35 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,68 - 1,85 (3H, m), 1,96 (1H, d), 2,23 (1H, tt), 3,15 - 3,30 (1H, m, bị che một phần bằng đỉnh nước), 6,72 (1H, d), 12,01 (1H, s).

Sự xác định điển hình của độ tinh khiết đồng phân đối quang:

Bổ sung HATU (0,413 g, 1,09 mmol) vào dung dịch axit (4-metoxyphenyl)methanamin (0,142 ml, 1,09 mmol), (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (0,240 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,345 ml, 1,97 mmol), và DMF (1,980 ml). Dung dịch màu vàng tươi trở thành hỗn hợp trong 30 phút và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa tuần tự bằng nước, natri bicacbonat bão hòa trong nước, và natri clorua bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng metanol 5% đẳng dòng trong DCM, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,30 g, 84 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,97 - 1,14 (1H, m), 1,15 - 1,32 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,56 - 1,84 (4H, m), 2,12 - 2,29 (1H, m), 3,14 - 3,28 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,17 (2H, br. d), 6,70 - 6,77 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,14 (2H, d), 8,16 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 363.

Các mẫu được điều chế theo phương thức này được phân tích tiếp bằng các điều kiện SFC phân tích như sau:

Cột:	Cột Chiralpak OD,
Kích thước cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 250 mm,
Nhiệt độ Cột:	40°C
Pha Động A:	CO_2 (100%)
Pha Động B:	Etanol
Građien:	Pha Động B 15% Đẳng Dòng
Áp suất Cửa ra:	100 bar
Tốc độ Dòng chảy	2,8 ml/phút trong 5 phút

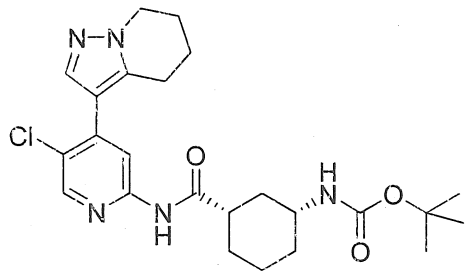
Thời gian Lưu:

3,33 phút, *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat

5,21 phút, *tert*-butyl ((1S,3R)-3-((4-metoxybenzyl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat

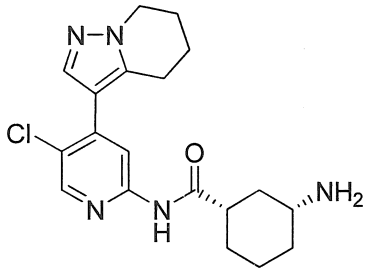
(còn được biết đến dưới dạng Ví dụ 31a)



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (1,12 ml, 8,44 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (2,01 g, 8,24 mmol) trong DCM (50 ml) ở nhiệt độ 0°C. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 100 phút. Trong thời gian này, 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (1,64 g, 6,59 mmol), pyriđin (2,1 ml, 26,4 mmol) và DCM (20 ml) được kết hợp trong bình thót cổ riêng rẽ. Làm ấm hỗn hợp thu được nhẹ nhàng (~40°C) đến khi toàn bộ chất rắn hòa tan. Sau đó để dung dịch thu được nguội xuống 0°C, khi đó hỗn hợp màu vàng sáng đồng nhất tạo thành. Bổ sung hỗn hợp này qua ống thông dò một cách nhanh chóng vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic đã được điều chế từ trước và 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin, dẫn đến tạo ra dung dịch màu vàng sẫm hơn. Để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó bay hơi đến khô. Sau đó đưa hỗn hợp màu xám sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

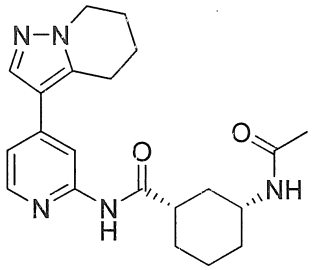
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua

(còn được biết đến dưới dạng Ví dụ 31b)



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 10 ml, 40 mmol) vào hỗn hợp của *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat thô (3,12 g, 6,59 mmol) trong DCM (5 ml) và metanol (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp trở thành dung dịch màu hổ phách. Sau 1 giờ cô dung dịch màu hổ phách này dưới áp suất giảm, và làm khô phần cặn thu được trong chân không tạo ra chất rắn bọt màu be/xám. Nguyên liệu này được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 374.

Ví dụ 3: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

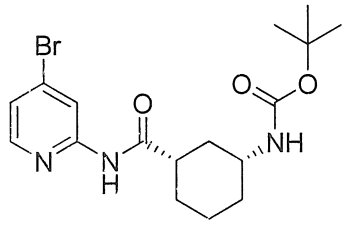


Bổ sung axetic anhyđrit (0,016 ml, 0,17 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (47 mg, 0,14 mmol) và trietylamin (0,023 ml, 0,17 mmol) trong DCM (1 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được trong điều kiện này trong thời gian 60 giờ. Tải hỗn hợp phản ứng trực tiếp lên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 1 đến 10% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (43 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,07 - 1,23 (1H, m), 1,37 - 1,53 (3H, m), 1,87 - 2,03 (8H, m), 2,03 - 2,11 (2H, m), 2,25 (1H, d), 2,39 - 2,51 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,88

(1H, dtq), 4,20 (2H, t), 5,40 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 8,32 (1H, s), 8,35 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 382.

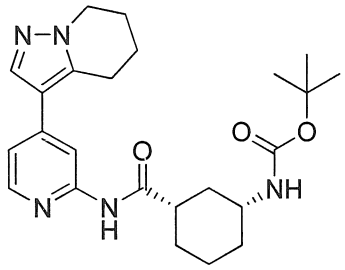
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



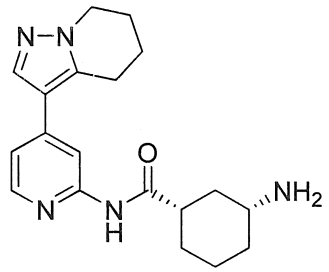
Bổ sung 1-clo-*N,N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,574 ml, 4,33 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (1,01 g, 4,16 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (40 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 1,5 giờ, bổ sung hỗn hợp của 4-bromopyriđin-2-amin (0,6 g, 3,47 mmol) và pyriđin (1,12 ml, 13,9 mmol) trong DCM (33,0 ml) qua ống thông dò. Để cho hỗn hợp màu vàng thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong điều kiện này trong thời gian 72 giờ. Lọc hỗn hợp hiện đang màu trắng, súc rửa bằng dịch rửa DCM lạnh, và làm khô chất kết tủa màu trắng trong chân không ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 30 phút để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,38 g, 100%) có độ tinh khiết 95% dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,99 - 1,35 (4H, m) 1,38 (9H, s) 1,68 - 1,80 (3H, m) 1,88 (1H, d) 2,53 - 2,64 (1H, m) 3,15 - 3,35 (1H, m) 6,76 (1H, d) 7,34 (1H, dd) 8,21 (1H, d) 8,33 (1H, d) 10,63 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 398.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (9,88 mg, 0,01 mmol) trong một phần vào hỗn hợp đã khử khí của *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (100 mg, 0,25 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (93 mg, 0,38 mmol), kali phosphat (160 mg, 0,75 mmol), 1,4-đioxan (2 ml), và nước (0,2 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 ml), và rửa tuần tự bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 ml). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 20 đến 80% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (70,0 mg, 63,4%) dưới dạng bột màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,12 (1H, d), 1,21 - 1,33 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,76 (3H, s), 1,82 - 1,95 (3H, m), 2,00 (2H, d), 2,59 (1H, s), 2,97 (2H, t), 3,89 (1H, s), 4,12 (2H, t), 6,75 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,22 (2H, d), 10,32 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 440.

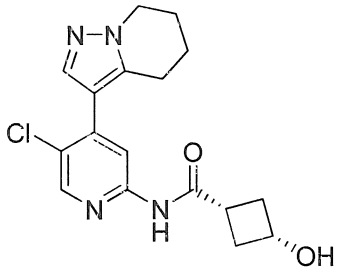
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng giọt HCl trong đioxan (4 M; 0,199 ml, 0,80 mmol) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-

yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (70 mg, 0,16 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung MeOH (1 ml), và tinh chế hỗn hợp này trực tiếp bằng sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (47 mg, 87%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 30°C) 0,95 - 1,08 (1H, m), 1,2 - 1,4 (3H, m), 1,76 - 1,91 (5H, m), 1,99 (3H, dtt), 2,44 (1H, ddd), 2,61 (1H, tt), 2,95 (2H, t), 3,25 (1H, s), 4,07 (2H, t), 7,11 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 8,07 - 8,16 (2H, m), Đỉnh NH_2 không được quan sát. *m/z*: ES+ [M+H]+ 340.

Ví dụ 4: Cis-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit

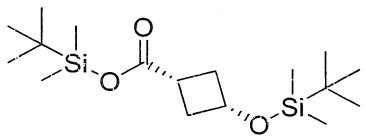


Bổ sung HCl trong đioxan (4 M; 0,388 ml, 1,55 mmol) vào cis-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (143 mg, 0,31 mmol) trong DCM (3 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung MeOH (1 ml) và hỗn hợp khuấy ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp và sau đó pha loãng bằng EtOAc (25 ml) và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (25 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng EtOAc (25 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 50 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được cis-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit (24,0 mg, 22,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,88 - 1,94

(2H, m), 2,05 - 2,15 (3H, m), 2,2 - 2,31 (2H, m), 2,62 - 2,73 (3H, m), 2,93 (2H, t), 4,18 - 4,31 (3H, m), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 347.

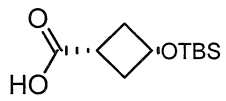
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế cis-*tert*-butylđimetylsilyl 3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylat



Hòa tan axit cis-3-hyđroxyxyclobutancacboxylic (300 mg, 2,58 mmol) trong DCM (17,2 ml). *Bổ sung tuần tự tert*-butylclođimetylsilan (818 mg, 5,43 mmol) và 1H-imiđazol (369 mg, 5,43 mmol), và đặt dung dịch này dưới nitơ. Để phản ứng có khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (100 ml) và rửa bằng HCl trong nước 1N (30 ml), nước (30 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (40 ml) trước khi làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được cis-*tert*-butylđimetylsilyl 3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylat (802 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,03 (6H, s), 0,26 (6H, s), 0,88 (9H, s), 0,94 (9H, d), 2,11 - 2,21 (2H, m), 2,43 - 2,63 (3H, m), 4,07 - 4,17 (1H, m).

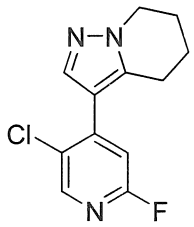
Điều chế axit cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic



Bổ sung kali cacbonat (644 mg, 4,66 mmol) vào dung dịch cis-*tert*-butylđimetylsilyl 3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylat (803 mg, 2,33 mmol) trong THF (15 ml) và nước (3 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và rửa bằng EtOAc. Axit hóa lớp nước bằng HCl trong nước 0,1N và chiết bằng EtOAc (x2). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra

sản phẩm thô mà được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 2,09 - 2,29 (2H, m), 2,36 - 2,66 (3H, m), 3,97 - 4,23 (1H, m), CO_2H không được quan sát.

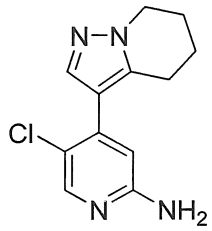
Điều chế 3-(5-clo-2-flopyriđin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (500 mg, 2,02 mmol), 5-clo-2-flo-4-iođopyriđin (432 mg, 1,68 mmol), Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (132 mg, 0,17 mmol) và kali phosphat (1069 mg, 5,03 mmol) được tạo huyền phù trong đioxan (5 ml) và nước (0,50 ml). Khử khí phản ứng bằng cách tạo bọt khí nitơ qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút trước khi gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 20 giờ và sau đó pha loãng bằng nước (20 ml) và EtOAc (20 ml). Các lớp được tách riêng và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước (20 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 20 đến 80% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-(5-clo-2-flopyriđin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (440 mg, 104%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu kem. Nguyên liệu này được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

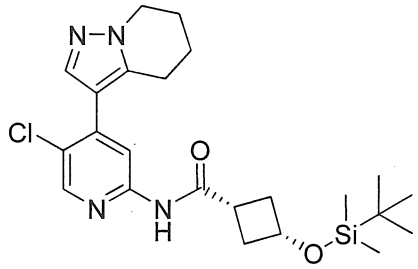
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,87 - 1,96 (2H, m), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,83 (2H, t), 4,23 (2H, t), 6,82 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,23 (1H, s). *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ 252.

Điều chế 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin



3-(5-clo-2-flopyriđin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (440 mg, 1,49 mmol) và amoni hyđroxit (2,0 ml, 51 mmol) được kết hợp và bịt kín vào ống vi sóng. Gia nhiệt phản ứng đến 150°C trong thời gian 2 giờ trong bình phản ứng vi sóng và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (25 ml) và nước (25 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 25 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng natri clorua bão hòa trong nước (25 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc 50% trong heptan và sau đó là MeOH 10% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (80 mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng, đã được xác định đặc điểm (Xem Ví dụ 3, Các hợp chất trung gian)

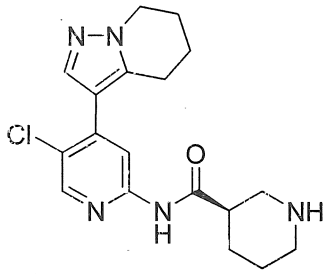
Điều chế cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit



N-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,94 mmol) được bổ sung vào axit cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic (79 mg, 0,34 mmol) và 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (179 mg, 0,47 mmol) trong DMF (1 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 10 phút. Bổ sung dung dịch 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (78 mg, 0,31 mmol) trong DMF (1 ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp tục khuấy trong thời gian 72 giờ và bổ sung

thêm cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic axit (79 mg, 0,34 mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (179 mg, 0,47 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,94 mmol). Khuấy hỗn hợp trong 24 giờ nữa trước khi bổ sung EtOAc (20 ml) và natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (20 ml). Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng nước (20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được đưa ngay sang bước tiếp theo và sự thu hồi được giả định là có tính định lượng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 461.

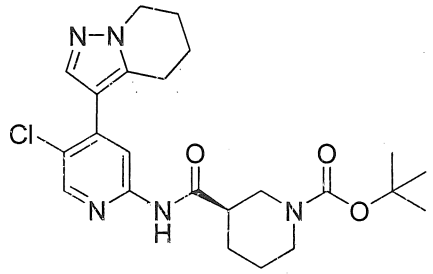
Ví dụ 5: (R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit



Bổ sung TFA (1 ml, 13 mmol) vào (R)-*tert*-butyl 3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat (90 mg, 0,20 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ 20°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng HPLC điều chế (cột XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5 µm, đường kính 19 mm, chiều dài 150 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3) 0,05 % và MeCN làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit (18,0 mg, 25,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6, 23 °C) 1,30 - 1,47 (1H, m), 1,52 - 1,62 (2H, m),1,76 - 1,90 (3H, m), 1,97 - 2,07 (2H, m), 2,52 - 2,62 (2H, m), 2,69 (1H, t), 2,75 - 2,87 (3H, m), 2,91 - 3,01 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,77 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,37 (1H, s), 10,84 (1H, s), piperiđin NH không được quan sát. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

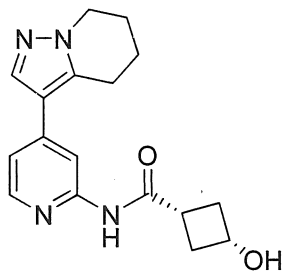
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (R)-*tert*-butyl 3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl 3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl) pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat



Bổ sung pyriđin (0,10 ml, 1,3 mmol) vào axit 1-(*tert*-butoxycacbonyl)piperiđin-3-cacboxylic (74 mg, 0,32 mmol) và 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,050 ml, 0,64 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ 20°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó bổ sung 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (80 mg, 0,32 mmol; được điều chế theo Ví dụ 4) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và pha loãng bằng DCM (100 ml) trước khi rửa tuần tự bằng HCl 0,1 M (2 x 25 ml), natri bicacbonat bão hòa trong nước (25 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (2 x 25 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ: EtOAc = 10:1) để thu được *tert*-butyl 3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl) pyriđin-2-yl)carbamoyl)piperiđin-1-cacboxylat (100 mg, 67,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. m/z: ES+ [M+H]+ 460.

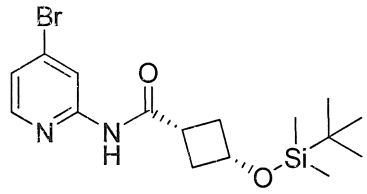
Ví dụ 6: cis-3-hyđroxy-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit



Bổ sung HCl trong đioxan (4 M; 0,388 ml, 1,55 mmol) vào cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (132 mg, 0,31 mmol) trong DCM (3 ml) và MeOH (1 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 3 giờ trước khi cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn thu được bằng EtOAc (25 ml) và natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (25 ml). Sau đó các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng EtOAc (25 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thô thu được được nghiền thành bột bằng Et_2O và làm khô trong chân không để thu được cis-3-hyđroxy-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (35,0 mg, 36,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,89 - 2,01 (2H, m), 2,08 (3H, ddd), 2,28 (2H, ddd), 2,67 (3H, tq), 3,08 (2H, t), 4,23 (3H, dt), 7,10 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 8,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 313.

Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit được mô tả dưới đây:

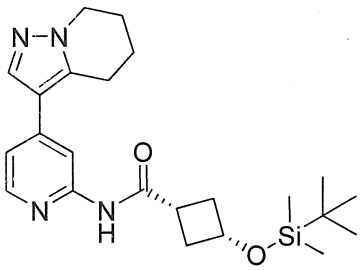
Điều chế cis-*N*-(4-bromopyriđin-2-yl)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancarboxamit



Bổ sung *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,461 ml, 2,60 mmol) vào axit cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic (220 mg, 0,95 mmol; được điều chế như trong Ví dụ 4) và 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (494 mg, 1,30 mmol) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung 4-bromopyriđin-2-amin (150 mg, 0,87 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp tục khuấy trong thời gian 72 giờ, và bổ sung thêm cis-3-((*tert*-

butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic axit (79 mg, 0,34 mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (179 mg, 0,47 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,94 mmol). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 24 giờ nữa, và sau đó bổ sung EtOAc (25 ml) và dung dịch natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (25 ml). Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng nước (2 x 25 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (2 x 25 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được cis-*N*-(4-bromopyriđin-2-yl)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancarboxamit (96 mg, 29%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,11 - 1,18 (1H, m), 2,23 - 2,31 (2H, m), 2,54 - 2,58 (2H, m), 4,15 - 4,26 (1H, m), 7,18 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 8,49 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 385 (chất đồng vị ^{79}Br), 387 (chất đồng vị ^{81}Br).

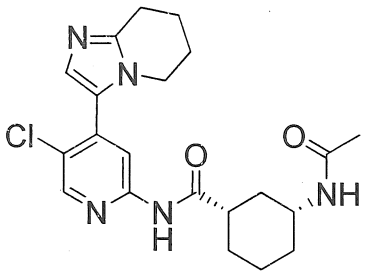
Điều chế cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit



Bổ sung tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (19,40 mg, 0,02 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của cis-*N*-(4-bromopyriđin-2-yl)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancarboxamit (95 mg, 0,25 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (73,4 mg, 0,30 mmol) và kali phosphat (157 mg, 0,74 mmol) trong đioxan (2 ml) và nước (0,2 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (25 ml) và rửa tuần tự bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (10 ml), nước (10 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4,

lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 30 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (60,0 mg, 57,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,9 - 2,01 (2H, m), 2,02 - 2,12 (2H, m), 2,25 - 2,33 (2H, m), 2,5 - 2,62 (3H, m), 3,08 (2H, t), 4,21 (3H, t), 7,09 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 8,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 427.

Ví dụ 7: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

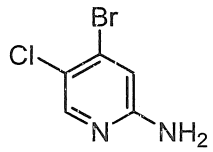


(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,20 g, 0,53 mmol), 5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin (47 mg, 0,38 mmol), xesi cacbonat (0,14 g, 0,42 mmol), trietylamin (0,11 ml, 0,76 mmol), triphenylphosphin (0,02 g, 0,06 mmol) và điaxetoxypaladi (6,85 mg, 0,0300 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan (5 ml) và bịt kín trong ống vi sóng. Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ trong bình phản ứng vi sóng và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Cô phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng 1 M NH_3 trong MeOH, và làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 50 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,069 g, 44%) dưới dạng gôm màu vàng. ^{1}H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,95 - 1,16 (1H, m), 1,19 - 1,39 (3H, m), 1,78 (3H, s), 1,83 - 1,97 (2H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 2,84 (2H, s), 3,18 (2H, dd), 3,31 (3H, s), 3,57 (1H, dt), 3,83 (2H, s), 4,08 (1H, q), 7,13 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,47 (1H, s), 10,70 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 417 (^{13}C, Đỉnh thứ cấp chất đồng vị ^{35}Cl).

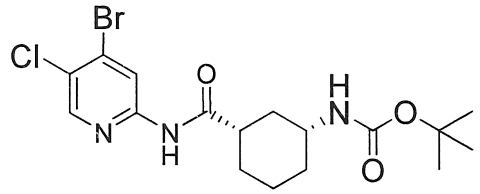
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 4-bromo-3-clopyriđin-2-amin



N-clo-sucxinimit (3,70 g, 27,7 mmol) hòa tan trong DMF (20 ml) được bổ sung từng giọt vào 4-bromopyriđin-2-amin (4,40 g, 25,4 mmol) trong DMF (50 ml) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 30 phút dưới nitơ. Sau đó để cho huyền phù thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong điều kiện này trong thời gian 24 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et_2O (50 ml) và rửa tuần tự bằng NaOH trong nước 1 M (2 x 50 ml), nước (50 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (25 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 25% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 4-bromo-5-clopyriđin-2-amin (2,30 g, 43,7%) dưới dạng chất rắn màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 6,35 (2H, s), 6,82 (1H, s), 8,01 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 209 (các chất đồng vị ^{35}Cl ^{81}Br và ^{37}Cl ^{79}Br).

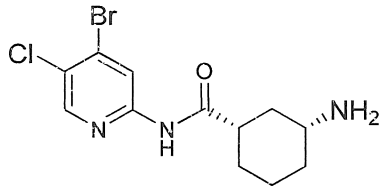
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (1,50 g, 6,15 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) hòa tan trong DCM (20 ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng 1-clo-*N,N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,976 ml,

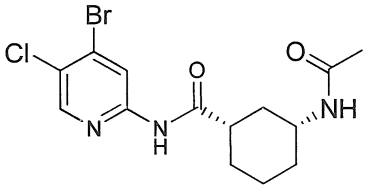
7,38 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ trước khi bổ sung tuần tự 4-bromo-5-clopyriđin-2-amin (1,02 g, 4,92 mmol) và pyriđin (0,594 ml, 7,38 mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (25 ml), và rửa tuần tự bằng nước (2 x 25 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (25 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng metanol để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (2,34 g, 110%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,12 (1H, dd), 1,22 - 1,32 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,72 (3H, dd), 1,83 - 1,94 (2H, m), 2,11 (1H, dt), 8,48 (1H, s), 8,50 (1H, s), 10,77 (1H, s), một proton không được quan sát. *m/z*: ES- [M-H]- 430.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua



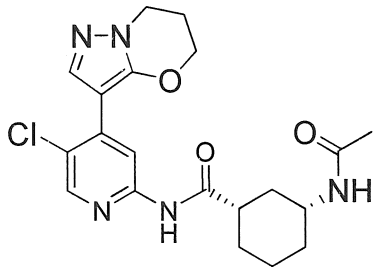
Bổ sung HCl trong đioxan (4 M; 5,89 ml, 23,6 mmol) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,20 g, 2,77 mmol) trong MeOH (7,01 ml) trong không khí. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 16 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. Nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 332 (Chất đồng vị ^{35}Cl ^{79}Br), 334 (Chất đồng vị ^{35}Cl ^{81}Br và ^{37}Cl ^{79}Br).

Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,259 ml, 2,74 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,760 g, 2,28 mmol), 4-đimetylaminopyriđin (0,014 g, 0,11 mmol) và trietylamin (0,987 ml, 7,08 mmol) trong DCM (8,44 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (50 ml) và chiết bằng DCM (2 x 50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,96 g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,23 - 1,41 (4H, m), 1,67 - 1,85 (4H, m), 2,39 (3H, tt), 2,75 - 2,92 (1H, m), 3,53 (1H, dtd), 7,59 - 7,83 (1H, m), 8,50 (2H, dd), 10,80 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 374 (Chất đồng vị ^{35}Cl ^{79}Br), 376 (Chất đồng vị ^{35}Cl ^{81}Br và ^{37}Cl ^{79}Br).

Ví dụ 8: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

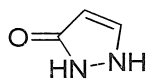


(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-bromo-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,100 g, 0,27 mmol; được điều chế như trong Ví dụ 7) được bổ sung trong một phần vào hỗn hợp đã khử khí của 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (0,067 g, 0,27 mmol), Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (0,021 g, 0,03 mmol), kali phosphat (0,170 g, 0,80 mmol), 1,4-đioxan (2,270 ml) và nước (0,454 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó làm bay hơi đến khô trước khi tinh chế bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng hộp

chứa SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được thô (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dưới dạng gôm màu vàng. Tinh chế sản phẩm bán tinh khiết bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,017 g, 16%) dưới dạng gôm màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,21 - 1,32 (1H, m), 1,4 - 1,53 (3H, m), 1,95 (1H, s), 1,96 (3H, s), 2,06 (1H, d), 2,39 - 2,48 (2H, m), 2,7 - 2,85 (3H, m), 3,74 (1H, dt), 4,34 (2H, t), 4,53 - 4,68 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,58 (1H, s), 10,62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 418 (^{12}C, Chất đồng vị ^{35}Cl), 419 (đỉnh thứ cấp chất đồng vị ^{13}C, ^{35}Cl).

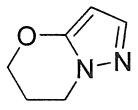
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin được mô tả dưới đây:

Điều chế 1,2-đihyđropyrazol-3-on



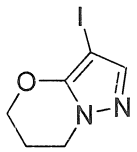
Bổ sung hyđrazin hyđrat (89,2 g, 1784,0 mmol) từng giọt vào dung dịch metyl prop-2-ynoat (150 g, 1785,7 mmol) trong MeOH (1500 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung natri clorua bão hòa trong nước (400 ml), và sau đó loại bỏ metanol trong chân không. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 500 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được 1,2-đihyđropyrazol-3-on (99,5 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 85.

Điều chế 6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin



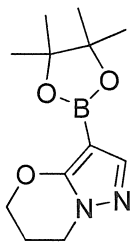
Bổ sung K_2CO_3 (560,0 g, 4057 mmol) vào dung dịch 1,2-đihyđropyrazol-3-on (99,5 g, 1184 mmol) trong DMF (4000 ml), và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung 1,3-đibromopropan (143,4 ml, 1421 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 2 giờ và sau đó cô. Phần cặn thu được được phân chia giữa DCM (2000 ml) và nước (2000 ml). Lớp hữu cơ được tách riêng và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 1000 ml). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra 6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (83,0 g, 56,8%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 2,18 - 2,11 (2H, m), 4,13 - 4,05 (2H, m), 4,19 - 4,16 (2H, m), 5,37 - 5,37 (1H, m), 7,21 - 7,20 (1H, m).

Điều chế 3-iođo-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin



Vào dung dịch 6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (83,0 g, 669,3 mmol) trong CH_3CN (1500 ml) được bổ sung *N*-iođosucxinimit (155,0 g, 688,8 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó rót vào nước có khuấy mạnh (1000 ml). Bổ sung natri thiosulphat bão hòa trong nước (500 ml), và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (2 x 800 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ : EtOAc = 1 : 1) để tạo ra 3-iođo-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (105,0 g, 62,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 2,19 - 2,12 (2H, m), 4,10 - 3,98 (2H, m), 4,34 - 4,31 (2H, m), 7,28 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

Điều chế 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin

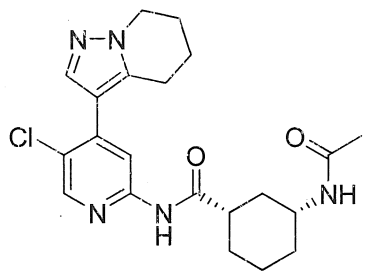


Bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (126 ml, 630 mmol) vào dung dịch 3-iođo-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (105 g, 420 mmol) trong THF (1000 ml). Để hỗn hợp lạnh xuống 5°C. Sau đó bổ sung isopropyl magie lithi clorua (410 ml, 420 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 3 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (500 ml) và sau đó cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 50% đẳng dòng trong ete dầu mỏ, để thu được dầu màu vàng nhạt. Kết tinh từ heptan (100 ml) thu được 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin (38,6 g, 36,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,21 (12H, s), 2,15 - 2,12 (2H, m), 4,06 - 4,03 (2H, m), 4,31 - 4,29 (2H, m), 7,32 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

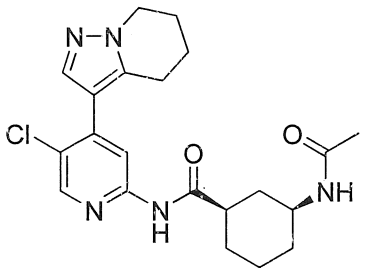
Ví dụ 9: (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

và

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 2)



Ví dụ 2



Ví dụ 9

Bổ sung axetyl clorua (0,280 ml, 3,93 mmol) vào dung dịch cis-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,639 g, 1,71 mmol; tỉ lệ của các chất đồng phân đối ảnh chưa biết, được điều chế như trong Ví dụ 2 từ 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin và axit cis-3-(*tert*-butoxycacbonylamino)xyclohexancacboxylic, tỉ lệ của các chất đồng phân đối ảnh chưa biết) trong DCM (14,1 ml) và pyriđin (2,77 ml, 34,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút rót hỗn hợp phản ứng màu vàng sáng vào DCM và natri bicacbonat

bão hòa trong nước. Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước và làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải metanol từ 0 đến 20% trong EtOAc. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm bán tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18, 5 µm, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), rửa giải bằng metanol từ 60 đến 80% trong nước (chứa amoni hyđroxit 0,2 % ở độ pH 10) làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn sản phẩm đến khô dưới áp suất giảm để thu được cis-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit, tỉ lệ của các chất đồng phân đối ảnh chưa biết, dưới dạng chất rắn màu trắng (403 mg). Chuyển nguyên liệu này vào bình thót cổ đáy tròn bằng cách sử dụng DCM và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Hấp thụ chất rắn trong xấp xỉ 10 ml MeCN và làm ấm đến điều kiện hồi lưu. Để nguội dung dịch, và chất kết tủa nhanh chóng bắt đầu tạo thành. Sau 10 phút hỗn hợp được cho vào thiết bị lạnh. Sau 2 giờ, hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy mạnh qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp màu trắng, rửa trước hết bằng MeCN và sau đó là bằng hexan. Làm khô chất kết tủa thu được trong chân không ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút để thu được 159 mg chất rắn kết tinh (vảy).

Phân tích chất rắn này bằng các điều kiện SFC phân tích (xem các điều kiện trong Ví dụ 2), xác định nó có độ dôi quang học 60,5% (thành phần chính = Ví dụ 2). Phần của nguyên liệu này (112 mg) được tinh chế bằng các điều kiện SFC điều chế (cột Chiralpak IA, 5 µm, đường kính 21,2 mm, chiều dài 250 mm, nhiệt độ cột 40°C, áp suất cửa ra 100 bar, tốc độ dòng chảy 75 ml/phút), rửa giải bằng metanol 40% chứa đimetyletylamin 0,1% trong CO_2, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (70 mg, 67%, Ví dụ 2) dưới dạng chất rắn bọt màu trắng và (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (13,2 mg, 11,8%, Ví dụ 9) dưới dạng chất rắn bọt màu trắng.

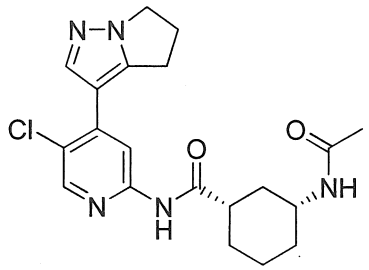
(1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,99 - 1,17 (1H, m), 1,19 - 1,37 (3H, m), 1,70 - 1,90 (9H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 - 3,68 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Cột Chiralpak IA,
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 100 mm,
Nhiệt độ Cột:	40°C
Pha Động A:	CO_2 (100%)
Pha Động B:	Metanol chứa đimetyletylamin 0,1%
Građien:	Pha Động B 40% Đẳng Dòng
Áp suất Cửa ra:	100 bar
Tốc độ Dòng chảy	5 ml/phút trong 5 phút
Thời gian Lưu:	2,42 phút
độ dôi quang học	>98%
Sự quay Quang học:	
Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DCM
[α] =	-57,1

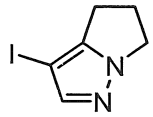
Ví dụ 10: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



(1S,3R)-3-Amino-*N*-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,093 g, 0,26 mmol) trong DCM (2 ml) được xử lý bằng trietylamin (0,079 ml, 0,57 mmol) sau đó là bằng axetic anhyđrit (0,029 ml, 0,31 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ và sau đó rửa bằng nước. Tinh chế lớp hữu cơ bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,075 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,09 - 1,22 (1H, m), 1,38 - 1,58 (2H, m), 1,88 - 2,03 (6H, m), 2,26 (1H, d), 2,43 - 2,56 (1H, m), 2,69 (2H, p), 3,14 - 3,21 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,87 (1H, dtt), 4,21 (2H, t), 5,59 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 402.

Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

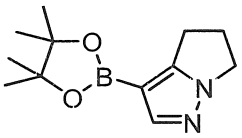
<u>Điều chế 3-iođo-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol</u>



5,6-Đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-cacboxylic axit (0,75 g, 4,93 mmol) hòa tan trong DMF (4 ml) được xử lý bằng *N*-iođosucxinimit (1,331 g, 5,92 mmol) và natri bicacbonat (0,497 g, 5,92 mmol) ở nhiệt độ trong phòng Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ nữa và sau đó cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc (50 ml) và rửa bằng nước (2 x 50 ml). Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải

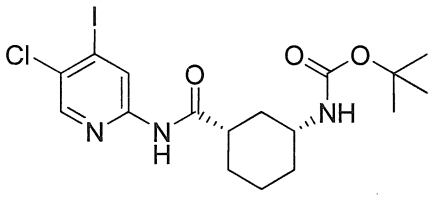
EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-iođo-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,88 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 2,53 - 2,6 (2H, m), 2,69 - 2,79 (2H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 7,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

Điều chế 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Hòa tan 3-iođo-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,800 g, 3,42 mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,954 g, 5,13 mmol) trong THF (8 ml) ở nhiệt độ 4°C và sau đó xử lý từng giọt bằng phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 2,63 ml, 3,42 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 2 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,67 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,29 (12H, s), 2,60 (2H, p), 2,91 - 3,02 (2H, m), 4,05 - 4,19 (2H, m), 7,77 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

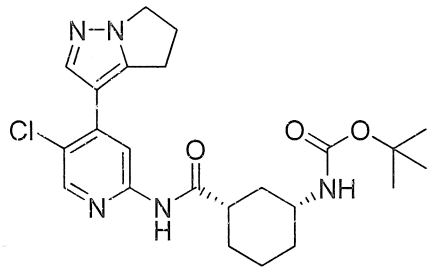
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylpropenylamin (1,149 ml, 8,68 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (1,41 g, 5,79 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (25 ml) làm lạnh trong bể đá dưới khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 1 giờ. Bổ sung 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (1,47 g, 5,79 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) và pyriđin (0,702 ml, 8,68 mmol), và

khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 16 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa trong nước (50 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (3 x 75 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu vàng nhợt thu được được tạo bột nhão với Et_2O (10 ml) và lọc để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,79 g, 3,73 mmol, 64,4 %) dưới dạng chất rắn màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,04 - 1,18 (1H, m), 1,24 - 1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,92 (2H, dq), 2,00 (1H, d), 2,28 (1H, d), 2,31 - 2,41 (1H, m), 3,27 - 3,62 (2H, m), 4,44 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,81 (1H, s). *m/z*: ES- [M-H]- 478.

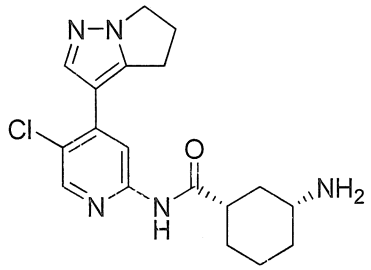
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Hòa tan 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,14 g, 0,58 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,18 g, 0,38 mmol), Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (0,03 g, 0,04 mmol) và kali phosphat, đibazơ (0,200 g, 1,15 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (0,8 ml) ở nhiệt độ 21°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 18 giờ. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 17 giờ sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (30 ml) và sau đó rửa bằng nước (10 ml). Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,119 g, 67,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,04 - 1,17 (1H, m), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,89 - 2,03 (4H, m),

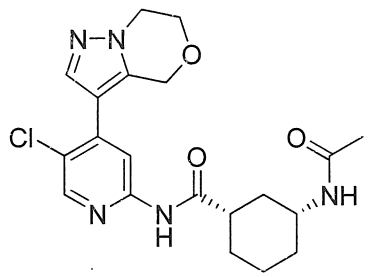
2,29 (1H, d), 2,33 - 2,44 (1H, m), 2,69 (2H, p), 3,14 - 3,21 (2H, m), 3,45 - 3,59 (1H, m), 4,17 - 4,24 (2H, m), 4,44 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua



Bổ sung HCl (4 M trong đioxan; 1,294 ml, 5,17 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,12 g, 0,26 mmol) hòa tan trong DCM (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút trước khi cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

Ví dụ 11: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

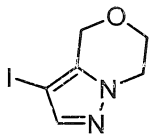


Bổ sung HCl (4 M trong đioxan; 0,756 ml, 3,03 mmol) vào hỗn hợp của *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,072 g, 0,15 mmol) được tạo huyền phù trong DCM (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này trở thành dung dịch mà được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cô phản ứng dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua thô dưới dạng chất rắn. Hòa tan sản phẩm thô trong DCM (2 ml),

và xử lý dung dịch thu được tuần tự bằng trietylamin (0,047 ml, 0,33 mmol) và axetic anhyđrit (0,017 ml, 0,18 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 50 đến 100% trong heptan, sau đó là MeOH từ 0 đến 10 % trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,056 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,08 (1H, d), 1,29 (4H, q), 1,78 (1H, s), 1,91 (3H, s), 2,61 (2H, s), 3,57 (1H, dt), 4,08 - 4,27 (4H, m), 4,89 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,59 (1H, s), 11,90 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 418.

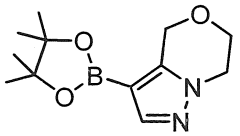
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat được mô tả dưới đây:

Điều chế 3-iođo-6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin



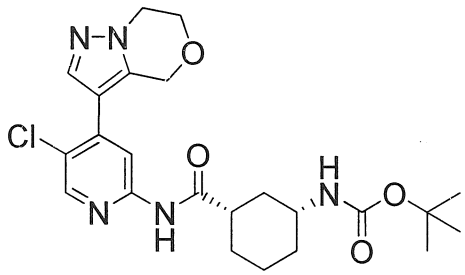
Axit 6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-cacboxylic (0,750 g, 4,46 mmol) hòa tan trong DMF (4 ml) được xử lý bằng *N*-iođosucxinimit (1,204 g, 5,35 mmol) và natri bicacbonat (0,450 g, 5,35 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau 60 giờ cô hỗn hợp dưới áp suất giảm, và hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc (70 ml) và rửa bằng nước (2 x 70 ml). Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-iođo-6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin (0,90 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 3,98 - 4,06 (2H, m), 4,07 - 4,15 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

Điều chế 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin



Hòa tan 3-iođo-6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin (0,850 g, 3,40 mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,949 g, 5,10 mmol) trong THF (8 ml) ở nhiệt độ 4°C. Xử lý từng giọt dung dịch thu được bằng phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 2,61 ml, 3,40 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 5 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin (0,80 g, 95%) dưới dạng gôm không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,29 (12H, s), 4,08 (2H, dd), 4,17 - 4,23 (2H, m), 4,96 (2H, s), 7,74 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

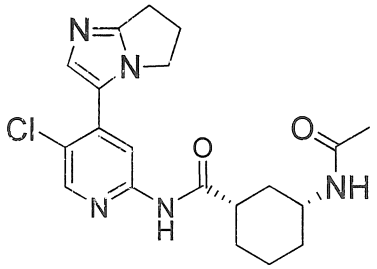
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Hòa tan 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin (0,094 g, 0,38 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,120 g, 0,25 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 10), Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (0,020 g, 0,03 mmol) và kali phosphat đibazơ (0,131 g, 0,75 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (0,800 ml) ở nhiệt độ 50°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ và sau đó pha loãng bằng EtOAc (30 ml). Rửa hỗn hợp thu được bằng nước (10 ml), và cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được

bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,081 g, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,22 - 1,35 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,75 (3H, s), 1,90 (1H, d), 2,54 - 2,63 (1H, m), 4,12 - 4,26 (4H, m), 4,90 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,76 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 476.

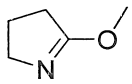
Ví dụ 12: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Axit (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (130 mg, 0,31 mmol), (6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)boronic hyđroclorua (145 mg, 0,77 mmol), bari hyđroxit (211 mg, 1,23 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (22 mg, 0,030 mmol) được tạo huyền phù trong đioxan (2 ml) và nước (0,4 ml) và bịt kín vào ống vi sóng. Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ 75°C trong bình phản ứng vi sóng và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 2 giờ trước khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng bằng dịch rửa metanol, và sau đó cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5 µm, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (21,3 mg, 17,2%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,09 (1H, d), 1,30 (3H, q), 1,78 (5H, s), 1,91 (1H, d), 2,57 - 2,73 (4H, m), 2,85 (2H, t), 3,58 (1H, dd), 4,16 (2H, t), 7,55 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,67 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 402.

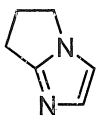
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit và axit (6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)boronic hyđroclorua được mô tả dưới đây:

Điều chế 5-metoxy-3,4-đihyđro-2H-pyrol



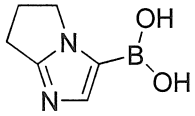
Khuấy pyroliđin-2-on (85 g, 1000 mmol) và Me_2SO_4 (126 g, 1000 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 6 giờ. Rót từ từ hỗn hợp này vào dung dịch trietylamin (140 ml) trong DCM ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong điều kiện này trong thời gian 15 phút. Bổ sung nước, và các lớp được tách riêng. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được 5-metoxy-3,4-đihyđro-2H-pyrol, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 2,03 - 1,95 (2H, m), 2,43 - 2,39 (2H, m), 3,64 - 3,60 (2H, m), 3,76 (3H, s).

Điều chế 6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol



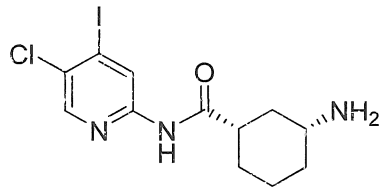
Bổ sung MeOH (800 ml) và aminoaxetalđehyt đimetyl axetal (105 g, 1000 mmol) vào dung dịch 5-metoxy-3,4-đihyđro-2H-pyrol (thô) trong DCM (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 6 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm để thu được *N*-(2,2-đimetoxyetyl)-3,4-đihyđro-2H-pyrol-5-amin (82 g, 48%). Hòa tan sản phẩm thô trong axit formic (400 ml) và khuấy ở dòng hồi lưu trong thời gian 17 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm để thu được 6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (46 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 2,51 - 2,44 (2H, m), 2,69 - 2,65 (2H, m), 3,91 - 3,88 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,02 (1H, s).

Điều chế axit (6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)boronic hyđroclorua



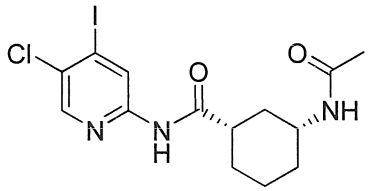
Bổ sung *n*-BuLi (250 ml, 625 mmol) vào dung dịch có khuấy của 6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (60 g, 560 mmol) trong THF khan (700 ml) ở nhiệt độ -78°C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này. Bổ sung triisopropyl borat (115 g, 610 mmol) ở nhiệt độ -78°C, và sau đó hỗn hợp được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh phản ứng xuống 0°C, và bổ sung HCl trong nước (1M; 1000 ml). Cô phản ứng dưới áp suất giảm để loại bỏ tetrahyđrofuran. Điều chỉnh độ pH của lớp nước còn lại về 2 bằng cách bổ sung cẩn thận HCl đặc, và thu lấy chất kết tủa và làm khô để thu được axit (6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)boronic hyđroclorua (42 g, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 2,64 - 2,49 (2H, m), 3,08 (2H, t), 4,19 (2H, t), 7,92 (1H, s), 8,84 (2H, s), 14,34 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 153.

Điều chế 3-amino-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Tert-butyl (3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1 g, 2,08 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 10) được tạo huyền phù trong DCM (15 ml) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Bổ sung HCl (4M) trong đioxan (2,61 ml, 10,42 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 16 giờ. Sau đó tải hỗn hợp phản ứng lên cột SCX 50 g và rửa giải tuần tự bằng DCM, MeOH, và NH_3 1% trong MeOH. Cô các phân đoạn bazơ dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (782 mg, 99%). *m/z*: ES+ [M+H]+ 380.

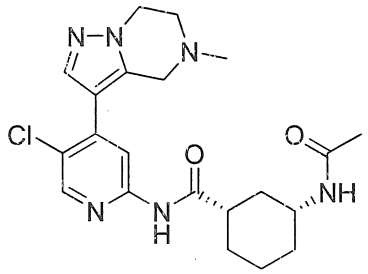
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetic anhyđrit (0,214 ml, 2,27 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (782 mg,

2,06 mmol) và trietylamin (0,632 ml, 4,53 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 ngày trước khi lọc và rửa bằng DCM để tạo ra (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (480 mg, 55%) dưới dạng chất rắn không màu. Cô dịch lỏng này và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 20 đến 60% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (193 mg, 22%) thêm dưới dạng chất rắn kết tinh không màu (hiệu suất kết hợp: 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,01 - 1,17 (1H, m), 1,18 - 1,39 (3H, m), 1,68 - 1,84 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,89 (1H, m), 2,51 (2H, m), 3,48 - 3,65 (1H, m), 7,74 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,71 (1H, s), 10,66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 422.

Ví dụ 13: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

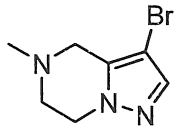


Bổ sung HCl (4 M trong đioxan; 0,429 ml, 1,72 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,042 g, 0,090 mmol) hòa tan trong DCM (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn thô (33 mg). Hòa tan chất rắn này trong DCM (2 ml) và trietylamin (0,026 ml, 0,19 mmol). Sau đó bổ sung axetic anhyđrit (9,6 µl, 0,10 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong (MeOH 10% trong DCM). Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,027 g, 74%) dưới dạng màng khô không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,09 - 1,24 (1H, m),

1,41 - 1,56 (3H, m), 1,87 - 2,04 (6H, m), 2,25 (1H, d), 2,51 (4H, s), 2,9 - 2,98 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,87 (1H, dtd), 4,26 (2H, t), 5,60 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 431.

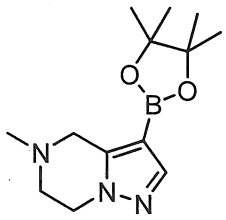
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat được mô tả dưới đây:

Điều chế 3-bromo-5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin



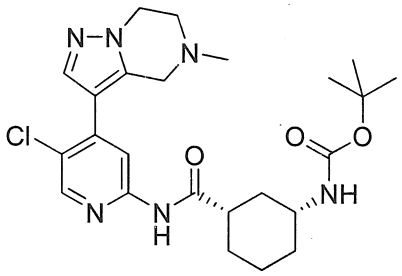
Bổ sung HCl (4 M trong đioxan; 3,31 ml, 13,24 mmol) trong một phần vào *tert*-butyl 3-bromo-6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-cacboxylat (0,400 g, 1,32 mmol) trong DCM (6 ml) ở nhiệt độ 20°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 60 phút. Chất rắn màu trắng tạo thành. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm, và hòa tan phần cặn thu được lại trong axit formic (12,7 ml, 331 mmol) và xử lý bằng formalđehyt (0,64 ml, 8,6 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp mới này ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 8 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc (25 ml) và sau đó rửa bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (2 x 25 ml); sau đó chiết các lớp nước kết hợp bằng EtOAc (2 x 25 ml). Cô các lớp hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-bromo-5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin (0,185 g, 64,7%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 2,45 (3H, s), 2,75 - 2,85 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,05 - 4,15 (2H, m), 7,35 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 218 (Chất đồng vị ^{81}Br).

Điều chế 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin



3-Bromo-5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin (0,185 g, 0,860 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (0,435 g, 1,71 mmol), kali axetat (0,294 g, 3,00 mmol) và $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (0,063 g, 0,090 mmol) được tạo huyền phù trong DMA (3 ml). Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ sau đó 90°C trong thời gian 16 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (20 ml). Cô các chất hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải DCM từ 0 đến 100% trong heptan sau đó là bằng MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin (0,20 g, 89%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,29 (12H, s), 2,52 (3H, s), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,22 (2H, t), 7,72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 264.

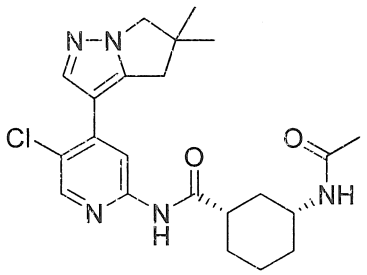
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,200 g, 0,42 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 10), 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin (0,197 g, 0,750 mmol), Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (0,033 g, 0,040 mmol) và kali phosphat đibazơ (0,218 g, 1,25 mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (0,800 ml) ở nhiệt độ 45°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung thêm Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (0,033 g, 0,04 mmol), và nâng nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và cho đi qua cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột

bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan, sau đó là MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,054 g, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,04 - 1,19 (1H, m), 1,44 (12H, s), 1,87 - 2,02 (3H, m), 2,29 (1H, d), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,95 - 3 (2H, m), 3,50 (1H, s), 3,76 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,52 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,12 (2H, s), 8,26 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 489.

Ví dụ 14: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetic anhyđrit (0,032 ml, 0,34 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (111 mg, 0,290 mmol), trietylamin (0,084 ml, 0,60 mmol) và *N,N*-đimetylpyriđin-4-amin (1,748 mg, 0,01 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó tinh chế bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn chứa sản phẩm dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (86 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng (Dạng A). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,09 (1H, d), 1,28 (9H, s), 1,78 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,62 (1H, s), 2,89 (2H, s), 3,57 (1H, dt), 3,95

(2H, s), 7,73 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,33 - 8,36 (1H, m), 10,53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+66,4

Phương pháp 1: Hòa tan nguyên liệu nêu ở để mục (10 mg) trong 1 ml axetonitril và làm bay hơi từ từ dung dịch trong này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Chất rắn thu được được phát hiện là Ví dụ 14 ở Dạng kết tinh A.

Phương pháp 2: Bổ sung nguyên liệu nêu ở để mục (10 mg) vào 0,1 ml axetonitril và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 18 giờ và sau đó để khô trong không khí trong 3 ngày. Chất rắn thu được được phát hiện là Ví dụ 14 ở Dạng kết tinh A.

Tinh thể của Dạng A được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây và được thể hiện trên Hình 1. XRPD của chất rắn xác nhận rằng chất rắn chứa chỉ Dạng A mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-teta = 5,9, 7,0, 9,4, 10,5, 11,5, 11,7, 17,6, 18,0, 20,2 và 21,0°.

Các đỉnh chính Dạng A Ví dụ 14

Đỉnh	2θ	Cường độ %
1	5,9	83,1 (vs)
2	7,0	100,0 (vs)
3	9,4	69,8 (vs)
4	10,5	71,7 (vs)
5	11,5	59,6 (vs)
6	11,7	59,4 (vs)

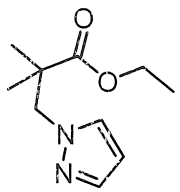
7	17,6	53,7 (vs)
8	18,0	61,0 (vs)
9	20,2	77,3 (vs)
10	21,0	88,7 (vs)

Tinh thể (Dạng A) thu được theo Ví dụ 14 được phân tích bằng các kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng A nóng chảy với điểm bắt đầu ở 191° và đỉnh ở 193°. TGA chỉ ra rằng Dạng A thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 1,6% khi gia nhiệt từ 22 đến 200°C. Biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình được thể hiện trên Hình 2.

Quy trình khác để tạo ra Ví dụ 14 được mô tả trong Ví dụ 85.

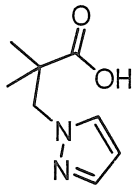
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế etyl 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoat



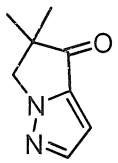
Khuấy 1H-pyrazol (20 g, 293,78 mmol), etyl 3-bromo-2,2-đimetylpropanoat (61,4 g, 293,78 mmol) và xesi cacbonat (144 g, 440,68 mmol) trong DMA (200 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó rót hỗn hợp này vào nước (400 ml) và chiết bằng etyl axetat (150 ml). Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm để tạo ra dầu không màu. Tinh chế dầu này bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 10 đến 40% trong heptan). Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được etyl 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoat (46,0 g, 80,0%), dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,97 (6H, s), 1,02 (3H, t), 3,93 (2H, q), 4,10 (2H, s), 6,00 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,26 (1H, d). *m/z*: (ES+) [M+H]+ = 197.

Điều chế axit 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic



Bổ sung từng phần natri hyđroxit trong nước (5 M; 94 ml, 46 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoat (46 g, 234 mmol) hòa tan trong metanol (250 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Để cho hỗn hợp này tỏa nhiệt đến 37°C trong quá trình bổ sung. Khuấy dung dịch thu được trong điều kiện này trong thời gian 30 phút và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. trước khi cô dưới áp suất giảm đến 1/3 thể tích. Axit hóa dung dịch mới này đến ~pH 3 bằng HCl đặc. Dầu không màu tách riêng khỏi hỗn hợp. Bình thót cổ được xoay trong bể đá và chất rắn không màu kết tinh lại. Để yên hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và phân lập chất rắn bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic (30,0 g, 76 %) dưới dạng chất rắn kết tinh không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 (6H, s), 4,23 (2H, s), 6,21 (1H, t), 7,35 - 7,44 (1H, m), 7,54 - 7,67 (1H, m), 12,41 (1H, br s). *m/z*: (ES+) [M+H]+ = 169.

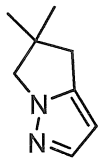
Điều chế 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on



n-BuLi trong hexan (9,03 ml, 24,38 mmol) được bổ sung từng giọt vào axit 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic (2 g, 11,89 mmol) trong 2-metyl tetrahyđrofuran (40 ml) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 20 phút dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút, và sau đó khuấy phản ứng ở nhiệt độ xấp xỉ -45°C trong thời gian 1 giờ sau đó để cho ấm lên đến 15°C trước khi làm dừng phản ứng từ từ trên amoni clorua bão hòa lạnh như nước đá (100 ml). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100 ml) và lớp amoni clorua được tách riêng và được chiết một lần nữa bằng EtOAc (50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-

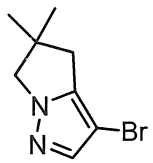
pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on (0,970 g, 54,3 %) dưới dạng dầu màu vàng nhạt mà kết tinh lại khi để yên. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,29 (6H, s), 4,36 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,89 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 151.

Điều chế 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung hyđrazin hyđrat (4,13 ml, 85,23 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on (2,56 g, 17,1 mmol) hòa tan trong 2,2'-oxyđietanol (48,5 ml, 511 mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 180°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung cẩn thận kali hyđroxit (3,35 ml, 59,7 mmol) vào hỗn hợp và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 ml), và điều chỉnh độ pH về 4,5 bằng HCl trong nước loãng (2N). Sau khi chiết bằng Et_2O (5 x 50 ml), rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2 x 20 ml) và sau đó là natri clorua bão hòa trong nước (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,922 g, 39,7%) dưới dạng dầu màu vàng trong. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,21 (6H, s), 2,61 (2H, s), 3,80 (2H, s), 5,82 - 5,93 (1H, m), 7,41 (1H, d).

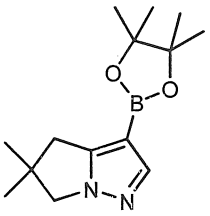
Điều chế 3-bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



N-Bromosucxinimit (1166 mg, 6,55 mmol) được bổ sung vào dung dịch có khuấy của 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (892 mg, 6,55 mmol) hòa tan trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ 23°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ trước khi được pha loãng bằng DCM (20 ml) và rửa tuần tự bằng nước (2 x 20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1394 mg, 99%) dưới dạng dầu

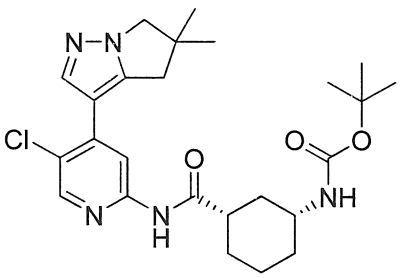
màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,23 (6H, s), 2,58 (2H, s), 3,83 (2H, s), 7,35 (1H, s).

Điều chế 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



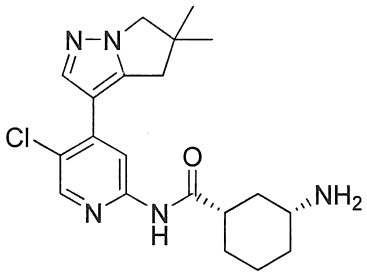
$Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (0,247 g, 0,33 mmol) được bổ sung vào 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,70 g, 6,69 mmol), 3-bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,720 g, 3,35 mmol) và kali axetat (1,150 g, 11,72 mmol) trong DMA (7 ml). Khử khí huyền phù thu được và khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 5 giờ. Sau đó bổ sung sản phẩm cộng điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi DCM (0,273 g, 0,33 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục khuấy trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ trước khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 ml) và rửa tuần tự bằng nước (2 x 15 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (15 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,458 g, 52,2%) dưới dạng chất rắn màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,24 (6H, s), 1,27 (12H, s), 2,79 (2H, s), 3,87 (2H, s), 7,76 (1H, s).

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (433 mg, 0,83 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (360 mg, 0,75 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 10), Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (59,0 mg, 0,08 mmol) và kali phosphat đibazơ (392 mg, 2,25 mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (0,8 ml) và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó tinh chế bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (188 mg, 51,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 23°C) 1,25 (12H, d), 1,37 (7H, s), 1,74 (3H, s), 1,87 (1H, d), 2,52 - 2,62 (1H, m), 2,88 (2H, s), 3,18 - 3,29 (1H, m), 3,93 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,32 - 8,35 (1H, m), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

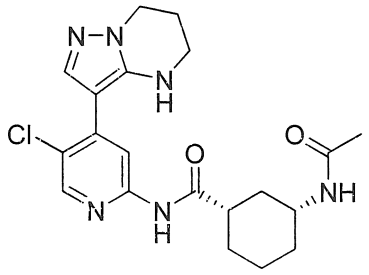
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (186 mg, 0,380 mmol) được hòa tan trong HCl trong đioxan (4 M; 0,810 ml, 3,24 mmol) và MeOH (5 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và

làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (114 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

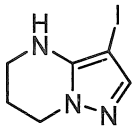
Ví dụ 15: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,021 ml, 0,22 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,066 g, 0,18 mmol), 4-đimetylaminopyriđin (1,141 mg, 9,34 µmol) và trietylamin (0,081 ml, 0,58 mmol) trong DCM (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (10 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (2 x 10 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thu được màu trắng bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn đến khô để thu được sản phẩm bán tinh khiết mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5 µm, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (9,80 mg, 12,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,13 (1H, dd), 1,31 - 1,52 (4H, m), 1,87 - 1,95 (2H, m), 1,96 (4H, s), 2,20 (3H, dd), 2,39 - 2,5 (1H, m), 3,39 - 3,45 (2H, m), 4,16 (2H, t), 4,81 (1H, s), 5,49 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 417.

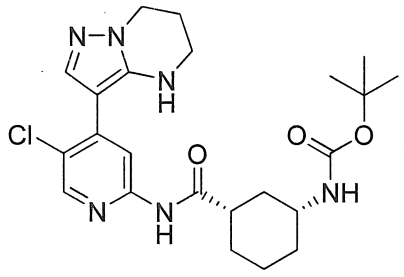
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin



N-iođosucxinimit (0,581 g, 2,58 mmol) được bổ sung vào 4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin (0,265 g, 2,15 mmol) trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trước khi bổ sung nước (20 ml). Tiếp tục khuấy trong thời gian 1,5 giờ, và sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng MTBE (3 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp tuần tự bằng NaOH trong nước 2 M (20 ml), dung dịch $Na_2S_2O_3$ (20 ml, 10% khối lượng/thể tích), và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml) trước khi làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin (0,155 g, 28,9%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 2,16 (2H, q), 3,32 - 3,44 (2H, m), 3,98 (1H, s), 4,12 (2H, t), 7,24 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 250.

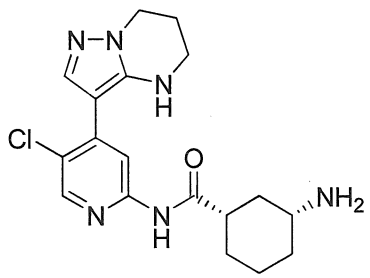
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Hòa tan 3-iođo-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin (0,150 g, 0,600 mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,184 ml, 0,9 mmol) trong THF (4 ml) ở nhiệt độ 4°C. Sau đó bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 2,78 ml, 3,61 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 16 giờ, sau đó bổ sung thêm

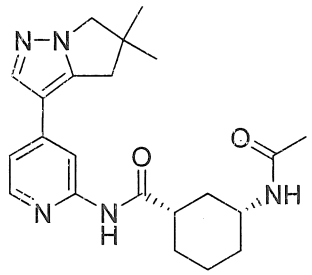
phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 2,78 ml, 3,61 mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,184 ml, 0,90 mmol). Khuấy phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 1 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được lại trong EtOAc (20 ml) và rửa tuần tự bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (25 ml), nước (20 ml), và natri clorua bão hòa (20 ml). Rửa các lớp nước kết hợp bằng DCM (2 x 20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin thô mà được bổ sung vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,160 g, 0,33 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 10), Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (0,026 g, 0,03 mmol) và kali phosphat tribazơ (0,175 g, 1,00 mmol) hòa tan trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (0,8 ml) ở nhiệt độ 50°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn thu được lại trong DCM (20 ml) và rửa bằng nước (20 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 30% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,082 g, 52%) dưới dạng gôm màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,44 (12H, s), 1,82 - 2,46 (8H, m), 3,27 - 3,36 (3H, m), 4,12 (3H, t), 5,33 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,20 (1H, s). *m/z*: ES+ $[M+H]^+$ 475.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit trihyđroclorua



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,086 g, 0,18 mmol) và HCl trong đioxan (4 M; 0,362 ml, 1,45 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thu được (66 mg) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 375.

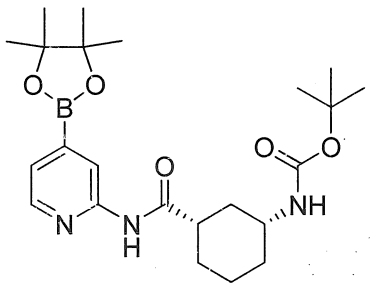
Ví dụ 16: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetic anhyđrit (0,021 ml, 0,22 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (65 mg, 0,18 mmol), trietylamin (0,054 ml, 0,39 mmol) và *N,N*-đimetylpyriđin-4-amin (1,123 mg, 9,19 µmol) trong DCM (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và làm bay hơi các phân đoạn để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (60,0 mg, 82,0 %) dưới dạng dầu không màu mà được kết tinh lại từ hỗn hợp ete/heptan để thu được chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,10 (1H, t), 1,29 (9H, s), 1,79 (6H, s), 1,85 - 1,94 (1H, m), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,58 (1H, dt), 3,90 (2H, s), 7,21 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,18 - 8,24 (2H, m), 10,32 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 396.

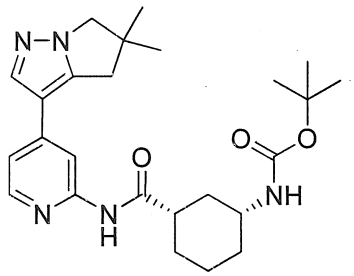
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((4-bromopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,50 g, 3,77 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 3), kali axetat (1,11 g, 11,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,44 g, 5,65 mmol), và $PdCl_2$(dppf) (0,276 g, 0,380 mmol) được nạp vào bình thót cổ. Bổ sung 1,4-đioxan (30 ml), và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C dưới nitơ trong thời gian 3 giờ. Để cho hỗn hợp nguội, và loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Bổ sung etyl axetat (100 ml) và nước (50 ml), và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 50 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (2,76 g), dưới dạng dầu màu nâu đậm. Dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

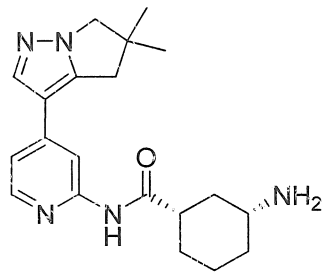
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung điclo[1,1'-bis(đi-*t*-butylphosphino)feroxen]paladi(II) (45,5 mg, 0,07 mmol) vào dung dịch đã khử khí của *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (518 mg, 0,70 mmol), 3-bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (150 mg, 0,70 mmol; như được điều chế trong Ví dụ 14) và kali phosphat tribazơ (444 mg,

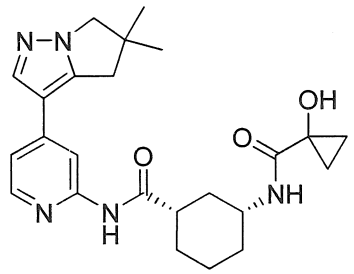
2,09 mmol) trong 1,4-đioxan (5 ml) và nước (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ và sau đó tinh chế bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Tinh chế dầu này bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (100 mg, 31,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 454.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



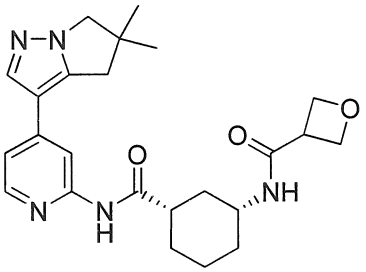
Tert-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (93 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong HCl trong đioxan (4 M; 0,436 ml, 1,74 mmol) và MeOH (5 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX-2. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải (amoniac 7N trong metanol) từ 0 đến 10% trong DCM. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (68,0 mg, 94 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 354.

Ví dụ 17: (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit



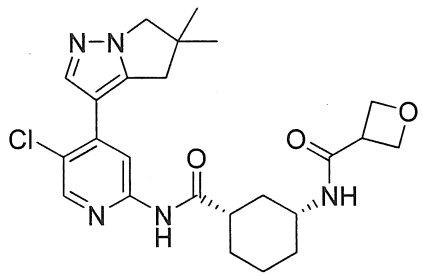
Bổ sung HATU (108 mg, 0,28 mmol) vào dung dịch axit 1-hyđroxyxyclopropancacboxylic (35 mg, 0,34 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,28 mmol; được điều chế theo Ví dụ 16), và trietylamin (0,12 ml, 0,85 mmol) trong DMF (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit (92 mg, 74%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,74 (2H, m), 0,85 - 1,01 (2H, m), 1,15 - 1,27 (9H, m), 1,44 (1H, q), 1,61 - 1,77 (3H, m), 1,79 - 1,87 (1H, br. d), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,54 - 3,63 (1H, m), 3,83 (2H, s), 6,10 (1H, s), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,13 - 8,16 (2H, m), 10,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 438.

Ví dụ 18: *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit



Bổ sung HATU (77 mg, 0,20 mmol) vào dung dịch axit oxetan-3-cacboxylic (25 mg, 0,24 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (72 mg, 0,20 mmol; được điều chế theo Ví dụ 16), và trietylamin (0,085 ml, 0,61 mmol) trong DMF (1 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (17 mg, 19%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,06 - 1,17 (1H, m), 1,26 - 1,39 (9H, m), 1,77 - 1,86 (3H, m), 1,91 - 1,94 (1H, br d), 2,57 - 2,7 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,54 - 3,76 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,4 - 4,71 (4H, m), 7,21 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,21 - 8,24 (2H, m), 10,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 438.

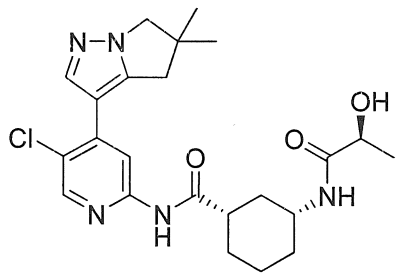
Ví dụ 19: *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit oxetan-3-cacboxylic (32 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14), và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong

DMA (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ trước khi làm dừng bằng nước (20 ml). Sau đó chiết hỗn hợp bằng DCM (50 ml), và rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml) trước khi cho đi qua hộp chứa tách pha. Làm khô các chất hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (39 mg, 32%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,06 - 1,14 (1H, m), 1,62 - 1,75 (9H, m), 1,72 - 1,81 (3H, m), 1,92 (1H, br. d), 2,59 - 2,7 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,56 - 3,73 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,53 - 4,66 (4H, m), 7,80 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

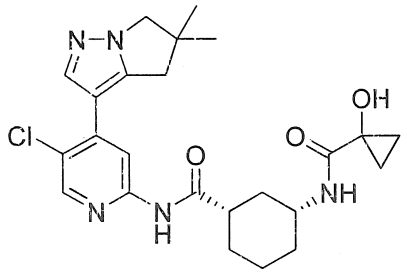
Ví dụ 20: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (78 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch axit (S)-2-hyđroxypropanoic (19 mg, 0,21 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (80 mg, 0,21 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14), và trietylamin (0,086 ml, 0,62 mmol) trong DMF (1 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-N-(5-clo-

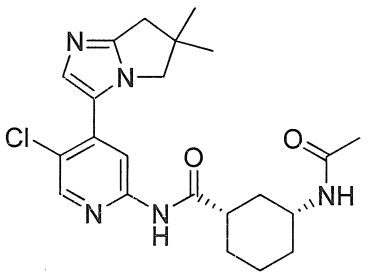
4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit (56 mg, 59%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,14 - 1,21 (3H, m), 1,23 - 1,54 (10H, m), 1,66 - 1,91 (4H, m), 2,56 - 2,70 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,53 - 3,72 (1H, m), 3,87 - 3,97 (3H, m), 5,37 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

Ví dụ 21: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit



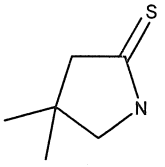
Bổ sung HATU (78 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch axit 1-hyđroxyxyclopropancacboxylic (25 mg, 0,25 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (80 mg, 0,21 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14), và trietylamin (0,086 ml, 0,62 mmol) trong DMF (1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng trực tiếp bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa 1% NH_3) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit (25 mg, 26%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,72 - 0,85 (2H, m), 0,94 - 1,08 (2H, m), 1,23 - 1,49 (9H, m), 1,47 - 1,58 (1H, m), 1,67 - 1,84 (3H, m), 1,87 (1H, br. d), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,62 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Ví dụ 22: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



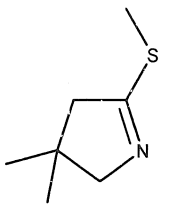
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (800 mg, 1,90 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12), 6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (825 mg, 5,69 mmol), paladi axetat (171 mg, 0,76 mmol) và kali axetat (372 mg, 3,79 mmol) được tạo huyền phù trong DMA (15 ml) và bịt kín vào ống vi sóng. Ống này được khử khí và sục bằng nitơ (3x). Sau đó phản ứng được đưa vào các điều kiện vi sóng (150°C, 16 giờ) và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm. Chất rắn màu nâu nhạt thu được được tái kết tinh bằng cách sử dụng EtOAc/heptan và làm khô trong chân không để tạo ra (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (180 mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra mẻ thứ hai của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (118 mg, 14%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 - 1,16 (1H, m), 1,19 - 1,41 (9H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,91 (1H, br. d), 2,57 - 2,68 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,66 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Điều chế 4,4-đimetylpyroliđin-2-thion



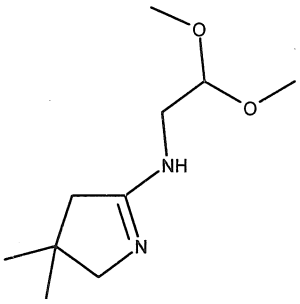
Bổ sung chất phản ứng Lawesson (9,83 g, 24,30 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4,4-đimetylpyroliđin-2-on (5,0 g, 44,19 mmol) trong toluen (100 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu dưới nitơ trong thời gian 4,5 giờ. Sau đó để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng. Hòa tan chất rắn này trong DCM,bổ sung silic oxit, và lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Tinh chế dầu này bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng DCM, để thu được 4,4-đimetylpyroliđin-2-thion (2,8 g, 48%) dưới dạng chất rắn kết tinh không màu. Cô các phân đoạn không tinh khiết dưới áp suất giảm để tạo ra mẻ thứ hai của 4,4-đimetylpyroliđin-2-thion dưới dạng tinh thể màu kem/màu vàng nhợt (3,1 g, 55%). Mặc dù độ tinh khiết hơi thấp hơn, mẻ thứ hai này của nguyên liệu cũng thích hợp để sử dụng trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,19 (6H, s), 2,70 (2H, s), 3,36 (2H, s), 7,75 (1H, br. s).

Điều chế 3,3-đimetyl-5-(metylthio)-3,4-đihyđro-2H-pyrol hyđroiođua



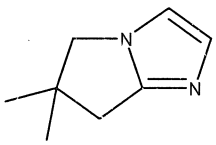
Bổ sung iođometan trong MTBE (2 M; 42,7 ml, 85,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4,4-đimetylpyroliđin-2-thion (2,76 g, 21,3 mmol) trong iPrOH (45 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa màu trắng tạo thành theo thời gian. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó lọc. Rửa chất rắn được thu gom bằng Et_2O và sau đó làm khô để tạo ra 3,3-đimetyl-5-(metylthio)-3,4-đihyđro-2H-pyrol dưới dạng muối hyđroiođua (4,3 g, 75%). Nguyên liệu này được đưa sang giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,17 (6H, s), 2,74 (3H, s), 3,10 (2H, s), 3,72 (2H, s), 12,3 (1H, br. s).

Điều chế *N*-(2,2-đimetoxyetyl)-3,3-đimetyl-3,4-đihyđro-2H-pyrol-5-amin hyđroiođua



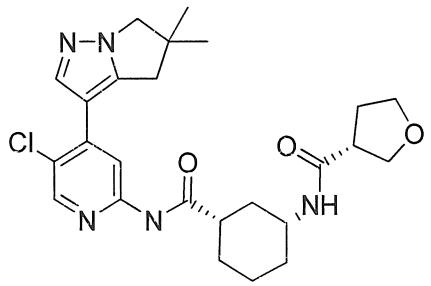
Bổ sung 2,2-đimetoxyethanamin (1,82 ml, 16,7 mmol) vào huyền phù có khuấy của 3,3-đimetyl-5-(metylthio)-3,4-đihyđro-2H-pyrol hyđroiođua (4,32 g, 15,9 mmol) trong etanol (40 ml) ở nhiệt độ môi trong phòng. Muối hyđroiođua hòa tan khi bổ sung amin. Gia nhiệt hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu (sử dụng thiết bị rửa tẩy trắng) trong thời gian 4,5 giờ và sau đó loại bỏ khỏi nhiệt. Sau 18 giờ nữa cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra *N*-(2,2-đimetoxyetyl)-3,3-đimetyl-3,4-đihyđro-2H-pyrol-5-amin hyđroiođua thô (5,35 g, 102%) dưới dạng chất rắn kết tinh không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,12 (6H, s), 2,58 - 2,7 (2H, m), 3,34 (8H, s), 3,37 (2H, d), 4,51 (1H, m), 9,35 (2H, br. s).

Điều chế 6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol



Bổ sung axit clohyđric (4 M; 5 ml, 20 mmol) vào dung dịch có khuấy của *N*-(2,2-đimetoxyetyl)-3,3-đimetyl-3,4-đihyđro-2H-pyrol-5-amin hyđroiođua (5,35 g, 16,3 mmol) trong 1,4-đioxan (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong điều kiện này trong thời gian 2,5 ngày trước khi cô dưới áp suất giảm để tạo ra nhựa đường màu nâu đậm. Hòa tan hỗn hợp này trong DCM và pha loãng bằng Et_2O. Bổ sung amoniac trong nước (28-30%; 2,8 ml) vào hỗn hợp có khuấy. Các lớp được tách riêng, và làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (2,32 g, 100%) dưới dạng dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 1,28 (6H, s), 2,70 (2H, s), 3,69 (2H, s), 6,84 (1H, d), 7,03 (1H, d).

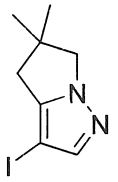
Ví dụ 23: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit



Khuấy axit (R)-tetrahyđrofuran-3-cacboxylic (0,036 g, 0,31 mmol), HATU (0,118 g, 0,31 mmol) và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) cùng nhau trong DMF (2 ml) dưới nitơ trong thời gian 20 phút. Sau đó (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,100 g, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14 bằng cách sử dụng 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol được điều chế như được mô tả dưới đây) trong DMF (1 ml) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút nữa. Cô phản ứng dưới áp suất giảm, và tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký C18 nhanh, građien rửa giải MeCN từ 20 đến 60% trong nước chứa NH_4OH trong nước 1%. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit (0,113 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 - 1,2 (1H, m), 1,20 - 1,38 (9H, sm), 1,79 (3H, br. d), 1,86 - 2,03 (3H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,81 - 2,91 (3H, m), 3,52 - 3,78 (4H, m), 3,83 (1H, t), 3,95 (2H, s), 7,83 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

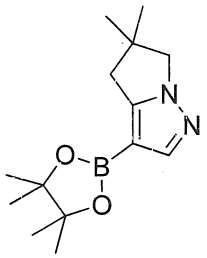
Quy trình khác được dùng để điều chế 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (đã được mô tả trong Ví dụ 14, các hợp chất trung gian) được mô tả dưới đây:

Điều chế 3-iođo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung từng phần NIS (1,646 g, 7,32 mmol) vào 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,906 g, 6,65 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14) trong axetonitril (40 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 ml) và rửa tuần tự bằng nước (40 ml), natri thiosulfat trong nước (10 g trong 30 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1,59 g, 91%) dưới dạng dầu màu da cam. Tinh chế dầu này bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm (0,12 mbar), với sự thu gom ở nhiệt độ đầu là 140 °C. Dịch chưng cất được thu lấy theo phương thức này tạo ra 3-iođo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,38 g, 79%) dưới dạng chất lỏng không màu. Theo cách khác, iođua được đưa sang bước tiếp theo mà không cần chưng cất. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,30 (6H, s), 2,63 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,47 (1H, s).

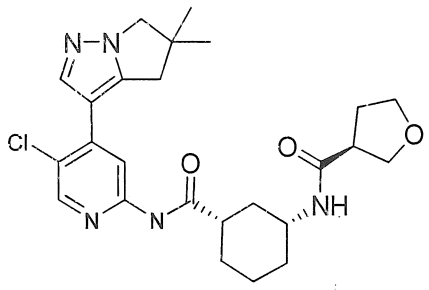
Điều chế 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 1,69 ml, 2,20 mmol) trong thời gian 10 phút vào 3-iođo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,444 g, 1,69 mmol) trong THF (5 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 45 phút. Sau đó bổ sung từng giọt 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,473 g, 2,54 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, giữ nhiệt độ bên trong ở -78°C. Ngay khi hoàn thành việc bổ sung, để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và

pha loãng bằng EtOAc (40 ml). Rửa hỗn hợp thu được tuần tự bằng amoni clorua bão hòa trong nước (20 ml), nước (20 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,41 g, 93%) bị tạp nhiễm bằng ~13 mol% của nguyên liệu bắt đầu des-iođo dựa trên phân tích NMR dưới dạng chất rắn sáp. Tán nhỏ bằng heptan tạo ra 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol tinh khiết (0,24 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

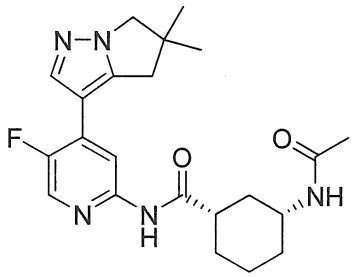
Ví dụ 24: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit



Khuấy dung dịch (S)-tetrahyđrofuran-3-cacboxylic axit (0,036 g, 0,31 mmol), HATU (0,12 g, 0,31 mmol) và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMF (2 ml) dưới nitơ trong thời gian 20 phút. Sau đó (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,10 g, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14 bằng cách sử dụng 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 23) trong DMF (1 ml) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện này trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký C18 nhanh, gradien rửa giải MeCN từ 20 đến 60% trong nước chứa NH_4OH 1%. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit (0,10 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 -

1,16 (1H, m), 1,21 - 1,41 (9H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,87 - 2,04 (3H, m), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,82 - 2,91 (3H, m), 3,54 - 3,77 (4H, m), 3,83 (1H, t), 3,95 (2H, s), 7,83 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,54 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H+] 486.

Ví dụ 25: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,13 g, 0,12 mmol) và Xantphos (0,13 g, 0,23 mmol) được bổ sung cùng nhau trong một phần vào hỗn hợp đã khử khí của tert-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat (0,670 g, 2,76 mmol), 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,61 g, 2,3 mmol), xesi cacbonat (1,88 g, 5,76 mmol), và 1,4-đioxan (26 ml). Hỗn hợp màu vàng nhạt thu được được duy trì trong điều kiện hồi lưu bằng cách ngâm trong bể dầu mà đã được gia nhiệt sơ bộ đến nhiệt độ 120°C. Sau 20 giờ phản ứng được làm lạnh, được pha loãng bằng natri clorua bão hòa trong nước 50%, và chiết bằng etyl axetat (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat thô dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 10 ml, 40 mmol) và DCM (5 ml), dẫn đến tạo ra dung dịch màu da cam trong mà nhanh chóng trở thành đục và màu vàng. Metanol (~3 ml) được tán nhỏ vào phản ứng đến khi hỗn hợp trở thành hầu như là trong. Sau 15 phút cô hỗn hợp màu da cam dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu da cam. Bổ sung pyriđin (3,7 ml, 46 mmol) vào chất rắn này cùng với DCM (19 ml). Nhận thấy có sự tỏa nhiệt nhẹ và ngâm phản ứng trong bể nước. Sau đó bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,43 ml, 4,6 mmol). Sau 10 phút nữa, bổ sung 200 µl nữa của axetic anhyđrit. Sau 30 phút nữa, bổ sung 600 µl nữa của anhyđrit

và 6 ml pyriđin. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong 45 phút nữa và sau đó rót vào natri bicacbonat bão hòa trong nước và etyl axetat. Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn màu da cam thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 50 đến 100% trong hexan sau đó là bằng metanol từ 0 đến 20% trong etyl axetat, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để tạo ra (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,89 g, 94%) dưới dạng chất rắn bọt màu vàng nhạt.^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C): 1,00 - 1,16 (1H, m), 1,22 - 1,40 (9H, m), 1,74 – 1,81 (6H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,49 - 3,65 (1H, m), 3,94 (s, 2H), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Phương pháp 1: Bột nhão của Ví dụ 25 (381 mg) trong EtOAc được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó lọc và rửa bằng EtOAc lạnh để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (149 mg) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng đã biết dưới dạng Dạng A Ví dụ 25.

Phương pháp 2: Xấp xỉ 5 g Ví dụ 25 được hấp thụ trong hexan:DCM:axeton 1:1:1 (~20 ml) và sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra gel hơi mờ. Sau đó xử lý gel này bằng lượng nhỏ của cùng dung môi (~5 ml) và khuấy mạnh trong thời gian 10 phút đến khi hỗn hợp màu trắng đồng nhất hình thành và không còn nhìn thấy gel. Lọc hỗn hợp này bằng axeton 30% trong dịch rửa hexan, và làm khô chất kết tủa trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được Dạng A Ví dụ 25 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tinh thể của Ví dụ 25 (Dạng A) được phân tích bằng XRPD và kết quả được lập bảng dưới đây và được thể hiện trên Hình 3. XRPD của chất rắn xác nhận rằng chất rắn chứa Dạng A.

Các đỉnh chính Dạng A Ví dụ 25 được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây:

Đỉnh	2θ	Cường độ %
1	8,8	100,0 (vs)
2	10,1	18,0 (s)

3	11,5	35,8 (vs)
4	18,9	23,5 (s)
5	20,0	28,7 (vs)
6	20,5	28,1 (vs)
7	21,8	28,3 (vs)
8	22,8	25,8 (vs)
9	23,9	23,9 (s)
10	25,2	23,9 (s)

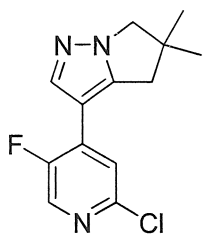
Theo sáng chế, sáng chế đề xuất dạng tinh thể, Dạng A, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-teta = 8,8, 10,1, 11,5, 18,9, 20,0, 20,5, 21,8, 22,8, 23,9, và 25,2°.

Tinh thể thu được theo Phương pháp 1 và Phương pháp 2 (Dạng A) được phân tích bằng các kỹ thuật nhiệt. Phân tích DSC chỉ ra rằng Dạng A nóng chảy với điểm bắt đầu ở 194° và đỉnh ở 197°. TGA chỉ ra rằng Dạng A thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 1,4% khi gia nhiệt từ 22 đến 100°C. Biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình được thể hiện trên Hình 4.

Quy trình khác để tạo ra (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả trong Ví dụ 86

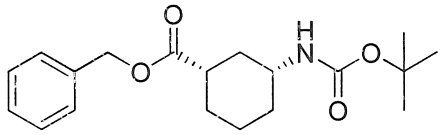
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu *tert*-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat và 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol được mô tả dưới đây:

<u>Điều chế 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol</u>



2-Clo-5-flo-4-iođopyriđin (1,00 g, 3,88 mmol), 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,53 g, 5,83 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,31 g, 0,39 mmol) và đibazơ kali phosphat (2,03 g, 11,65 mmol) được hòa tan trong đioxan đã khử khí (10 ml) và nước (2 ml) ở nhiệt độ 21°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ, và sau đó để nguội hỗn hợp, pha loãng bằng EtOAc (30 ml), và rửa bằng nước (10 ml). Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,00 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,36 (6H, s), 2,95 (2H, d), 3,97 (2H, s), 7,31 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,20 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

Điều chế (cis)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

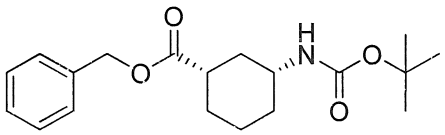


cis racemic

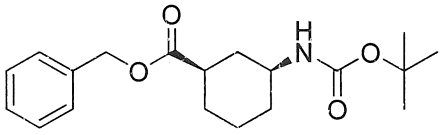
Benzyl bromua (12,4 ml, 104 mmol) được bổ sung từng giọt dưới dạng dung dịch trong DMF (10 ml) vào hỗn hợp đã khử khí của axit cis-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (19,5 g, 80,0 mmol, được điều chế theo Ví dụ 2 Các hợp chất trung gian), xesi cacbonat (33,9 g, 104 mmol), và DMF (80 ml) ở nhiệt độ 0°C. Bể đá được loại bỏ, và khuấy phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng thể tích ngang bằng của etyl axetat và lọc bằng dịch rửa etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước 50% (3x) và sau đó là natri clorua bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Dầu màu vàng sáng thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 30% trong hexan, để thu được cis-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat (25,4 g, 95%) dưới dạng dầu không màu trong mà hóa rắn thành chất rắn màu trắng khi để yên. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

27°C) 0,98 - 1,34 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,67 - 1,78 (2H, m), 1,84 (1H, d), 1,99 (1H, d), 2,35 - 2,49 (1H, m), 3,17 – 3,31 (1H, s), 5,09 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,30 - 7,42 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 356.

Điều chế (1S,3R)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat và (1R,3S)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat



(1S,3R)



(1R,3S)

Cis-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat (25,4 g, 76,2 mmol) được phân giải bằng các điều kiện SFC điều chế (cột: Lux Amyloza-2, 5 µm, đường kính 21,2 mm, chiều dài 250 mm, nhiệt độ cột 40°C, 80 ml/phút tốc độ dòng chảy), rửa giải bằng isopropanol 10% trong CO_2, để thu được (1S,3R)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat (11,5 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng và (1R,3S)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat (11,5 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

(1S,3R)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

^{1}H NMR (DMSO- d_6, 27°C) 0,96 - 1,34 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,68 - 1,88 (3H, m), 1,98 (1H, d), 2,37 - 2,48 (1H, m), 3,16 - 3,32 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,59 - 6,84 (1H, m), 7,26 - 7,50 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 356.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DCM
[α] =	+21,9

(1R,3S)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,95 - 1,34 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,68 - 1,78 (2H, m), 1,84 (1H, d), 1,98 (1H, d), 2,36 - 2,48 (1H, m), 3,17 - 3,34 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,30 - 7,41 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 356.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DCM
[α] =	-28,3

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Lux Amyloza-2
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 50 mm,
Nhiệt độ Cột:	40°C

Pha Động A: CO_2 (100%)

Pha Động B:	Isopropanol
Građien:	Pha Động B 10% Đẳng Dòng

Tốc Độ Dòng Chảy 1 ml/phút trong 5 phút

Thời Gian Lưu:

0,66 phút, (1S,3R)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

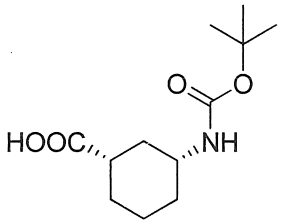
0,96 phút, (1R,3S)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

độ dôi quang học

>98%, (1S,3R)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

97,5%, (1R,3S)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat

Quy trình khác để điều chế axit (1S,3R)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (đã được mô tả trong Ví dụ 2, Các hợp chất trung gian) được mô tả dưới đây:



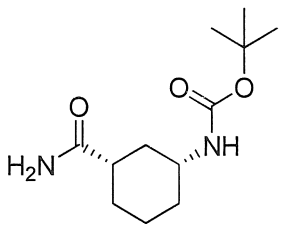
bất đối xứng

Hỗn hợp đã khử khí của (1S,3R)-benzyl 3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat (11,5 g, 34,6 mmol), paladi trên cacbon (10 % theo khối lượng; 3,68 g, 34,5 mmol), và metanol (86 ml) được cho vào khí quyển hyđro (1 atm, bong bóng). Sau 18 giờ, lọc hỗn hợp bằng dịch rửa metanol. Cô dịch lọc thành dầu màu xám nhạt hơi đục. Dầu này được hấp thụ trong etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn dầu màu trắng thu được được gia nhiệt trong chân không đến khi tất cả sự sủi bọt do sự bay hơi dung môi ngừng lại. Khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng tạo ra axit (1S,3R)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (8,4 g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng (Xem Ví dụ 2, Các hợp chất trung gian, để xác định đặc điểm).

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+44,6

<u>Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat</u>

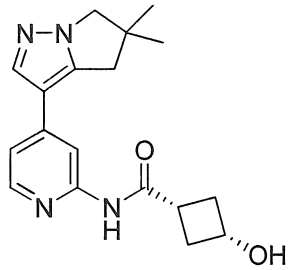


Bổ sung cacbonyl điimiđazol (6,44 g, 39,74 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (3,22 g, 13,3 mmol) trong DMF (30 ml) ở nhiệt độ 40°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, và bổ sung amoni axetat (7,15 g, 92,7 mmol) trong một phần bằng cách khuấy mạnh. Sau đó là sự thoát khí và tạo ra bọt. Bổ sung lượng nhỏ (~2 ml) DCM dọc theo các cạnh của bình thót cổ để phá vỡ bọt và ngăn chặn nó đến miệng bình thót cổ. Bọt này được tái hấp thụ từ từ bằng hỗn hợp phản ứng, mà được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau tổng cộng 18 giờ trong điều kiện này, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá, và khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện này trong thời gian 5 phút trước khi lọc bằng nước rửa. Làm khô chất kết tủa thu được trong chân không ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ trước khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó tiếp tục làm khô trong chân không trong thời gian 18 giờ để thu được tert-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat (2,76 g, 86%) dưới dạng chất rắn mịn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,99 - 1,31 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,58 - 1,85 (4H, m), 2,06 - 2,19 (1H, m), 3,14 - 3,26 (1H, m), 6,63 (1H, br s), 6,73 (1H, d), 7,17 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 265.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	Metanol
[α] =	+51,3

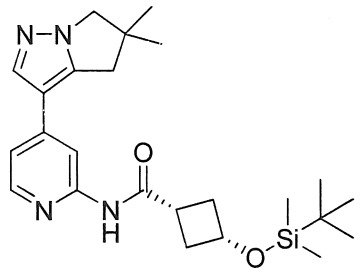
Ví dụ 26: cis-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit



Bổ sung tetrabutylamoni florua trong THF (1 M; 0,154 ml, 0,15 mmol) vào dung dịch có khuấy của cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (68 mg, 0,15 mmol) trong THF (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 2 giờ và sau đó tinh chế bằng cách sử dụng cột SCX, rửa giải tuần tự bằng DCM, MeOH, và NH_3 1% trong MeOH. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải để thu được cis-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit (43 mg, 85%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,30 (6H, s), 2,05 (2H, qd), 2,28 - 2,43 (2H, m), 2,71 - 2,85 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,98 (1H, q), 5,13 (1H, d), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,21 (1H, dd), 8,25 (1H, s), 10,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 327.

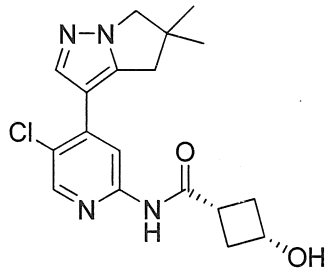
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu cis-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit



Cis-*N*-(4-bromopyriđin-2-yl)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancarboxamit (365 mg, 0,800 mmol; được điều chế theo Ví dụ 6), 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-đioxolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (185 mg, 0,700 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), kali phosphat (446 mg, 2,10 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (55 mg, 0,070 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (0,80 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khử khí, sục bằng nitơ, và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 18 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc (50 ml) và nước (25 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 50 ml) và DCM (50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế gôm màu da cam thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc từ 0 đến 40% trong heptan. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (68 mg, 22%) dưới dạng chất rắn kết tinh không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 22 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,36 (6H, s), 2,22 - 2,38 (2H, m), 2,49 - 2,67 (3H, m), 3,02 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,15 - 4,35 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 441.

Ví dụ 27: cis-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit

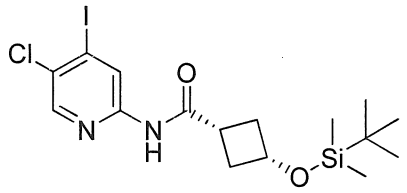


Bổ sung tetrabutyamoni florua trong THF (1 M; 0,21 ml, 0,21 mmol) vào dung dịch có khuấy của cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (101 mg, 0,210 mmol) trong THF (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Khuấy dung dịch thu được trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Tinh chế

hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng cột SCX, rửa giải tuần tự bằng DCM, MeOH, và NH_3 1% trong MeOH. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Waters SunFire, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa axit formic 0,1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được cis-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutan carboxamit (35 mg, 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,29 (6H, s), 2,04 (2H, qd), 2,37 (2H, qd), 2,77 (1H, ddd), 2,92 (2H, s), 3,96 (2H, s), 3,96 - 4,02 (1H, m), 5,14 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,34 (1H, d), 10,51 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 361.

Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit được mô tả dưới đây.

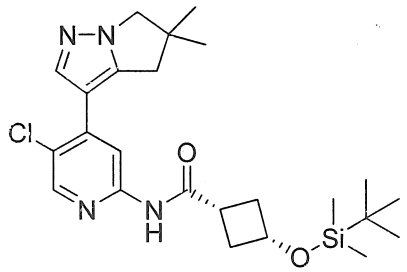
Điều chế cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit



Bổ sung T_3P trong etyl axetat (50 % theo khối lượng; 2,85 ml, 4,79 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (610 mg, 2,40 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2), cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic axit (552 mg, 2,40 mmol; được điều chế theo Ví dụ 4) và pyriđin (0,78 ml, 9,6 mmol) trong EtOAc (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua bão hòa trong nước (30 ml). Các lớp được tách riêng và chiết

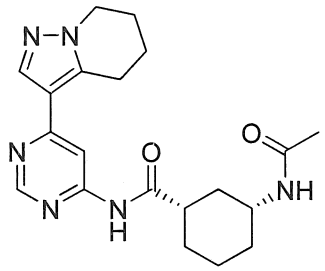
lớp nước bằng EtOAc (3 x 50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclobutan carboxamit (1,07 g, 96%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 2,23 - 2,35 (2H, m), 2,47 - 2,64 (3H, m), 4,17 - 4,32 (1H, m), 7,95 (1H, bs), 8,18 (1H, s), 8,86 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 467.

Điều chế cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit



Cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (461 mg, 0,840 mmol), 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (200 mg, 0,76 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), kali phosphat (486 mg, 2,29 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (60,0 mg, 0,08 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan và nước ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khử khí, sục bằng nitơ, và được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Để phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân chia giữa EtOAc (50 ml) và nước (25 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế gôm màu da cam thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc từ 0 đến 40% trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được làm bay hơi đến khô để thu được cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (101 mg, 28%) dưới dạng chất rắn kết tinh không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,35 (6H, s), 2,24 - 2,45 (2H, m), 2,5 - 2,74 (3H, m), 2,98 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 - 4,24 (1H, m), 7,77 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,29 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 475.

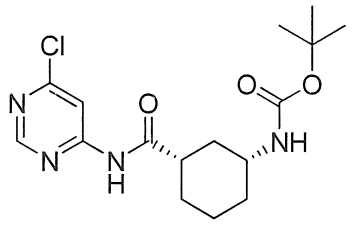
Ví dụ 28: (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit



Bình thót cổ đã được nạp (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,34 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (84 mg, 0,34 mmol), điclo[1,1'-bis(đi-tertbutylphosphino)feroxen]palađi(II) (11 mg, 0,020 mmol) và kali phosphat (215 mg, 1,01 mmol) được làm bay hơi và được làm đầy trở lại bằng nitơ (3x). Bổ sung 1,4-đioxan đã được khử khí (1 ml) sau đó là nước (0,2 ml), và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 90°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó cô phản ứng dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được phân chia giữa natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml) và etyl axetat (20 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước (20 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột trên alumin bazơ, gradien rửa giải (MeOH 10% trong EtOAc) từ 0 đến 100% trong heptan để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit (55 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,01 - 1,38 (4H, m), 1,76 - 2,02 (11H, m), 2,62 - 2,69 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,52 - 3,61 (1H, m), 4,13 (2H, t), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,75 (1H, d), 10,72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 383.

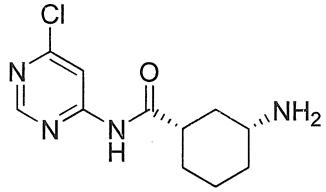
Quy trình dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-clopyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylpropenylamin (3,26 ml, 24,7 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (5,00 g, 20,6 mmol; được điều chế như trong Ví dụ 2) trong DCM (50 ml) và hỗn hợp thu được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung 6-clopyrimiđin-4-amin (2,66 g, 20,6 mmol) và pyriđin (2,0 ml, 25 mmol), và khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 ml), và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 50 ml), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước và làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng (metanol 10% trong etyl axetat) từ 0 đến 100% trong heptan. Kết hợp các phân đoạn sản phẩm và cô dưới áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-clopyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,0 g, 14 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES- [M-H]- 353.

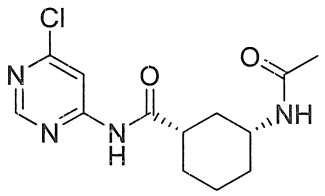
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 0,655 ml, 21,6 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-clopyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (900 mg, 2,54 mmol) trong metanol (5 ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng toluen (10 ml) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (880 mg, 106 %) dưới dạng chất rắn màu

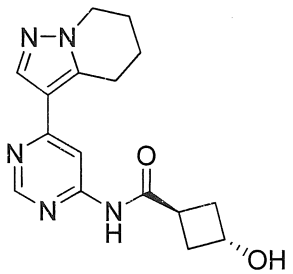
trắng mà được sử dụng trực tiếp trong giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetyl clorua (0,11 ml, 1,5 mmol) vào hỗn hợp của (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit (0,217 g, 0,85 mmol), pyriđin (0,69 ml, 8,5 mmol), và DCM (7,7 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, bổ sung 200 µl nữa của axetyl clorua. Lặp lại bước này sau 30 phút nữa lần cuối. Sau đó làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 10 đến 100% trong hexan sau đó là metanol từ 0 đến 15% trong etyl axetat) để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit (0,22 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0,99 - 1,16 (1H, m), 1,18 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,84 (6H, m), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 2,58 - 2,73 (1H, m) 3,50 - 3,64 (1H, m) 7,76 (1H, d) 8,12 (1H, d) 8,74 (1H, d) 11,18 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 297.

Ví dụ 29: trans-3-hyđroxy-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit

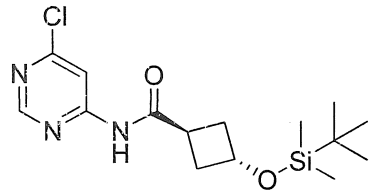


Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 0,085 ml, 0,34 mmol) vào dung dịch trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit (29 mg, 0,070 mmol) trong MeOH (1 ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC

điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 50 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được trans-3-hyđroxy-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit (10 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 30°C) 1,93 - 2,05 (2H, m), 2,07 - 2,18 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,60 (2H, m), 3,17 - 3,28 (3H, m), 4,21 (2H, t), 4,49 (1H, p), 8,06 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,71 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 314.

Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu trans-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit được mô tả dưới đây:

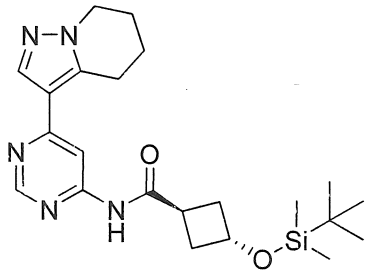
Điều chế trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylpropenylamin (0,383 ml, 2,89 mmol) vào dung dịch trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic axit (0,667 g, 2,89 mmol; được điều chế theo Ví dụ 4, thay thế axit trans-3-hyđroxyxyclobutancacboxylic cho axit cis-3-hyđroxyxyclobutancacboxylic) trong DCM (10 ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó bổ sung 6-clopyrimiđin-4-amin (0,25 g, 1,93 mmol) và pyriđin (0,23 ml, 2,9 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (50 ml), và các lớp tách riêng. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 100% trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-N-

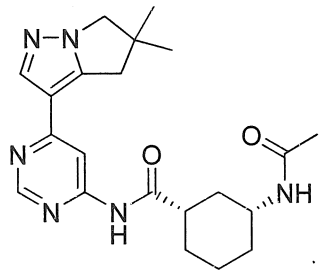
(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit (0,230 g, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 2,10 (2H, m), 2,38 - 2,45 (2H, m), 3,21 (1H, t), 4,44 (1H, p), 8,14 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,13 (1H, s br). *m/z*: ES+ [M+H]+ 342.

Điều chế trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit



Trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(6-clopyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit (100 mg, 0,29 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (73 mg, 0,29 mmol), điclo-[1,1'-bis(đi-tertbutylphosphino)feroxen]paladi(II) (9,5 mg, 0,01 mmol) và kali phosphat (186 mg, 0,88 mmol) được nạp vào bình thót cổ, và bình thót cổ được làm bay hơi và được làm đầy trở lại bằng nitơ (3x). Sau đó bổ sung 1,4-đioxan đã được khử khí (1 ml), và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 90°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 2 giờ. Cô phản ứng dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được phân chia giữa natri bicacbonat bão hòa trong nước (20 ml) và etyl axetat (20 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước (20 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan để tạo ra trans-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit (29 mg, 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,00 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,91 - 1,99 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,29 (2H, m), 2,63 (2H, m), 3,01 - 3,10 (1H, m), 3,23 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,52 - 4,63 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,43 (1H, s br), 8,73 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 428.

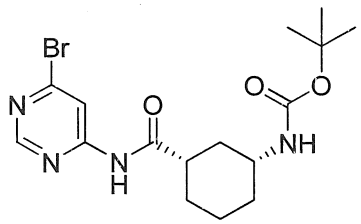
Ví dụ 30: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,038 ml, 0,41 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit hyđroclorua thô (0,120 g, 0,308 mmol), 4-đimetylaminopyriđin (2,07 mg, 0,02 mmol), và trietylamin (0,15 ml, 1,1 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (10 ml), chiết bằng DCM (2 x 10 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit (0,066 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,02 - 1,12 (1H, m), 1,25 - 1,37 (9H, m), 1,76 - 1,88 (6H, m), 1,90 - 1,96 (1H, m), 2,61 - 2,67 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,54 - 3,61 (1H, m), 3,92 (2H, s), 7,76 (1H, br d), 8,03 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,73 (1H, dd), 10,75 (1H, s br). *m/z*: ES+ [M+H]+ 397.

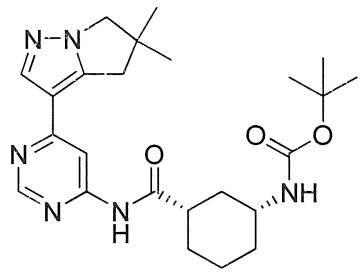
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit hyđroclorua được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-bromopyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl) carbamat



Bổ sung từng giọt 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylpropenylamin (0,46 ml, 3,5 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (699 mg, 2,87 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó bổ sung 6-bromopyrimiđin-4-amin (400 mg, 2,30 mmol) và pyriđin (0,28 ml, 3,5 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng thô dưới áp suất giảm. Sau đó được bổ sung DCM vào chất rắn thu được. Sau đó lọc hỗn hợp thu được, và tinh chế chất kết tủa thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 2% trong DCM. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl ((1R,3S)-3-((6-bromopyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (605 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 399

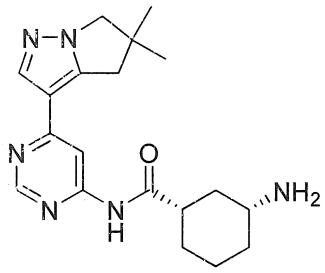
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,039 g, 0,050 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,18 g, 0,60 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-bromopyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,20 g, 0,50 mmol) và kali phosphat, tribazơ, (0,262 g, 1,50 mmol) trong 1,4-đioxan (10 ml) và, nước (2 ml). Hỗn hợp được khử khí và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ dưới nitơ. Sau đó cô

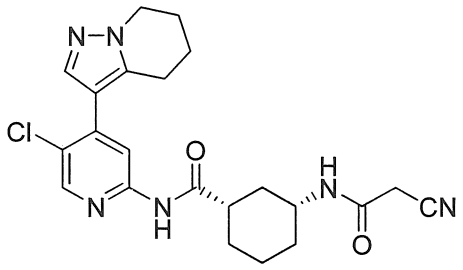
hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hấp thụ trong nước (20 ml). Hỗn hợp thu được được chiết tuần tự bằng EtOAc (2 x 20 ml) và DCM (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,18 g, 79 %) dưới dạng chất rắn màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,06 - 1,13 (1H, m), 1,35 (6H, s), 1,41 - 1,50 (12H, m), 1,87- 1,96 (3H, m), 2,26 - 2,37 (1H, d), 2,38 - 2,44 (1H, m), 3,04 (2H, s), 3,44 - 3,58 (1H, m) 3,93 (2H, s), 4,44 - 4,52 (1H, m), 8,00 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,72 (1H, d*m/z*: ES+ [M+H]+ 455.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit hyđroclorua



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin -4-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,160 g, 0,35 mmol) và axit clohyđric trong đioxan (4 M; 0,71 ml, 2,8 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit hyđroclorua thô thu được (0,120 g, 88%) được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 355.

Ví dụ 31: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(2-xyanoaxetamiđo)xyclohexancarboxamit

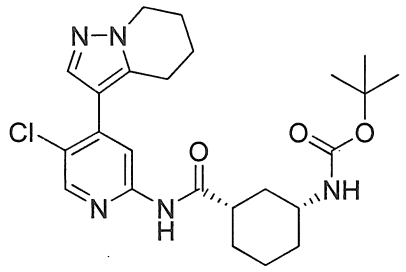


Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2), axit 2-xyanoaxetic (31,4 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(2-xyanoaxetamiđo)xyclohexancarboxamit (51 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,04 - 1,19 (1H, m), 1,21 - 1,39 (3H, m), 1,73 - 1,88 (5H, m), 1,93 (1H, br d), 1,99-2,10 (2H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,52 - 3,64 (3H, m), 4,14 (2H, t), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,38 (1H, s), 10,59 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 441.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+76,3

Ví dụ 31a: *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



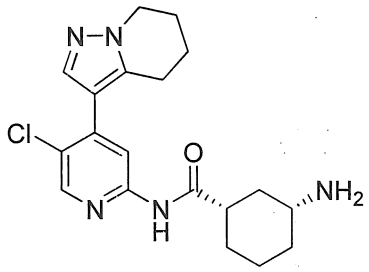
Bổ sung từng giọt 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,344 g, 2,57 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (0,611 g, 2,51 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (12 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (0,50 g, 2,0 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) và pyriđin (0,65 ml, 8,0 mmol) trong DCM (18 ml). Hỗn hợp phản ứng không màu trở thành màu vàng. Bể đá được loại bỏ, và duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ.

Sau đó lặp lại cùng phản ứng này như sau: Bổ sung từng giọt 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (1,032 g, 7,72 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic axit (1,8 g, 7,5 mmol) trong DCM (30 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch 5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-amin (1,5 g, 6,0 mmol) và pyriđin (2,0 ml, 24 mmol) trong DCM (50 ml). Hỗn hợp phản ứng không màu trở thành màu vàng. Bể đá được loại bỏ, và duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ.

Sau đó cả hai phản ứng được kết hợp và được pha loãng bằng MeOH (10 ml) để hòa tan chất kết tủa. Rửa dung dịch thu được bằng natri clorua bão hòa trong nước, và lớp hữu cơ làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm đến thể tích tối thiểu. Dung dịch thu được được sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 50 đến 80% trong hexan, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (2,6 g, 68%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,04 - 1,21 (1H, m), 1,38 - 1,52 (12H, m), 1,87 - 2,19

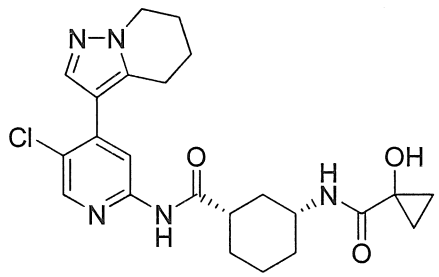
(7H, m), 2,31 (1H, br d), 2,36 - 2,49 (m, 1H), 2,95 (2H, t), 3,45 - 3,61 (m, 1H), 4,24 (2H, t), 4,34 - 4,52 (1H, m), 7,92 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]+ = 474.

Ví dụ 31b: (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 3,2 ml, 13 mmol) vào huyền phù có khuấy của *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1 g, 2,11 mmol) trong MeOH (4 ml) và DCM (4 ml). Huyền phù phản ứng trở lại thành dung dịch trong. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được phân lập dưới dạng muối đihyđroclorua (0,91 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,12 - 1,39 (3H, m), 1,50 (1H, q), 1,77 - 1,90 (4H, m), 1,90 - 2,10 (4H, m), 2,57 - 2,69 (1H, m), 2,81 (2H, t), 2,95 - 3,09 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,77 (1H, s), 7,99 - 8,21 (4H, m), 8,39 (1H, s), 10,67 (1H, s). Các proton HCl bổ sung dưới mức đơn rộng ở 5,61 phần triệu. m/z (ES+), [M+H]+ = 374.

Ví dụ 32: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit

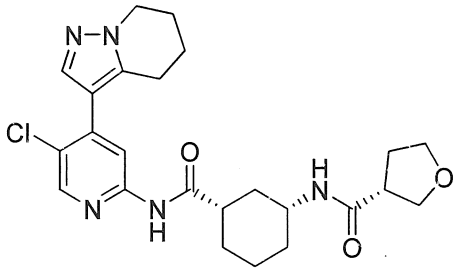


Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), axit 1-hyđroxyxyclopropancacboxylic (34 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh gradien rửa giải EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit (61 mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,00 - 1,09 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (1H, m), 1,34 - 1,40 (2H, m), 1,42 - 1,59 (3H, m), 1,88 - 2,17 (7H, m), 2,30 (1H, br d), 2,44 - 2,58 (1H, m), 2,83 (1H, s), 2,90 - 2,99 (2H, m), 3,83 - 3,95 (1H, m), 4,24 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,46 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 458.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+105,4

Ví dụ 33: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit

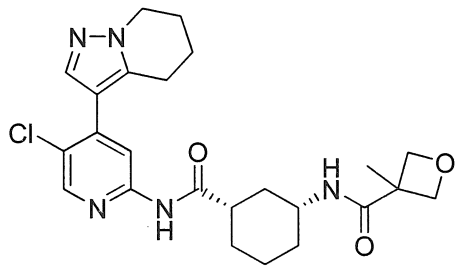


Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), axit (R)-tetrahyđrofuran-3-cacboxylic (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit (77 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,10 - 1,29 (1H, m), 1,36 - 1,58 (3H, m), 1,84 - 2,04 (5H, m), 1,85 - 2,05 (5H, m), 2,06 - 2,21 (4H, m), 2,25 (1H, br d), 2,41-2,55 (1H, m), 2,82 - 2,97 (4H, m), 3,76 - 3,99 (4H, m), 4,23 (2H, t), 5,66 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 - 8,33 (2H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C.
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+79,7

Ví dụ 34: *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit



Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), 3-metyloxetan-3-cacboxylic axit (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit (71 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,17 - 1,33 (1H, m), 1,42 - 1,62 (6H, m), 1,86 - 2,16 (7H, m), 2,21 - 2,34 (1H, m), 2,44 - 2,57 (1H, m), 2,90 - 2,99 (1H, m), 3,89 - 4,02 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,46 (2H, d), 4,84 - 4,89 (2H, m), 5,86 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,09 (1H, br s), 8,19 (1H, s), 8,28 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

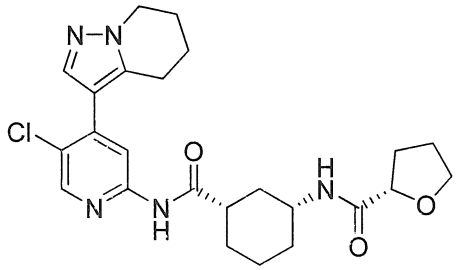
Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C.
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml

Dung môi: DMSO

[α] = +64,2

Ví dụ 35: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit



Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), axit (S)-tetrahyđrofuran-2-cacboxylic (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit (41 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,12 - 1,26 (1H, m), 1,35 - 1,57 (3H, m), 1,79 - 2,15 (10H, m), 2,20 - 2,35 (2H, m), 2,41 - 2,53 (1H, m), 2,94 (2H, t), 3,81 - 3,96 (3H, m), 4,23 (2H, t), 4,33 (1H, dd), 6,60 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,26 (2H, s), 8,36 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Sự quay Quang học:

Nồng độ: 0,1 g/dl

Đèn: Natri

Chiều dài Bước sóng: 589 nm

Nhiệt độ: 20°C.

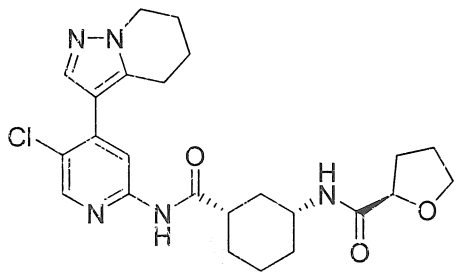
Chiều dài đường đi: 10 cm

Thể tích tế bào: 1 ml

Dung môi: DMSO

[α] = +54,1

Ví dụ 36: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit



Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), (R)-tetrahyđrofuran-2-cacboxylic axit (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit (55 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,13 - 1,37 (1H, m), 1,37 - 1,58 (3H, m), 1,82 - 2,17 (11H, m), 2,20 - 2,36 (2H, m), 2,51 (1H, br s), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,81 - 3,98 (3H, m), 4,25 (2H, t), 4,33 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,27 - 8,31 (1H, s), 8,78 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Sự quay Quang học:

Nồng độ: 0,1 g/dl

Đèn: Natri

Chiều dài Bước sóng: 589 nm

Nhiệt độ: 20°C.

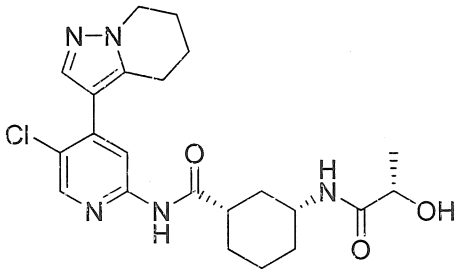
Chiều dài đường đi: 10 cm

Thể tích tế bào: 1 ml

Dung môi: DMSO

[α] = +46,5

Ví dụ 37: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), axit (S)-2-hyđroxypropanoic (0,033 g, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 150 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa amoni hyđroxit 0,2 %, pH 10) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit (0,066 g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,15 - 1,31 (1H, m), 1,39 - 1,59 (6H, m), 1,87 - 2,17 (8H, m), 2,28 (1H, br d), 2,48 - 2,61 (1H, m), 2,96 (2H, t),

3,84 - 3,98 (1H, m), 4,20 - 4,28 (3H, m), 6,43 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,96 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Sự quay Quang học:

Nồng độ: 0,1 g/dl

Đèn: Natri

Chiều dài Bước sóng: 589 nm

Nhiệt độ: 20°C.

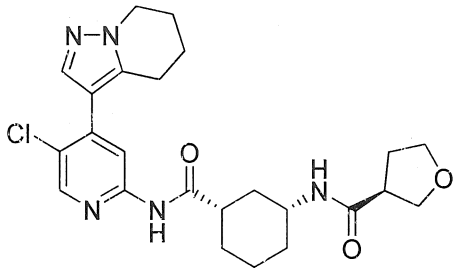
Chiều dài đường đi: 10 cm

Thể tích tế bào: 1 ml

dung môi: DMSO

[α] = +56,6

Ví dụ 38: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit



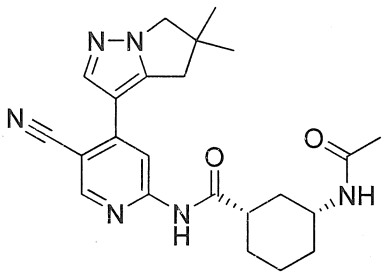
Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b), (S)-tetrahyđrofuran-3-cacboxylic axit (43 mg, 0,37 mmol) DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit (70 mg, 44%). ^{1}H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,09 - 1,26 (m, 1H), 1,38 - 1,59 (m, 3H), 1,87 - 2,05 (m, 5H), 2,07 - 2,21 (m, 4H), 2,29 (1H, d), 2,38 - 2,58 (1H, m), 2,82 - 2,99 (4H, m), 3,78 - 4,00 (4H, m), 4,24 (2H, t), 5,63 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,40 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

sự quay quang học:

nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Wavechiều dài:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C.
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+60,4

Ví dụ 39: (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-xyano-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

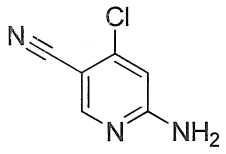


5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (195 mg, 0,57 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14), (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (184 mg, 0,57 mmol), xesi cacbonat (561 mg, 1,72 mmol), đioxan (4,3 ml) và nước (1,4 ml) được kết hợp trong bình thót cổ đáy tròn 100 ml để tạo ra dung dịch không màu. Sục dung dịch này bằng nitơ trong thời gian 15 phút, và bổ sung Tiền chất xúc tác X-Phos Thế hệ Thứ 2 (33 mg, 0,04 mmol). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 95°C dưới nitơ trong thời gian 1 giờ, sau đó để nguội và pha loãng bằng DCM (50 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2 x 25 ml) trước khi cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất

giảm, và tinh chế phần cặn thu được lại bằng HPLC pha đảo (15 g RediSep Rf Gold(R) cột HP C18 pha đảo của Teledyne Isco, silic oxit 10-40µ), građien rửa giải axetonitril từ 0 đến 80% trong nước. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-xyano-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (59 mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,99 - 1,19 (1H, m), 1,21 - 1,40 (9H. m), 1,73 - 1,84 (6H, m), 1,90 (1H, br s), 2,60 - 2,73 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,49 - 3,67 (1H, m), 3,97 (2H, s), 7,74 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,72 (1H, s), 10,90 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 421.

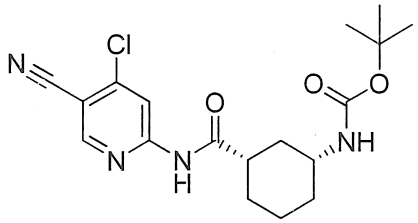
Quy trình để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 6-amino-4-clonicotinonitril



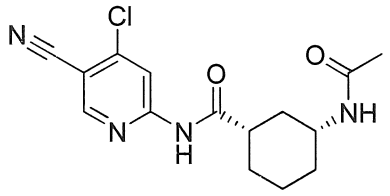
Hỗn hợp đã khử khí của dixyanozinc (0,57 g, 4,8 mmol), 5-bromo-4-clopyriđin-2-amin (1,00 g, 4,82 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,28 g, 0,24 mmol), và DMF (12 ml) được đưa vào các điều kiện vi sóng (170°C, 2 phút). Làm lạnh phản ứng và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 70% trong hexan. Kết hợp các phân đoạn sản phẩm và cô dưới áp suất giảm. Dầu màu vàng thu được được tinh chế lại bằng cách sử dụng cùng điều kiện vừa mới được mô tả để thu được 6-amino-4-clonicotinonitril (0,47 g, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 6,63 (1H, s), 7,34 (2H, br s), 8,38 (1H, s). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 95,59 (1C, s) 107,12 (1C, s) 116,17 (1C, s) 143,41 (1C, s) 154,87 (1C, s) 162,32 (1C, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 154.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,23 ml, 1,7 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (310 mg, 1,27 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (5,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng, dẫn đến tạo ra dung dịch không màu. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 2 giờ, và bổ sung phản ứng này trực tiếp vào dung dịch 6-amino-4-clonicotinonitril (178 mg, 1,16 mmol) và pyriđin (0,37 ml, 4,6 mmol) trong DCM (11 ml) ở nhiệt độ 0°C. Để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM. Nguyên liệu thu được được tinh chế lại bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 100% trong hexan, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (330 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ $[M+Na^+]$+ 401.

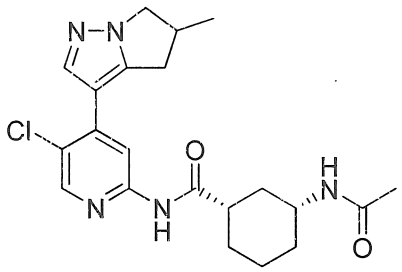
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 1,5 ml, 44 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (330 mg, 0,87 mmol) trong MeOH (2,9 ml) dưới nitơ để tạo ra dung dịch không màu. Sau 2 giờ, cô phản ứng dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng (302 mg). Chất rắn này được hòa tan trong DCM (4,8 ml) và trietylamin (0,61 ml, 4,4 mmol) và axetic anhyđrit (123 µl, 1,31 mmol) được bổ sung. Khuấy phản ứng

ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó pha loãng bằng DCM. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (30 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (30 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM sau đó là metanol 10% đẳng dòng trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-clo-5-xyanopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (184 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 321.

Ví dụ 40: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



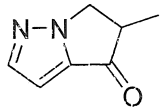
Hỗn hợp của Ví dụ 41 và Ví dụ 42, tỉ lệ chưa được biết

Bổ sung axetic anhyđrit (0,20 ml, 2,2 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (670 mg, 1,79 mmol), trietylamin (0,52 ml, 3,8 mmol) và *N,N*-đimetylpyriđin-4-amin (11 mg, 0,09 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX, và rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, bằng cách sử dụng građien rửa giải là EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan sau đó là bằng MeOH 10% đẳng dòng trong EtOAc. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (693 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 - 1,11 (1H, m), 1,23 (3H, d), 1,27 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,89 (1H, br d), 2,52 - 2,63 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,13 -

3,19 (1H, m), 3,20 - 3,28 (1H, m), 3,50 - 3,63 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

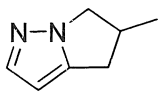
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on



Bổ sung từng giọt n-butyl lithi trong hexan (1,6 M; 49,9 ml, 79,8 mmol) vào axit 2-metyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propanoic (4,92 g, 31,9 mmol) trong THF (150 ml) ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian 20 phút dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng lên -45°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 30 phút trước khi để cho ấm lên đến 15°C. Sau đó rót phản ứng từ từ vào NH_4Cl bão hòa trong nước ướp lạnh bằng nước đá (100 ml). Pha loãng hỗn hợp bằng Et_2O (100 ml), các pha tách riêng, và chiết lớp nước bằng Et_2O (50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được 5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on (1,3 g, 30%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 1,45 (3H, d), 3,27 - 3,38 (1H, m), 4,09 (1H, dd), 4,74 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 7,79 (1H, d).

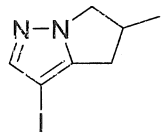
Điều chế 5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung hyđrazin hyđrat (2,28 ml, 47,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on (1,28 g, 9,40 mmol) trong đietylen glycol (26,8 ml, 282 mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 180°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó để hỗn hợp phản ứng nguội đi một chút. Bổ sung cẩn thận kali hyđroxit (1,85 g, 32,9 mmol) vào hỗn hợp, và khuấy huyền phù thu được

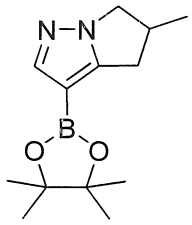
ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó để hỗn hợp nguội đi trước khi được pha loãng bằng nước, axit hóa bằng HCl 2 M loãng đến độ pH 4,5, và chiết bằng Et_2O (5 × 30 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (3 × 20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,98 g, 86%) dưới dạng dầu không màu trong. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,28 (3H, d), 2,39 - 2,54 (1H, m), 2,99 - 3,16 (2H, m), 3,66 - 3,76 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 5,92 (1H, d), 7,48 (1H, d).

Điều chế 3-iođo-5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung từng phần NIS (1,81 g, 8,04 mmol) vào 5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,89 g, 7,31 mmol) trong axetonitril (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 ml) và rửa tuần tự bằng nước (20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-iođo-5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,8 g, 99 %) dưới dạng dầu màu da cam. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,28 (3H, d), 2,43 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), 3,06 - 3,14 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,36 (1H, dd), 7,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 249.

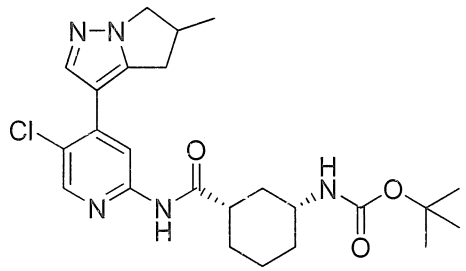
Điều chế 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 6,85 ml, 8,91 mmol) được bổ sung từng giọt vào 3-iođo-5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,7 g, 6,9 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 5 phút dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30

phút. Sau đó bổ sung từng giọt 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (2,10 ml, 10,3 mmol) vào hỗn hợp giữ nhiệt độ bên trong ở 0°C. Sau đó để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi pha loãng bằng EtOAc (50 ml) và rửa tuần tự bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (50 ml), nước (50 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi để thu được 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,5 g, 87%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt mà kết tinh lại. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 22 °C) 1,26 (3H, d), 1,29 (12H, s), 2,57 (1H, dd), 3,01 - 3,22 (2H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 4,27 (1H, ddd), 7,76 (1H, s).

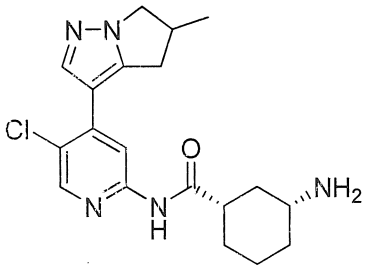
Điều chế tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,25 g, 0,31 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,03 g, 3,75 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,5 g, 3,13 mmol; được điều chế theo Ví dụ 10) và đibazơ kali phosphat (1,63 g, 9,38 mmol) trong 1,4-đioxan (15 ml) và nước (3 ml). Hỗn hợp thu được được khử khí và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ dưới nitơ. Sau đó để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (100 ml) và rửa tuần tự bằng nước (100 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (50 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,0 g, 69%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H

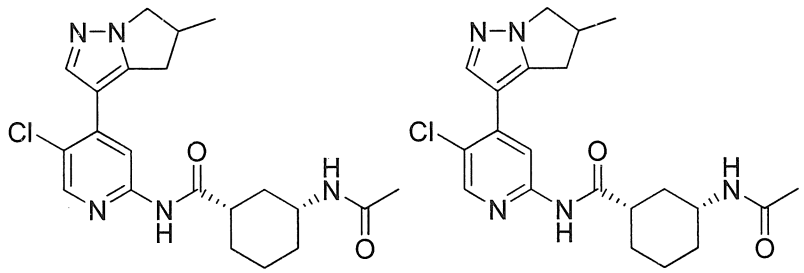
NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1,07 - 1,12 (1H, m), 1,70 - 1,82 (3H, m), 1,85 - 1,93 (1H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,66 (1H, dd), 3,11-3,18 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,52 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,11 g, 2,34 mmol) được hòa tan trong DCM (20 ml). Bổ sung axit trifloaxetic (1,8 ml, 23 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Tinh chế phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,68 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 374.

Ví dụ 41 và 42: Chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 41, Chất đồng phân 1 Ví dụ 42, Chất đồng phân 2

Các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình của metyl chưa được biết đến đối với Ví dụ 41 và 42, nhưng trái ngược trong Ví dụ 41 so với Ví dụ 42

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (670 mg, 1,79 mmol; Ví dụ 40) được phân giải bằng HPLC điều chế (cột Chiral Technologies IA, silic oxit 20 µm, đường kính 100 mm, chiều dài 250 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp 70/15/15 của heptan/EtOH/MeOH làm chất rửa giải và tốc độ dòng chảy là 450 ml/phút, cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để tạo ra chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (356 mg, 48%) và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (348 mg, 47%).

Ví dụ 41: Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 - 1,15 (1H, m), 1,25 (3H, d), 1,26-1,39 (3H, m), 1,72-1,83 (6H, m), 1,90 (1H, br d), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,11 - 3,19 (1H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,51 - 3,62 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (1H, m), 7,75 (1H, d br), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Ví dụ 42: Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,08 - 1,13 (1H, m), 1,24 (3H, d), 1,25 - 1,36 (3H, m), 1,62-1,85 (6H, m), 1,91 (1H, br d), 2,52-2,61 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,13-3,19 (1H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,54 (1H, s).

Điều kiện bất đối xứng pha đảo phân tích:

Cột:	Cột Chiral Technologies IA,
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 250 mm,
Pha Động A:	Heptan
Pha Động B:	EtOH:MeOH 1:1
Građien:	Pha Động B 30% Đẳng Dòng

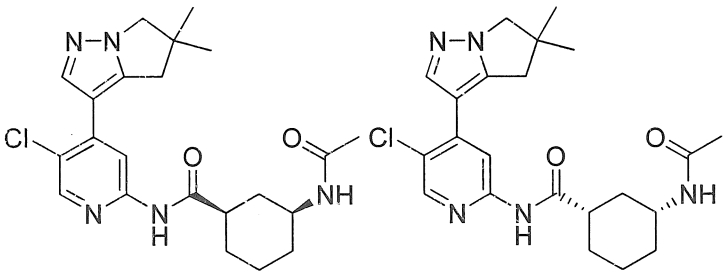
Tốc Độ Dòng Chảy 2 ml/phút trong 15 phút

Thời Gian Lưu:	7,9 phút, Chất đồng phân 1
	9,3 phút, Chất đồng phân 2
độ dôi quang học	99,4%, Chất đồng phân 1
	97,6%, Chất đồng phân 2

Ví dụ 43: (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

và

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 14)



Ví dụ 43 **Ví dụ 14**

Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,019 g, 0,02 mmol) và xesi cacbonat (0,464 g, 1,42 mmol) vào dung dịch đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (1,6 ml, 0,50 mmol, dưới dạng 0,106 g/ml dung dịch trong đioxan; được điều chế theo Ví dụ 14), cis-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,20 g, 0,47 mmol; được điều chế theo Ví dụ 10 và 12, thay thế axit cis-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (được điều chế trong Ví dụ 2, Các hợp chất trung gian) cho axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic và axetyl clorua cho axetic anhyđrit), 1,4-đioxan (2,6 ml), và nước (0,52 ml). Ngâm hỗn hợp thu được trong bể dầu đã được gia nhiệt sơ bộ đặt ở nhiệt độ 85°C. Sau 3 giờ, 300 µl khác của dung dịch dự trữ 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,106 g/ml trong đioxan) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng màu da cam tươi hiện tại. Duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong 45 phút nữa và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng bằng natri clorua bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (x2). Làm khô các

lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn màu vàng thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 10 đến 100% trong hexan sau đó là metanol từ 0 đến 20% trong etyl axetat, để thu được cis-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,147 g, 72%) bị tạp nhiễm bằng lượng nhỏ của pinacol điol dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Nguyên liệu này được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh của nó bằng cách sử dụng các điều kiện SFC (Cột: (S,S) Whelk-O1, 5 µm, đường kính 21,2 mm, chiều dài 250 mm, nhiệt độ cột 40°C, áp suất cửa ra 100 bar, tốc độ dòng chảy 75 ml/phút), rửa giải bằng isopropanol 30% trong CO_2, để thu được Ví dụ 14, (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,053 g, 26%), dưới dạng chất rắn bọt màu trắng và Ví dụ 43, (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,061 g, 30%), dưới dạng chất rắn bọt màu trắng.

(1R,3S)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 43):

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,05 (1H, d), 1,22 - 1,40 (9H, m), 1,78 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,89 (2H, s), 3,47 - 3,65 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,74 (1H, br d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,54 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	(S,S) Whelk-O1
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 100 mm,
Nhiệt độ Cột:	40°C
Pha Động A:	CO_2 (100%)
Pha Động B:	Isopropanol
Građien:	Pha Động B 30% Đẳng Dòng
Tốc Độ Dòng Chảy	5 ml/phút trong 5 phút
Thời Gian Lưu:	2,92 phút, Ví dụ 14
	3,54 phút, Ví dụ 43

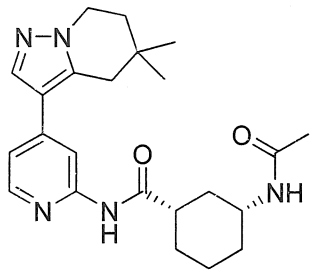
độ dôi quang học >98%, Ví dụ 14

95,5%, Ví dụ 43

Sự quay quang học đối với (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (Ví dụ 43)

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều Dài Bước Sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	20°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	-60,6

Ví dụ 44: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

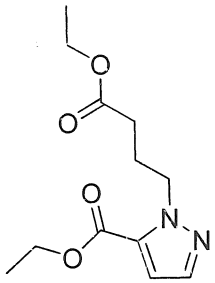


Bổ sung axetic anhyđrit (0,022 ml, 0,23 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (70 mg, 0,19 mmol), trietylamin (0,056 ml, 0,40 mmol), và *N*,*N*-đimetylpyriđin-4-amin (1,2 mg, 9,5 µmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, và tinh chế phản ứng thô bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH và cô các phân đoạn chứa sản phẩm dưới áp suất giảm. Tinh chế tiếp phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp

chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (44 mg, 56%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,04 (6H, s), 1,06 - 1,15 (1H, m), 1,32 - 1,38 (3H, m), 1,66 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,58 - 2,64 (1H, m), 2,78 (2H, s), 3,54 - 3,62 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,16 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,24 (1H, d), 10,34 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 410.

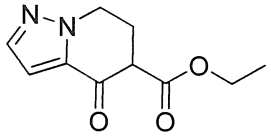
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế etyl 1-(4-etoxy-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat



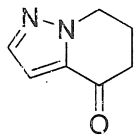
Bổ sung etyl 4-bromobutanoat (10 ml, 71 mmol) vào hỗn hợp có khuấy của etyl 1H-pyrazol-5-cacboxylat (9,9 g, 71 mmol) và kali cacbonat (11,7 g, 84,8 mmol) trong DMF (70 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2x), làm khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 20% trong pentan để thu được etyl 1-(4-etoxy-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat mong muốn (9,0 g, 50%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,24 (3H, t), 1,38 (3H, t), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,25 - 2,38 (2H, m), 4,12 (2H, q), 4,34 (2H, q), 4,63 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,47 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255. Cũng được phân lập là etyl 1-(4-etoxy-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat (8 g, 44,5 %).

Điều chế etyl 4-oxo-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-5-cacboxylat



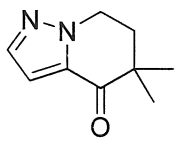
Bổ sung kali *tert*-butoxit (1,39 g, 12,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 1-(4-etoxy-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat (2,1 g, 8,3 mmol) trong toluen (20 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó làm ấm lên 110°C, dẫn đến sự tạo thành của chất kết tủa đặc. Gia nhiệt hỗn hợp trong điều kiện này trong thời gian 30 phút và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. trước khi axit hóa bằng HCl loãng và chiết bằng etyl axetat (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 4-oxo-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-5-cacboxylat (1,7 g, 99%) dưới dạng chất rắn. *m/z*: ES+ [M+H]+ 209.

Điều chế 6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-4(5H)-on



Bổ sung lithi clorua (0,458 g, 10,8 mmol) vào dung dịch có khuấy của etyl 4-oxo-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-5-cacboxylat (1,5 g, 7,2 mmol) trong DMSO (15 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 24 giờ sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước, và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 50% trong heptan để tạo ra 6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-4(5H)-on (0,90 g, 92%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 2,26 - 2,45 (2H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 4,35 - 4,45 (2H, m), 6,87 (1H, d), 7,55 (1H, d).

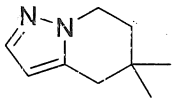
Điều chế 5,5-đimetyl-6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-4(5H)-on



Bổ sung natri hyđrua (60 % theo khối lượng trong dầu khoáng; 705 mg, 17,6 mmol) vào dung dịch 6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-4(5H)-on (800 mg, 5,88 mmol) trong DMF (5,0 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút trong điều kiện này và sau đó bổ sung iođometan (1,10 ml, 17,6 mmol). Bể đá được loại bỏ, và duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước, và axit hóa hỗn hợp bằng axit clohyđric trong nước loãng đến độ

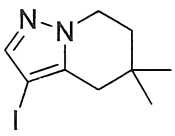
pH 7. Sau đó chiết phản ứng bằng ete (3x), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 30% trong heptan để thu được 5,5-đimetyl-6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-4(5H)-on (800 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,27 (6H, s), 2,06 - 2,26 (2H, m), 4,32 - 4,5 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,54 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 165.

Điều chế 5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung hyđrazin hyđrat (1,18 ml, 24,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5,5-đimetyl-6,7-đihyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-4(5H)-on (800 mg, 4,87 mmol) hòa tan trong đietylen glycol (10 ml, 105 mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 180°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó phản ứng được lấy ra khỏi nhiệt, và kali hyđroxit (957 mg, 17,1 mmol) được bổ sung cẩn thận vào hỗn hợp. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, axit hóa đến độ pH 5 bằng axit clohyđric trong nước loãng (2N), và chiết bằng Et_2O (5 x 50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2 x 20 ml) và sau đó làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (650 mg, 89%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,05 (6H, s), 1,66 - 1,97 (2H, m), 2,57 (2H, s), 4,15 (2H, t), 5,92 - 5,94 (1H, m), 7,44 (1H, d).

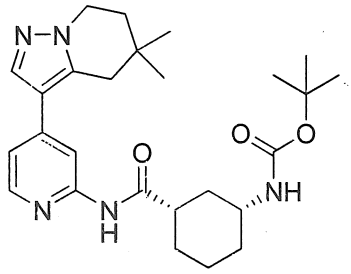
Điều chế 3-iođo-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung NIS (1,07 g mg, 4,76 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (650 mg, 4,33 mmol) hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ 23°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 ml) và rửa tuần tự bằng nước (2 x 20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml).

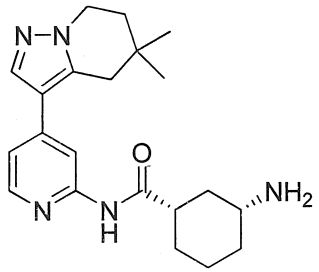
Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-iođo-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin thô (1,1 g, 92%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,07 (6H, s), 1,80 (2H, t), 2,43 (2H, s), 4,24 (2H, t), 7,48 (1H, s).

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



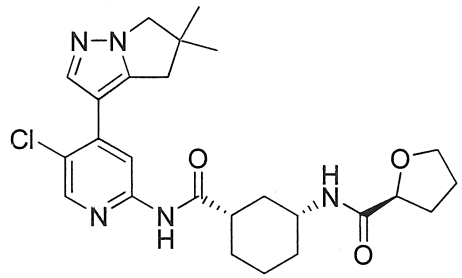
Bổ sung điclo[1,1'-bis(đi-t-butylphosphino)feroxen]paladi(II) (44 mg, 0,070 mmol) vào dung dịch đã khử khí của *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (300 mg, 0,67 mmol; được điều chế theo Ví dụ 16), 3-iođo-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (242 mg, 0,88 mmol), và kali phosphat, tribazơ (429 mg, 2,02 mmol), trong 1,4-đioxan (10 ml) và nước (1 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ. Làm lạnh phản ứng thô và tinh chế bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn chứa sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (170 mg, 54%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 (6H, s), 1,04 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,41 (12H, m), 1,72 - 1,81 (3H, m), 1,83 - 1,92 (3H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,65 - 2,69 (2H, m), 4,16 (2H, t), 6,76 (1H, br d), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,43 (1H, s). Mức bội (1H) rộng bên dưới nền của đỉnh HOD ở 3,3 phần triệu. *m/z*: ES+ [M+H]+ 468.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit trifloaxetic (1 ml) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (170 mg, 0,36 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau đó cô phản ứng dưới áp suất giảm, và đưa phần cặn thu được vào sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 2 M trong MeOH. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng 7% (amoniac 1% trong metanol) trong DCM để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (70 mg, 52%) dưới dạng chất rắn. *m/z*: ES+ [M+H]+ 368.

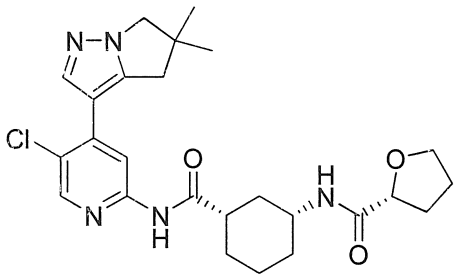
Ví dụ 45: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit (S)-tetrahyđrofuran-2-cacboxylic (0,03 ml, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14) và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol)

trong DMA (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó làm dừng bằng nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng DCM (50 ml), và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất để thu được (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit (59 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,19 - 1,36 (9H, s), 1,49 (1H, q), 1,70 (1H, d), 1,74 - 1,89 (6H, m), 2,02 - 2,16 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,63 (1H, dd), 3,75 (1H, q), 3,89 (1H, q), 3,95 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,31 - 8,38 (1H, m), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

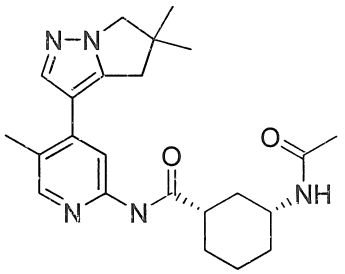
Ví dụ 46: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch (R)-tetrahyđrofuran-2-cacboxylic axit (0,03 ml, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14) và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMA (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó làm dừng bằng nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng DCM (50 ml), và rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30

mm, chiều dài 100 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit (61 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,20 - 1,37 (9H, s), 1,49 (1H, q), 1,70 (1H, d), 1,75 - 1,9 (6H, m), 2,04 - 2,16 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,75 (1H, q), 3,89 (1H, q), 3,95 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

Ví dụ 47: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (94 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23) vào dung dịch (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,25 mmol) trong 1,4-đioxan (2,1 ml) và nước (0,4 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Sục dung dịch này bằng nitơ trong thời gian 10 phút, và sau đó bổ sung xesi cacbonat (244 mg, 0,75 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (19,6 mg, 0,02 mmol). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 7 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng phản ứng bằng EtAOc (50 ml) và sau đó rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng MeOH từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (37 mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR

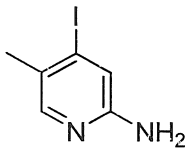
(300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,00 - 1,16 (1H, m), 1,27 (9H, s), 1,78 (6H, s), 1,85 - 1,96 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,55 - 2,65 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,88 - 3,97 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,45 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 410.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+39,7

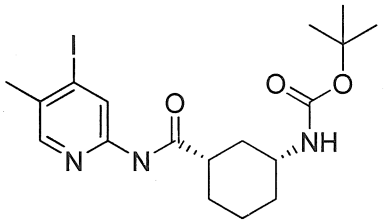
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 4-iođo-5-metylpyriđin-2-amin



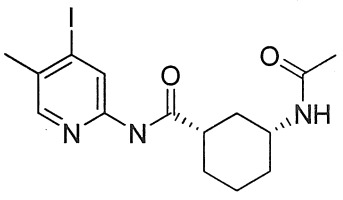
Đưa huyền phù màu trắng của 2-flo-4-iođo-5-metylpyriđin (3,00 g, 12,7 mmol) và amoni hyđroxit trong nước đặc (3,5 ml, 90 mmol) trong DMSO (17 ml) vào các điều kiện vi sóng (140°C, 4 giờ) và sau đó để nguội. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và nước, và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 50 ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được 4-iođo-5-metylpyriđin-2-amin (800 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 2,13 (s, 3 H) 5,81 (s, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,24 ml, 1,8 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (321 mg, 1,32 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (2,8 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó bổ sung dung dịch 4-iođo-5-metylpyriđin-2-amin (281 mg, 1,2 mmol) và pyriđin (0,24 ml, 3,0 mmol) trong DCM (2,8 ml) ở nhiệt độ 0°C. Để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong điều kiện này 3 giờ trước khi được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, nước, và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (530 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,02 - 1,13 (1H, m), 1,44-1,53 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,65 - 1,80 (3H, m), 1,87 (1H, br d), 2,29 (3H, s), 2,52 - 2,61 (1H, m), 3,19 - 3,34 (1H, m), 6,78 (1H, br d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,43 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

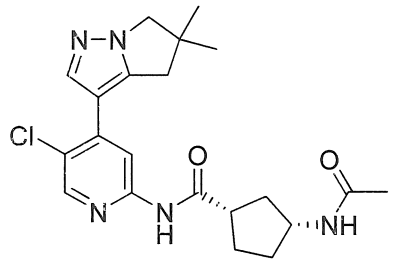
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit clohyđric đioxan (4 M; 2,1 ml, 8,6 mmol) vào tert-butyl ((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (393 mg, 0,86 mmol) trong MeOH (4,3 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, dẫn đến tạo ra hỗn hợp màu trắng. Cô

phản ứng dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Bổ sung TEA (0,60 ml, 4,3 mmol) và axetic anhyđrit (0,16 ml, 1,7 mmol), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng DCM, và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 29%) dưới dạng dầu trong. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,04 - 1,13 (1H, m), 1,19 - 1,39 (3H, m), 1,69 - 1,81 (6H, m), 1,86 (1H, br d), 2,29 (3H, s), 2,55 - 2,61 (1H, m), 3,41 - 3,62 (1H, m), 7,75 (1H, br d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 402.

Ví dụ 48: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit

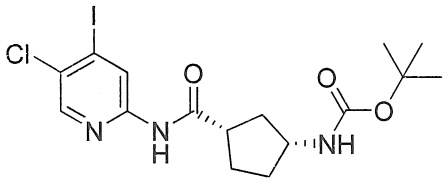


Bổ sung axetic anhyđrit (0,25 ml, 2,67 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit (500 mg, 1,34 mmol) và TEA (0,64 ml, 4,6 mmol) trong DCM (10 ml) và MeOH (2 ml) dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa tuần tự bằng amoni clorua bão hòa trong nước và nước trước khi làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters SunFire, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa axit formic 0,1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit (340 mg, 61%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (500

MHz, DMSO, 30°C) 1,28 (6H, s), 1,45 - 1,51 (1H, m), 1,62 (1H, dt), 1,79 (3H, s), 1,81 - 1,89 (3H, m), 2,15 (1H, dt), 2,90 (2H, s), 3,00 (1H, dq), 3,95 (2H, s), 4,04 (1H, dq), 7,90 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

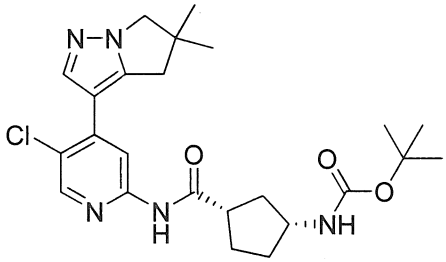
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat



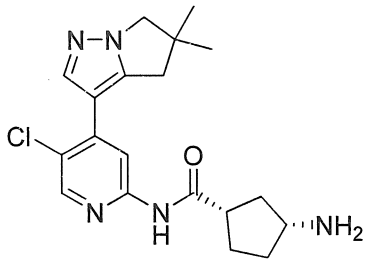
T_3P (≥50 % theo khối lượng trong etyl axetat; 2,60 ml, 4,36 mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (694 mg, 2,18 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2), axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclopentancacboxylic (500 mg, 2,18 mmol) và pyriđin (0,71 ml, 8,7 mmol) trong EtOAc (10 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (25 ml) và chiết bằng EtOAc (50 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat (650 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,39 (9H, s), 1,46 - 1,63 (2H, m), 1,74 - 183 (3H, m), 2,04 - 2,17 (1H, m), 2,90 – 3,00 (1H, m), 3,70 - 3,84 (1H, m), 6,73 - 6,82 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,73 (1H, s), 10,68 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 466.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat



Bổ sung 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (665 mg, 1,95 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat (650 mg, 1,40 mmol), Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (110 mg, 0,14 mmol) và kali phosphat, đibazơ (729 mg, 4,19 mmol) trong 1,4-đioxan (20 ml) và nước (4 ml) dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 ml), và rửa tuần tự bằng nước (2 x 25 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (25 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc từ 25 đến 70% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat (600 mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

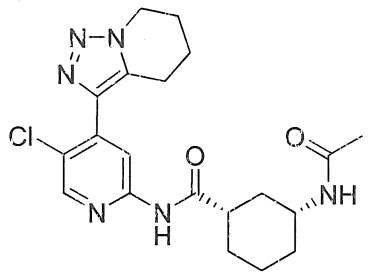
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit



Bổ sung từ từ axit clohyđric trong đioxan (4 M; 1,6 ml, 6,3 mmol) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat (600 mg, 1,27 mmol) trong DCM (10 ml) dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó lưu trữ trong tủ lạnh trong khoảng thời gian 72 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (10 ml) và MeOH (2 ml), và bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 1,6 ml, 6,3 mmol) dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ nữa và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong

MeOH, và cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentancarboxamit (473 mg, 99%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,28 (6H, s), 1,49 (1H, dd), 1,59 (1H, dd), 1,73 (1H, dd), 1,91 (2H, q), 2,04 (1H, td), 2,89 - 2,93 (3H, m), 3,78 - 3,83 (1H, m), 3,95 (2H, s), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, s). NH amit không được quan sát; tín hiệu NH_2 được giả định là ở dưới đỉnh nước rộng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 374.

Ví dụ 49: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



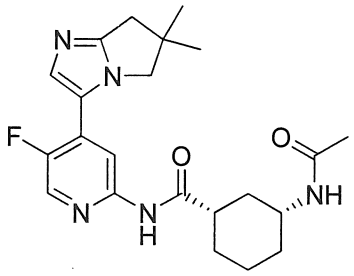
Bổ sung metoxy(xyclooctađien)iriđi(I) đime (54 mg, 0,08 mmol) vào 4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin (100 mg, 0,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (312 mg, 2,44 mmol), và 4,4'-đi-tert-butyl-2,2'-đipyriđyl (44 mg, 0,16 mmol) trong THF (2 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Khi nguội, thu được xấp xỉ 2,3 ml hỗn hợp phản ứng chứa 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin thô dưới dạng huyền phù. *m/z*: ES+ [M+3H–$(C(CH_3)_2)_2$]+ 168.

Bổ sung 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin thô (xấp xỉ 0,3 ml của huyền phù phản ứng ở trên) vào hỗn hợp của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (10 mg, 0,02 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12), Cs_2CO_3 (15 mg, 0,05 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (1,9 mg, 2,4 µmol) trong 1,4-đioxan (2 ml) và nước (0,5 ml) dưới nitơ. Làm ấm hỗn hợp thu được lên 60°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 45 phút. Sau đó để phản ứng này nguội xuống nhiệt độ trong phòng.

Trong bình thót cổ riêng rẽ, bổ sung hỗn hợp huyền phù còn lại chứa 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin thô (xấp xỉ 2,0 ml) vào hỗn hợp của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (70 mg, 0,17 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12), Cs_2CO_3 (325 mg, 1,00 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (26 mg, 0,03 mmol) trong 1,4-đioxan (16 ml) và nước (4 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 45 phút. Sau đó để phản ứng này nguội xuống nhiệt độ trong phòng.

Cả hai hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh được kết hợp và sau đó pha loãng bằng natri clorua bão hòa trong nước (100 ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (3 x 100 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, bằng cách sử dụng građien rửa giải là EtOAc từ 0 đến 100% trong ete dầu mỏ sau đó là bằng građien rửa giải là MeOH từ 0 đến 20% trong EtOAc. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 150 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_4HCO_3 0,8%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (20 mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, 21°C) 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,37 (3H, m), 1,68 - 1,81 (6H, m), 1,81 - 1,92 (3H, m), 1,99 - 2,10 (2H, m), 2,56 - 2,70 (1H, m), 2,82 (2H, t), 3,51 - 3,63 (1H, m), 4,42 (2H, t), 7,80 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,48 (1H, s), 10,73 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 417.

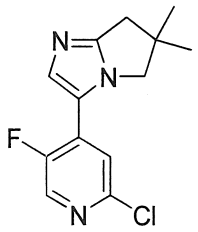
Ví dụ 50: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,024 ml, 0,26 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,080 g, 0,22 mmol), 4-đimetylaminopyriđin (1 mg, 11 µmol) và trietylamin (0,093 ml, 0,67 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (10 ml), chiết bằng DCM (2 x 10 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,070 g, 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,02 - 1,21 (1H, m), 1,22 - 1,38 (9H, m), 1,70 - 1,82 (6H, m), 1,91 (1H, br d), 2,54 - 2,65 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,58 (1H, dt), 4,00 (2H, s), 7,44 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,38 (1H, d), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu thành (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

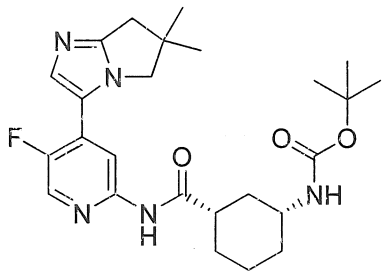
Điều chế 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol



6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (0,180 g, 1,32 mmol; được điều chế theo Ví dụ 22), 2-clo-5-flo-4-iođopyriđin (0,476 g, 1,85 mmol), xesi cacbonat (0,474 g, 1,45 mmol), trietylamin (0,368 ml, 2,64 mmol), triphenylphosphin (0,055 g, 0,21 mmol) và điaxetoxypalađi (0,024 g, 0,11 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan (5 ml) và bịt kín vào ống vi sóng. Phản ứng

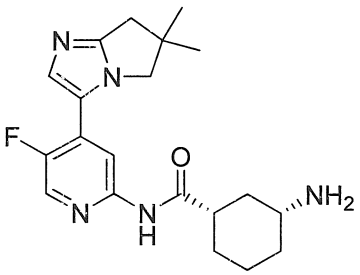
được đưa vào các điều kiện vi sóng (100°C, 16 giờ) và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (20 ml) và rửa bằng nước (3 x 25 ml). Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (0,185 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu da cam. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,34 (6H, s), 2,80 (2H, s), 3,93 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,26 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



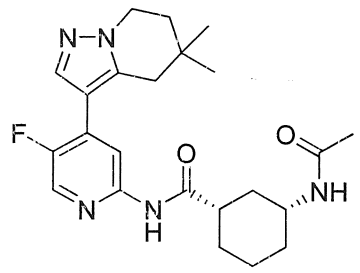
Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (43 mg, 0,04 mmol) vào 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (100 mg, 0,38 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat (109 mg, 0,45 mmol; được điều chế theo Ví dụ 25), 9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphino)xanthen (44 mg, 0,08 mmol) và xesi cacbonat (368 mg, 1,13 mmol) trong 1,4-đioxan (6 ml). Hỗn hợp được khử khí trong thời gian 5 phút dưới nitơ, và huyền phù thu được được đưa vào các điều kiện vi sóng (120°C, 3 giờ). Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (20 ml) và DCM (40 ml). Các lớp được tách riêng bằng cách sử dụng hộp chứa tách pha, và lớp hữu cơ được hấp thụ lên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 60% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (142 mg, 80%). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,100 g, 0,21 mmol) được hòa tan trong DCM (5 ml) và axit trifloaxetic (0,16 ml, 2,1 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó tinh chế bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được(1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit bán tinh khiết dưới dạng gôm không màu (100 mg). Gôm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

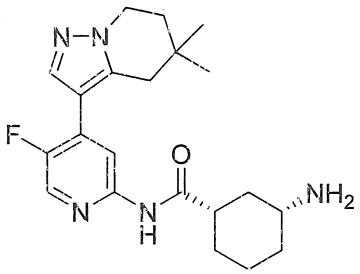
Ví dụ 51: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetic anhyđrit (0,088 ml, 0,93 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (300 mg, 0,78 mmol; được mô tả trong Ví dụ 51a), trietylamin (0,23 ml, 1,6 mmol) và DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 4 giờ. Bổ sung silic oxit, và chất dễ bay hơi được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất giảm. Phần

cặn thu được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng metanol 0,5% trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (300 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 (6H, s), 1,02 - 1,14 (1H, m), 1,24 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,86 - 1,91 (3H, m), 2,55 - 2,64 (1H, m), 2,69 (2H, s), 3,52 - 3,64 (1H, m), 4,16 (2H, t), 7,64 - 7,81 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 428.

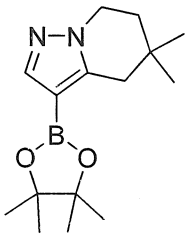
Ví dụ 51a: (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung TFA (2 ml) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,1 g, 2,27 mmol) trong DCM (20 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 24 giờ, và sau đó cô phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 7N trong MeOH. Cô các phân đoạn sản phẩm tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,87 g, 100%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 22 °C) 1,01 - 1,12 (7H, m), 1,31 - 1,49 (3H, m), 1,83 - 1,99 (5H, m), 2,14 (1H, d), 2,35 (1H, td), 2,66 - 2,85 (3H, m), 4,23 (2H, t), 7,85 (1H, d), 7,99 - 8,18 (2H, m), 8,29 (1H, d). Tín hiệu NH_2 không được quan sát và được giả định là ở dưới đỉnh nước rộng ở 1,66 phần triệu. *m/z*: ES+ [M+H]+ 386.

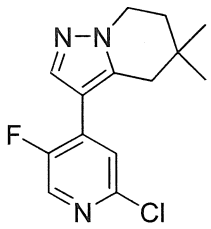
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu of *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat được mô tả dưới đây:

Điều chế 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 9,1 ml, 12 mmol) vào 3-iođo-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (2,5 g, 9,1 mmol; được điều chế theo Ví dụ 44) trong THF (20 ml) dưới nitơ ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung từng giọt 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (2,8 ml, 14 mmol), và bể đá được loại bỏ. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ và sau đó pha loãng bằng Et_2O (20 ml). Rửa hỗn hợp mới này tuần tự bằng amoni clorua bão hòa trong nước (20 ml), nước (20 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được thô 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (2,5 g, 100%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,06 (6H, s), 1,29 (12H, s), 1,79 (2H, t), 2,74 (2H, s), 4,16 (2H, t), 7,72 (1H, s).

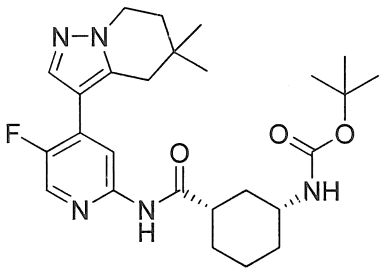
Điều chế 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



2-Clo-5-flo-4-iođopyriđin (1,55 g, 6,03 mmol), 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (2,0 g, 7,2 mmol), Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,48 g, 0,60 mmol) và kali

phosphat, đibazơ (3,15 g, 18,1 mmol) được hòa tan trong đioxan đã khử khí (20 ml) và nước (1 ml) ở nhiệt độ 21°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 24 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (30 ml), rửa bằng nước (10 ml), và cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,3 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,10 (6H, s), 1,89 (2H, m), 2,68 (2H, s), 4,26 (2H, t), 7,27 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,23 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 280.

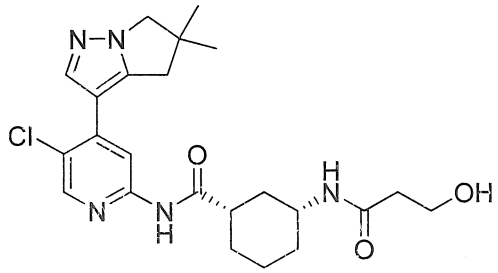
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,496 g, 0,43 mmol) vào 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,2 g, 4,29 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat (1,04 g, 4,29 mmol; được điều chế theo Ví dụ 25), 9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphino)xanthen (0,496 g, 0,86 mmol) và xesi cacbonat (4,19 g, 12,9 mmol) trong 1,4-đioxan (10 ml). Hỗn hợp thu được được khử khí trong thời gian 5 phút dưới nitơ và sau đó đưa vào các điều kiện vi sóng (120°C; 17 giờ). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 ml) và etyl axetat (100 ml) trước khi lọc. Các lớp được tách riêng, và lớp hữu cơ được hấp thụ lên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc 50% đẳng dòng trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,1 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 (6H, s), 1,02 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,35 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,70 - 1,79 (3H, br m), 1,82 - 1,92 (3H, m), 2,54 - 2,63 (1H, m), 2,68 (2H, s), 4,16 (2H, t), 6,76 (1H, br d), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,43 (1H, s). mức bội 1H dưới đỉnh nước. *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

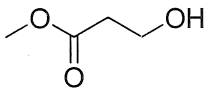
Ví dụ 52: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit trifloaxetic (6,5 µl, 0,080 mmol) vào (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamiđo)xyclohexancarboxamit (0,046 g, 0,080 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit (0,032 g, 82%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,08 - 1,21 (1H, m), 1,34 (6H, s), 1,35 - 1,49 (3H, m), 1,88 - 1,93 (3H, m), 2,10 - 2,37 (2H, m), 2,36 - 2,49 (2H, m), 2,48 - 2,57 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,79 - 3,92 (3H, m), 3,95 (2H, s), 6,56 (1H, br d), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,89 (1H, s).*m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

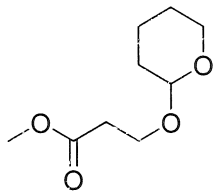
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamiđo)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế metyl 3-hyđroxypropanoat



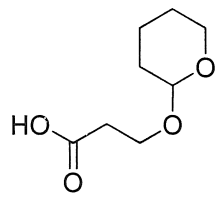
Bổ sung từng giọt oxetan-2-on (22 ml, 350 mmol)vào dung dịch có khuấy của MeOH (300 ml) và axit sulfuric (5,6 ml, 104 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau 18 giờ, phản ứng được làm lạnh lại đến 10°C, và natri bicacbonat (18,1 g, 215 mmol) được bổ sung từng phần (pH = 7 sau khi bổ sung). Huyền phù thu được được để có khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó lọc hỗn hợp, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn thu được bằng DCM và lọc lần thứ hai. Làm bay hơi dịch lọc mới này đến khô để thu được metyl 3-hyđroxypropanoat (35 g, 97%) dưới dạng dịch lỏng không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 24°C) 2,41 - 2,45 (1H, m), 2,58 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,89 (2H, t).

Điều chế metyl 3-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)propanoat



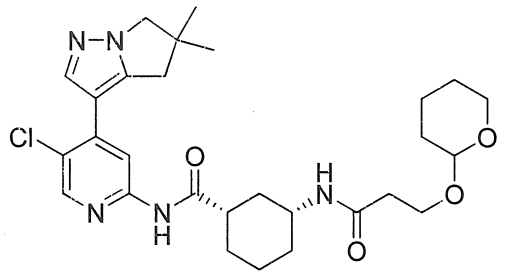
Bổ sung pyriđin 4-metylbenzensulfonat (4,22 g, 16,8 mmol) vào dung dịch metyl 3-hyđroxypropanoat (35 g, 336 mmol) và 3,4-đihyđro-2H-pyran (43 ml, 470 mmol) trong DCM (500 ml) dưới nitơ. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 ngày. Sau đó rửa hỗn hợp bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, và làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 15% đẳng dòng trong heptan, để thu được metyl 3-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)propanoat (26 g, 41%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 24°C) 1,37 - 1,46 (4H, m), 1,54 - 1,59 (2H, m), 2,56 (2H, t), 3,39 - 3,42 (1H, m), 3,53 - 3,63 (4H, m), 3,68 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,87 (1H, m), 4,57 (1H, t).

Điều chế axit 3-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)propanoic



Bổ sung natri hyđroxit trong nước (2N; 134 ml, 268 mmol) vào dung dịch metyl 3-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)propanoat (26 g, 138 mmol) trong THF (300 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (100 ml), và các lớp được tách riêng. Làm lạnh lớp nước xuống 0°C, và bổ sung từng giọt HCl trong nước (1N) một cách cẩn thận đến khi đạt được độ pH bằng 3,5. Sau đó chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 250 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được axit 3-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)propanoic (24 g, 98%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 24°C) 1,45 - 1,62 (4H, m), 1,63 - 1,85 (2H, m), 2,64 - 2,68 (2H, m), 3,52 - 3,56, (1H, m), 3,70 - 3,74, (1H, m), 3,85 - 3,89 (1H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,62 - 4,66 (1H, m), 11,2 (1H, br s).

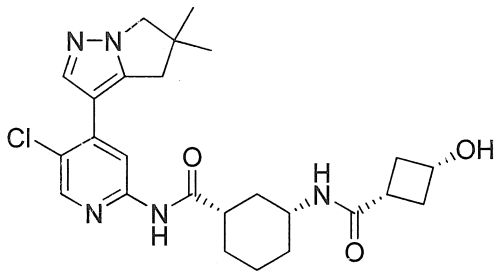
Điều chế (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit 3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanoic (54 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14), và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMA (2 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 16 giờ trước khi bổ sung HCl trong đioxan (4 M; 0,52 ml, 2,1 mmol). Khuấy hỗn hợp mới này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi bazơ hóa bằng Na_2CO_3 bão hòa trong nước. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng nước (20 ml) và chiết bằng DCM (50 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml) trước khi cho đi qua hộp chứa tách pha. Làm khô các phân đoạn hữu cơ trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất

giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamiđo)xyclohexancarboxamit (46 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 - 1,2 (1H, m), 1,24 - 1,51 (13H, m), 1,52 - 1,63 (1H, m), 1,64 - 1,71 (1H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,88 - 1,93 (1H, m), 2,25 - 2,35 (2H, m), 2,57 - 2,7 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,38 - 3,44 (1H, m), 3,48 - 3,58 (1H, m), 3,59 - 3,64 (1H, m), 3,74 (1H, ddd), 3,81 (1H, ddt), 3,95 (2H, s), 4,55 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 544.

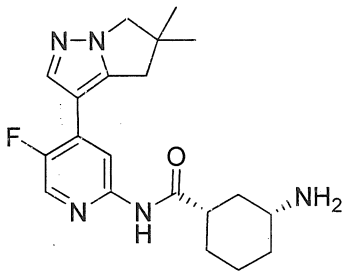
Ví dụ 53: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(cis-3-hyđroxyxyclobutancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit cis-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)xyclobutancacboxylic (71 mg, 0,31 mmol; được điều chế theo Ví dụ 4), (1S,3R)-3-amino-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14), và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMA (2 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ trước khi bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua trong THF (1 M; 1,0 ml, 1,0 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi làm dừng bằng nước (20 ml). Chiết hỗn hợp bằng DCM (50 ml) và rửa bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml) trước khi cho đi qua hộp chứa tách pha. Làm

khô các phân đoạn hữu cơ trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong EtOAc. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((cis)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit (0,037 g, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,34 (6H, s), 1,47 - 1,49 (3H, m), 1,85 - 1,99 (5H, m), 2,10 – 2,30 (4H, m), 2,39 - 2,62 (4H, m), 2,96 (2H, s), 3,79 - 3,86 (1H, m), 3,95 (2H, s), 5,90 (1H, br d), 8,09 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,69 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

Ví dụ 54: (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit

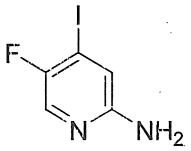


Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 3,2 ml, 13 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (600 mg, 1,27 mmol) trong DCM (9,5 ml) để tạo ra huyền phù màu vàng. Bổ sung metanol (~5 ml), mà tạo ra dung dịch màu vàng trong. Khuấy phản ứng trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit dưới dạng muối đihyđroclorua (488 mg, 87%) và chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,23 - 1,36 (9H, m), 1,50 (1H, q), 1,77 - 1,89 (2H, m), 1,89 - 2,01 (1H, m), 2,01 - 2,09 (1H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,94 (2H, s), 2,97 - 3,09 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,85 - 7,93 (1H, m), 7,98 - 8,14

(3H, m), 8,26 - 8,32 (2H, m), 10,56 (1H, s). 1 chất tương đương HCl được giả định là được kết hợp vào mức đơn rộng ở 5,4 phần triệu. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

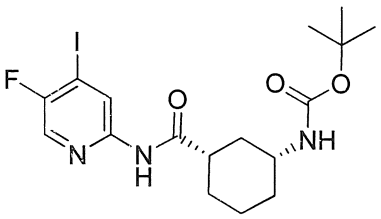
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat được mô tả dưới đây:

Điều chế 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin



Bổ sung từng giọt amoni hyđroxit trong nước đặc (26 % theo khối lượng; 7,0 ml, 45 mmol) (tỏa nhiệt nhẹ) vào dung dịch 2,5-điflo-4-iođopyriđin (2,0 g, 8,30 mmol) trong DMSO (2 ml) để tạo ra huyền phù màu trắng. Huyền phù được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 4 giờ. Phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước, và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 50 ml). Các chất hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel trước khi tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh (metanol từ 0 đến 10% trong DCM) để thu được 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin (1,3 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,, 27°C) 5,96 (1H, br s) 5,96 (1H, s) 6,92 (1H, d) 7,77 - 7,84 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 239.

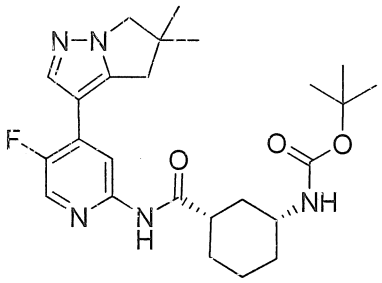
***Tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat**



Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,62 ml, 4,7 mmol) vào dung dịch axit (1S,3R)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (843 mg, 3,47 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) trong DCM (15 ml). Khuấy dung dịch không màu ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin (750 mg, 3,15 mmol) và pyriđin (0,51 ml, 6,3

mmol) trong DCM (15 ml). Khuấy phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ trước khi được pha loãng bằng DCM (200 ml) và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (827 mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,01 - 1,19 (1H, m), 1,18 - 1,31 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,61 - 1,81 (m, 3H), 1,87 (1H, d), 2,53 - 2,62 (1H, m), 3,16 - 3,26 (1H, m), 6,78 (1H, br d), 8,26 (1H, s), 8,60 (1H, d), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na+]+ 486.

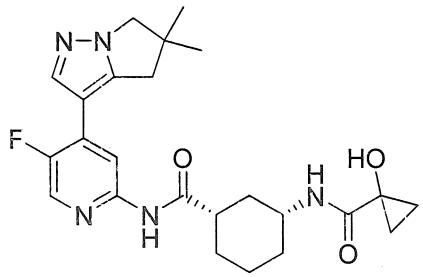
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung xesi cacbonat (2,81 g, 8,61 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,090 g, 0,11 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,828 g, 3,16 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,33 g, 2,87 mmol), đioxan (24 ml), và nước (5 ml). Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ 95°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng EtOAc (250 ml), và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước trước khi làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 100% trong hexan, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (600 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

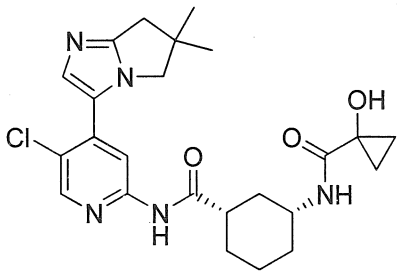
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,03 - 1,15 (1H, obsc. m), 1,22 - 1,32 (9H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 - 1,82 (3H, m), 1,89 (1H, br d) 2,53 - 2,64 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,21 - 3,32 (1H, m), 3,96 (2H, s), 6,78 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,31 (1H, d), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Ví dụ 55: (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (98 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch axit 1-hyđroxyxyclopropancacboxylic (32 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (96 mg, 0,22 mmol; được điều chế theo Ví dụ 54), và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMF (1,5 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1,75 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn đến khô để thu được (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit (33 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,76 - 0,84 (2H, m), 0,98 - 1,04 (2H, m), 1,29 (6H, s), 1,30 - 1,37 (3H, m), 1,52 (1H, q), 1,7 - 1,84 (3H, m), 1,88 (1H, d), 2,58 - 2,67 (1H, m), 2,94 (2H, s), 3,63 - 3,73 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,14 (1H, br s), 7,65 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H, d), 10,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 456.

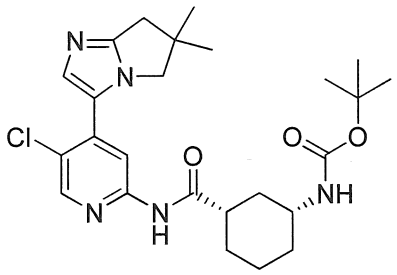
Ví dụ 56: (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit 1-hyđroxyxyclopropancacboxylic (31,6 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol), và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMA (2 ml). Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit (27 mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,75 - 0,82 (2H, m), 0,93 - 1,09 (2H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 - 1,38 (3H, m), 1,52 (1H, q), 1,65 - 1,93 (4H, m), 2,53 - 2,70 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,91 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,65 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,65 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

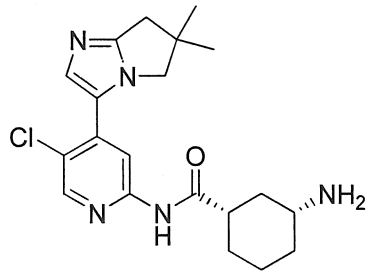
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,40 g, 0,83 mmol; được điều chế theo Ví dụ 10), 6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (0,200 g, 1,25 mmol; được điều chế theo Ví dụ 22), kali axetat (0,163 g, 1,66 mmol) và paladi axetat (0,337 g, 0,33 mmol) được tạo huyền phù trong DMA (10 ml) và bịt kín vào ống vi sóng. Ống này được làm bay hơi và sục bằng nitơ (3x) và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 16 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 100% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,20 g, 49%) dưới dạng gôm màu da cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 1,05 - 1,19 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,40 - 1,46 (12H, m), 1,9 - 2,05 (3H, m), 2,20 - 2,47 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,46 - 3,52 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,44 - 4,52 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,06 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 8,29 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

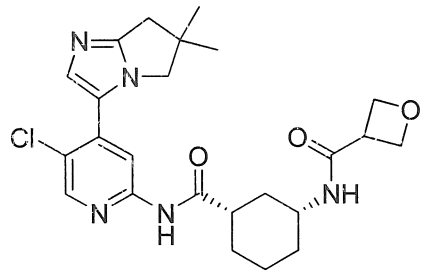
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,25 g, 0,51 mmol)

được hòa tan trong DCM (5 ml). Bổ sung axit trifloaxetic (0,39 ml, 5,1 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,19 g, 96%) dưới dạng gôm màu da cam. Gôm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

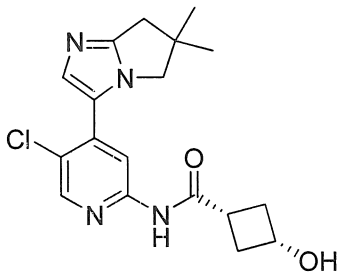
Ví dụ 57: *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit



Bổ sung HATU (118 mg, 0,31 mmol) vào dung dịch axit oxetan-3-cacboxylic (32 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,26 mmol; được điều chế theo Ví dụ 56) và trietylamin (0,11 ml, 0,77 mmol) trong DMA (2 ml). Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm bán tinh khiết. Nguyên liệu này được tinh chế thêm bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong EtOAc. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (13 mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,11 - 1,29 (1H, m), 1,32 (6H, s), 1,36 - 1,6 (3H, m), 1,9 - 2,02 (3H, m), 2,22 - 2,31 (1H, br d), 2,41 - 2,55 (1H, m),

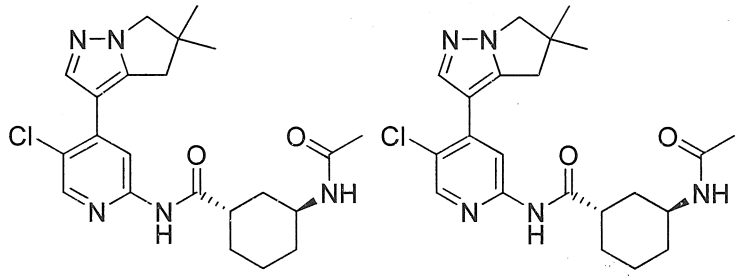
2,78 (2H, s), 3,67 (1H, ddd), 3,82 - 3,96 (3H, m), 4,74 - 4,9 (4H, m), 5,75 (1H, d), 7,64 (1H, s), 8,27 (3H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Ví dụ 58: cis-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit



Cis-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit (0,194 g, 0,42 mmol; được điều chế theo Ví dụ 27), 6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol (0,100 g, 0,62 mmol; được điều chế according ví dụ 22), kali axetat (0,082 g, 0,83 mmol) và paladi axetat (0,168 g, 0,17 mmol) được tạo huyền phù trong DMA (10 ml) và bịt kín vào ống vi sóng. Ống này được làm bay hơi và sục bằng nitơ (3x) và sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 ml) và rửa bằng DCM (3 x 20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được lại bằng HPLC điều chế (cột Waters SunFire, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa axit formic 0,1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được cis-*N*-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit (0,016 g, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,26 (6H, s), 1,98 - 2,09 (2H, m), 2,30 - 2,40 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,74 - 2,83 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,95 - 4,00 (1H, m), 5,15 (1H, s), 7,53 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,41 (1H, s), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 361.

Ví dụ 59 và Ví dụ 60: Chất đồng phân 1 và Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 59, Chất đồng phân 1 Ví dụ 60, Chất đồng phân 2

Ví dụ 59 và 60 là các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết với cấu hình trans tương đối. Cấu hình tuyệt đối của Ví dụ 59 và Ví dụ 60 chưa được biết nhưng đối ngược với nhau.

Bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,049 ml, 0,52 mmol) vào trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,167 g, 0,43 mmol), 4-đimetylaminopyriđin (2,6 mg, 0,02 mmol) và trietylamin (0,19 ml, 1,3 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (10 ml), chiết bằng DCM (2 x 10 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Chiral Technologies IE, silic oxit 20 µm, đường kính 50 mm, chiều dài 250 mm) rửa giải bằng heptan 30% đẳng dòng trong axeton ở tốc độ 120 ml/phút với sự phát hiện ở 210 nm. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 1 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,059 g, 32%) và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 2 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,052 g, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 59, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,34 (6H, s), 1,56 - 2,00 (8H, m), 2,01 (3H, s), 2,48 - 2,56 (1H, m), 2,96 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 - 4,24 (1H, m), 5,42 - 5,49 (1H, m), 7,96 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,26 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Ví dụ 60, Chất đồng phân 2:

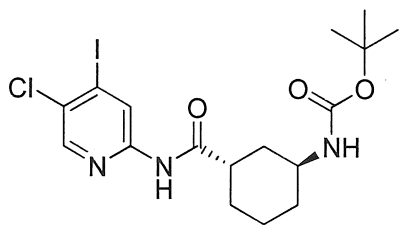
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,34 (6H, s), 1,48 - 1,55 (1H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,46 - 2,58 (1H, m), 2,96 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 - 4,26 (1H, m), 5,45 - 5,54 (1H, br d), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Điều kiện bất đối xứng pha đảo phân tích:

Cột:	Cột Chiral Technologies IA,
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 250 mm,
Pha Động A:	Axetonitril
Pha Động B:	MeOH
Gradien:	Pha Động B 10% Đẳng Dòng
Tốc Độ Dòng Chảy	1 ml/phút trong 30 phút
Thời Gian Lưu:	4,9 phút, Ví dụ 59
	6,3 phút, Ví dụ 60
độ dôi quang học	>98%, Ví dụ 59
	>98%, Ví dụ 60

Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu cho trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

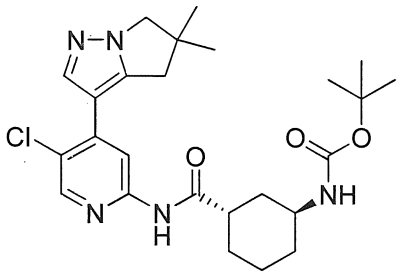
Điều chế *tert*-butyl trans-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



trans triệt quang

Bổ sung 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (1,1 ml, 8,2 mmol) vào axit trans-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (1,34 g, 5,50 mmol) trong DCM (20 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1,5 giờ, và sau đó bổ sung từng giọt 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (1,40 g, 5,50 mmol; được điều chế theo Ví dụ 2) và pyriđin (0,67 ml, 8,2 mmol) trong 2 phút. Khuấy dung dịch thu được trong thời gian 70 giờ. Sau đó làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (300 ml), chiết bằng DCM (3 x 30 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu kem. Chất rắn này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,99 g, 37%) dưới dạng chất rắn màu hồng. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,46 (9H, s), 1,49 - 1,55 (1H, m), 1,61 - 1,72 (4H, m), 1,82 - 1,93 (3H, m), 2,47 -2,52 (1H, m), 3,89 - 3,99 (1H, br s), 4,55 - 4,59 (1H, br s), 7,84 (1H, br s), 8,19 (1H, s), 8,83 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 480.

Điều chế *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat

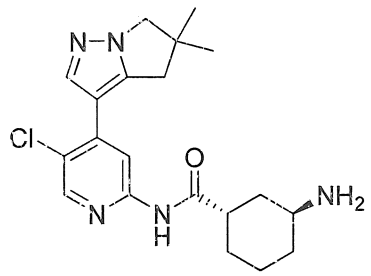


trans triệt quang

Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,049 g, 0,06 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,219 g, 0,75 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,30 g, 0,63 mmol) và kali phosphat, tribazơ,

(0,327 g, 1,88 mmol) trong 1,4-đioxan (8 ml) và nước (1,6 ml). Hỗn hợp được khử khí và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ dưới nitơ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và hấp thụ trong nước (20 ml). Hỗn hợp thu được được chiết tuần tự bằng EtOAc (2 x 20 ml) và DCM (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,26 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu kem. *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

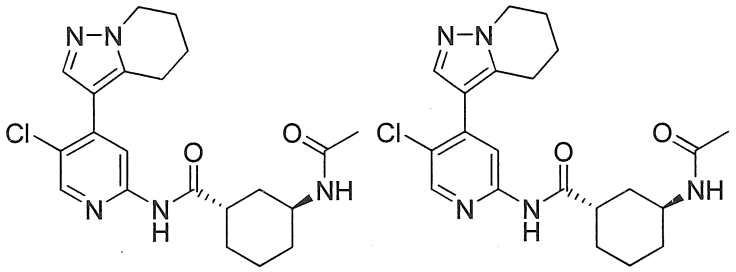
Điều chế trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



trans triệt quang

Tert-butyl (trans-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,263 g, 0,54 mmol) được hòa tan trong DCM (5 ml). Bổ sung axit trifloaxetic (0,41 ml, 5,4 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó tinh chế phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

Ví dụ 61 và Ví dụ 62: Chất đồng phân 1 và Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 61, Chất đồng phân 1 Ví dụ 62, Chất đồng phân 2

Ví dụ 61 và Ví dụ 62 là các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết với cấu hình trans tương đối. Cấu hình tuyệt đối của Ví dụ 61 và Ví dụ 62 chưa được biết nhưng đối ngược với nhau.

Bổ sung từng giọt axetic anhyđrit (0,036 ml, 0,38 mmol) vào trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,119 g, 0,32 mmol), 4-đimetylaminopyriđin (1,9 mg, 0,02 mmol), và trietylamin (0,14 ml, 1,0 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (10 ml), chiết bằng DCM (2 x 10 ml), làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Chiral Technologies IE, silic oxit 20 µm, đường kính 50 mm, chiều dài 250 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp 30/70 của heptan/axeton làm chất rửa giải, tốc độ dòng chảy là 120 ml/phút, và bộ kích hoạt phát hiện ở 210 nm. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 1 là trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,076 g, 57%) và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 2 là trans-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,056 g, 42%).

Ví dụ 61, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 31°C) 1,57 - 1,96 (7H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,16 (2H, m), 2,49 - 2,56 (1H, m), 2,92 (2H, t), 4,16 - 4,23 (3H, m), 5,46 - 5,52 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,05 (1H, br s), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s). 3H ở từ 1,50 đến 1,62 phần triệu bị che khuất bởi tín hiệu nước. *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Ví dụ 62, Chất đồng phân 2:

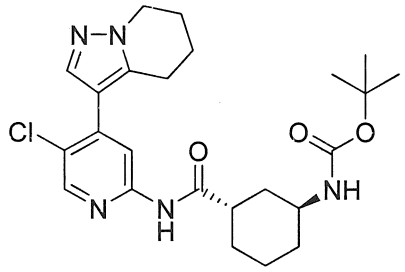
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,45 - 1,96 (10H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,49 - 2,58 (1H, m), 2,92 (2H, t), 4,16 - 4,24 (3H, m), 5,52 - 5,57 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,12 (1H, br s), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Điều kiện bất đối xứng pha đảo phân tích:

Cột:	Cột Chiral Technologies IA,
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 250 mm,
Pha Động A:	Axetonitril
Pha Động B:	MeOH
Građien:	Pha Động B 10% Đẳng Dòng
Tốc độ Dòng chảy	1 ml/phút trong 30 phút
Thời gian Lưu:	5,2 phút, Ví dụ 61
	6,8 phút, Ví dụ 62
độ đôi quang học	>98%, Ví dụ 61
	>98%, Ví dụ 62

Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat

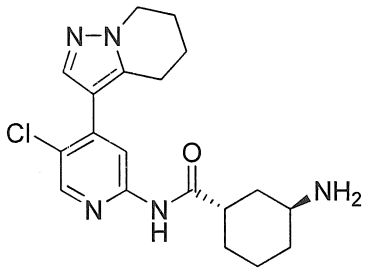


trans triệt quang

Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,049 g, 0,06 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,186 g, 0,75 mmol), *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,30 g, 0,63 mmol; được

điều chế theo Ví dụ 59 và 60, các hợp chất trung gian) và tribazơ kali phosphat (0,327 g, 1,88 mmol) trong 1,4-đioxan (10 ml) và nước (2 ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ dưới nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và hấp thụ trong nước (20 ml). Hỗn hợp thu được được chiết tuần tự bằng EtOAc (2 x 20 ml) và DCM (20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 70% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl (trans-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,163 g, 55%) dưới dạng chất rắn màu kem. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,46 (9H, s), 1,48 - 1,54 (1H, m), 1,61 - 1,74 (4H, m), 1,82 - 1,97 (5H, m), 2,05 - 2,13 (2H, m), 2,46 - 2,57 (1H, m), 2,92 (2H, t), 3,98 (1H, br s), 4,21 (2H, t), 4,60 (1H, br s), 7,87 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

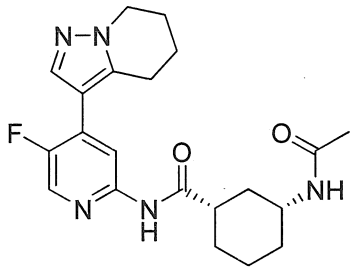
Điều chế trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



trans triệt quang

Tert-butyl (trans-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,16 g, 0,34 mmol) được hòa tan trong DCM (5 ml). Bổ sung axit trifloaxetic (0,26 ml, 3,4 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được trans-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dưới dạng gôm màu vàng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 374.

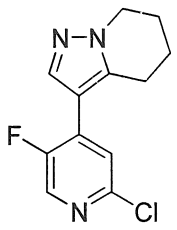
Ví dụ 63: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetic anhyđrit (0,032 ml, 0,34 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,10 g, 0,28 mmol), trietylamin (0,12 ml, 0,84 mmol) và *N*,*N*-đimetylpyriđin-4-amin (2 mg, 0,01 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong không khí. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (20 ml) và chiết bằng DCM (2 x 20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,047 g, 42%) dưới dạng gôm. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 - 1,15 (1H, m), 1,23 - 1,37 (3H, m), 1,74 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,00 - 2,08 (2H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,91 (2H, t), 3,58 - 3,61 (1H, m), 4,15 (2H, t), 7,73 - 7,78 (2H, m), 8,26 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,48 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 400.

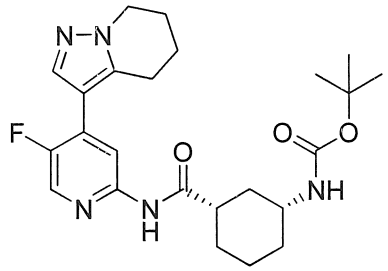
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,092 g, 0,12 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,347 g, 1,40 mmol), 2-clo-5-flo-4-iođopyriđin (0,300 g, 1,17 mmol) và kali phosphat, tribazơ (0,609 g, 3,50 mmol) trong 1,4-đioxan (10 ml) và nước (2 ml). Hỗn hợp được khử khí và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ dưới nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hấp thụ trong nước (20 ml). Hỗn hợp thu được được chiết tuần tự bằng DCM (3 x 20 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 60% trong heptan. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (200 mg, 68%) dưới dạng gôm màu vàng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 252.

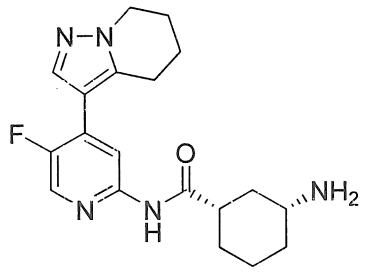
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,092 g, 0,080 mmol) vào hỗn hợp của 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,20 g, 0,79 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat (0,231 g, 0,95 mmol; được điều chế theo Ví dụ 25), 9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphino)xanthen (0,092 g, 0,16 mmol), và xesi cacbonat (0,777 g, 2,38 mmol) trong 1,4-đioxan (6 ml). Hỗn hợp được khử khí (vacuum), được làm đầy trở lại bằng nitơ, và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ trong bình phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa

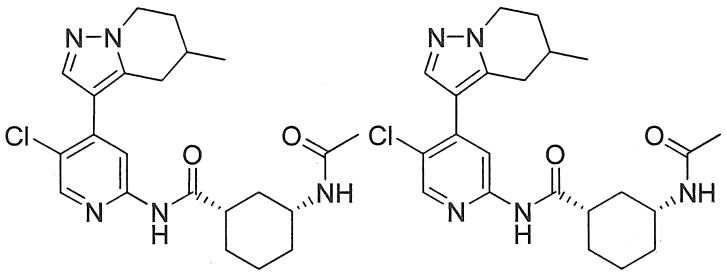
nước (20 ml) và DCM (40 ml) và được tách riêng bằng cách sử dụng hộp chứa tách pha. Các chất hữu cơ được hấp thụ lên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 60% trong heptan. Cô các phân đoạn chứa sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (136 mg). Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 458.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit trifloaxetic (0,17 ml, 2,2 mmol) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,10 g, 0,22 mmol) trong DCM (5 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1 M trong MeOH, và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dưới dạng gôm màu vàng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 358.

Ví dụ 64 và Ví dụ 65: Điều chế chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 64, chất đồng phân 1 Ví dụ 65, chất đồng phân 2

Các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình của metyl chưa được biết đến đối với Ví dụ 64 và Ví dụ 65, nhưng trái ngược trong Ví dụ 64 so với Ví dụ 65

Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,056 g, 0,07 mmol) vào hỗn hợp của 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,56 g, 0,85 mmol), (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,30 g, 0,71 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12) và Cs_2CO_3 (0,695 g, 2,13 mmol) trong đioxan (10 ml) và nước (2,0 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và pha loãng phần cặn thu được bằng DCM (100 ml) trước khi rửa tuần tự bằng nước (100 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 150 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_4HCO_3 0,1 %) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,120 g, 39%; hỗn hợp của Ví dụ 64 và Ví dụ 65, tỉ lệ chưa được biết) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Nguyên liệu này được phân giải bằng HPLC điều chế (cột Chiralpak® IA-3, silic oxit 5 µm, 20 mm đường kính, chiều dài 250 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp đẳng dòng của isopropanol 30% trong hexan (chứa đietylamin 0,1%) làm chất rửa giải trong 23 phút ở tốc độ dòng chảy bằng 20 ml/phút. Cô các phân đoạn sản

phẩm dưới áp suất giảm để thu được chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 1 (14,3 phút) của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,045 g, 38%, Ví dụ 64) dưới dạng chất rắn màu trắng và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 2 (18,8 phút) của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,045 g, 38%, Ví dụ 65) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 64, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 21°C) 1,00 - 1,14 (4H, m), 1,19 - 1,36 (3H, m), 1,69 - 1,84 (7H, m), 1,85 - 2,10 (3H, m), 2,37 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,79 - 2,90 (1H, m), 3,49 - 3,63 (1H, m), 4,01 - 4,13 (1H, m), 4,19 - 4,30 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Ví dụ 65, Chất đồng phân 2:

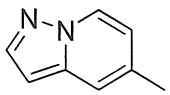
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 21°C) 1,01 - 1,14 (4H, m), 1,21 - 1,35 (3H, m), 1,70 - 1,83 (7H, m), 1,83 - 2,09 (3H, m), 2,37 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,79 - 2,89 (1H, m), 3,49 - 3,62 (1H, m), 4,01 - 4,14 (1H, m), 4,19 - 4,30 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Điều kiện bất đối xứng pha đảo phân tích:

Cột:	Cột Chiralpak® IA-3,
Kích thước Cột:	3 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 50 mm,
Pha Động A:	Hexan chứa đietylamin 0,1%
Pha Động B:	Isopropanol
Građien:	Pha Động B 30% Đẳng Dòng
Tốc độ Dòng chảy	1 ml/phút trong 7 phút
Thời Gian Lưu:	2,93 phút, Ví dụ 64
	3,67 phút, Ví dụ 65
độ dôi quang học	100%, Chất đồng phân 1
	98,7%, Chất đồng phân 2

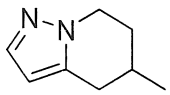
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin được mô tả dưới đây:

Điều chế 5-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin



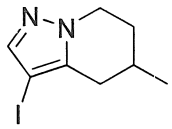
Bổ sung paladi(II) axetat (0,114 g, 0,51 mmol) vào 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,00 g, 5,08 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,765 g, 6,09 mmol), kali cacbonat (2,10 g, 15,2 mmol), 1,4-đioxan (10 ml), và nước (1 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Lặp lại phản ứng này trong bình thót cổ riêng rẽ, và sau đó cả hai phản ứng được kết hợp, được pha loãng bằng EtOAc (100 ml), và rửa tuần tự bằng nước (75 ml) và bão hòa trong nước natri clorua (75 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 20% trong ete dầu mỏ. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được 5-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,1 g, 82%) dưới dạng dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 20°C) 2,33 (3H, s), 6,45 (1H, d), 6,71 (1H, dd), 7,44 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,55 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 133.

Điều chế 5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



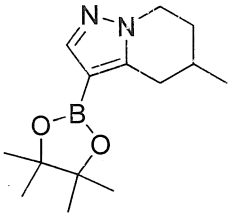
5-Metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin (500 mg, 3,78 mmol), paladi trên cacbon (10 % theo khối lượng; 250 mg) và axit axetic (0,217 ml, 3,78 mmol) trong MeOH (20 ml) được khuấy dưới khí quyển hyđro ở 20 atm và 80°C trong thời gian 50 giờ. Sau đó lặp lại phản ứng này trong bình thót cổ riêng rẽ. Khi nguội cả hai phản ứng lọc qua Celite®, và các dịch lọc đã được kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được 5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin thô (1,05 g, 98%) dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 20°C) 1,06 (3H, d), 1,57 - 1,72(1H, m), 1,84 - 2,04 (2H, m), 2,24 - 2,36 (1H, mf), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,90 - 4,07 (1H, m), 4,11 - 4,19 (1H, m), 5,95 (1H, s), 7,33 (1H, s).

Điều chế 3-iođo-5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung NIS (1,98 g, 8,81 mmol) vào 5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,05 g, 7,34 mmol) trong axetonitril (2 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Sau đó pha loãng phần cặn thu được bằng EtOAc (100 ml) và rửa tuần tự bằng nước (75 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (2 x 75 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 30% trong ete dầu mỏ. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được 3-iođo-5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,0 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 20°C) 1,08 (3H, d), 1,58 - 1,72 (1H, m), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,07 - 2,22 (1H, m), 2,64 - 2,71 (1H, m), 3,93 - 4,06 (1H, m), 4,10 - 4,22 (1H, m), 7,47 (1H, s).

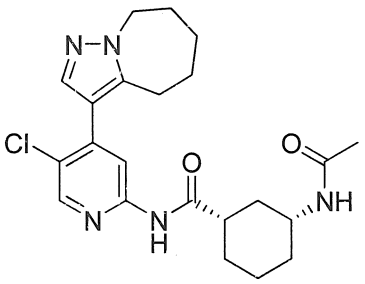
Điều chế 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung từng giọt n-BuLi trong hexan (2,5 M; 0,916 ml, 2,29 mmol) vào 3-iođo-5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,50 g, 1,91 mmol), 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,532 g, 2,86 mmol), và TMEDA (0,40 ml, 2,7 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới nitơ.. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (5 ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước (50 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,60 g, 79%) bị tạp nhiễm bằng ~23 mol% 5-metyl-4,5,6,7-

tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin dựa trên phân tích NMR dưới dạng gôm màu vàng. *m/z*: ES+ [M+CH_3CN+H]+ 304.

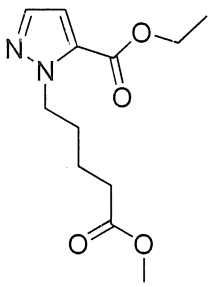
Ví dụ 66: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axetic anhyđrit (0,13 ml, 1,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (450 mg, 1,16 mmol), trietylamin (0,34 ml, 2,4 mmol) và DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung silic oxit, và cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng metanol 0,5% trong etyl axetat, để tạo ra (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (260 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 - 1,12 (1H, m), 1,17 - 1,37 (3H, m), 1,57 - 1,66 (2H, m), 1,69 - 1,95 (11H, m), 2,56 - 2,65 (1H, m), 2,70 - 2,77 (2H, m), 3,50 - 3,61 (1H, m), 4,21 - 4,45 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,73 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,40 (1H, s), 10,58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

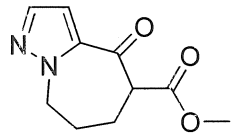
Quy trình điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế etyl 1-(5-metoxy-5-oxopentyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat



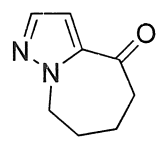
Khuấy etyl 1H-pyrazol-5-cacboxylat (9,9 g, 71 mmol) và kali cacbonat (12 g, 85 mmol) trong DMF (70 ml), và bổ sung metyl 5-bromopentanoat (14 g, 71 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong thời gian 24 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng ete (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được kết hợp và rửa bằng nước (2x), làm khô trên magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 20% trong pentan để tạo ra etyl 1-(5-metoxy-5-oxopentyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat (9 g, 50,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,38 (3H, t), 1,54 - 1,75 (2H, m), 1,8 - 1,95 (2H, m), 2,34 (2H, t), 3,65 (3H, s), 4,34 (2H, q), 4,58 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,46 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255. Cũng được phân lập là etyl 1-(5-metoxy-5-oxopentyl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat (7,70 g, 43%).

Điều chế metyl 4-oxo-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-5-cacboxylat



Bổ sung kali tert-butoxit (6,29 g, 56,0 mmol) vào etyl 1-(5-metoxy-5-oxopentyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylat (9,5 g, 37 mmol) trong toluen (200 ml). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút sau đó làm ấm lên 110°C, dẫn đến tạo ra chất kết tủa đặc. Gia nhiệt hỗn hợp trong thời gian 30 phút và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Trung hòa hỗn hợp đến độ pH 7 bằng HCl trong nước loãng (2N) và chiết bằng etyl axetat (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 4-oxo-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-5-cacboxylat (8,00 g, 103 %) bị tạp nhiễm bằng chất tương tự etyl este. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 209 (Me este) & 223 (Et este).

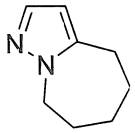
Điều chế 5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-4-on



Bổ sung lithi clorua (2,60 g, 61,2 mmol) vào dung dịch metyl 4-oxo-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-5-cacboxylat (8,50 g, 40,8 mmol, bị tạp

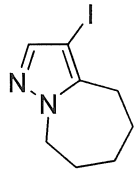
nhiễm bằng chất tương tự etyl este) trong DMSO (50 ml). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 24 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước, và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 30% trong heptan để tạo ra 5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-4-on (3,50 g, 57%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,91 - 2,08 (2H, m), 2,08 - 2,28 (2H, m), 2,76 - 2,93 (2H, m), 4,49 - 4,64 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,44 (1H, d).

Điều chế 5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin



Bổ sung hyđrazin hyđrat (5,65 ml, 117 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-4-on (3,5 g, 23 mmol) hòa tan trong đietylen glycol (66 ml). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó phản ứng được lấy ra khỏi nhiệt, và kali hyđroxit (4,58 g, 81,6 mmol) được bổ sung cẩn thận vào hỗn hợp. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 2 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng nước, axit hóa đến độ pH 5 bằng axit clohyđric trong nước loãng (2N), và chiết bằng Et_2O (5 x 50 ml). Rửa các lớp ete kết hợp bằng nước (2 x 20 ml), làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (2,10 g, 66%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,61 - 1,67 (2H, m), 1,71 - 1,79 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,62 - 2,83 (2H, m), 4,17 - 4,3 (2H, m), 5,98 (1H, d), 7,26 (1H, d).

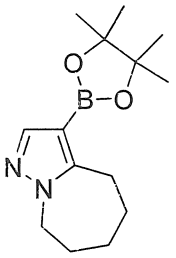
Điều chế 3-iođo-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin



Bổ sung NIS (3,47 g, 15,4 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (2,10 g, 15,4 mmol) hòa tan trong axetonitril (30 ml) ở

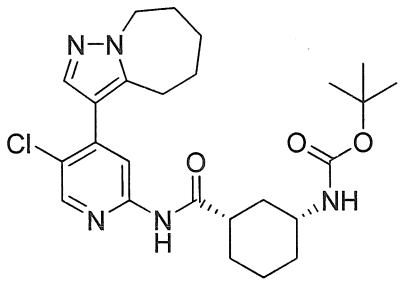
nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ete (50 ml), và rửa tuần tự bằng nước (2 x 20 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (20 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-iođo-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (3,3 g, 82%) dưới dạng dầu màu da cam mà hóa rắn khi để yên. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,6 - 1,72 (2H, m), 1,73 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,74 - 2,83 (2H, m), 4,25 - 4,35 (2H, m), 7,32 (1H, s).

Điều chế 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin



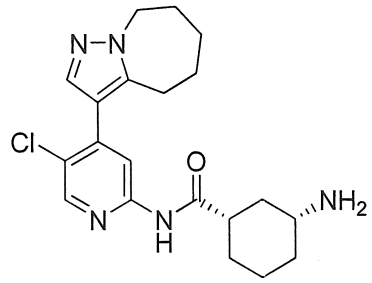
Bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 12,6 ml, 16,4 mmol) trong 5 phút vào 3-iođo-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (3,30 g, 12,6 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (3,85 ml, 18, 9 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C, và sau đó để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ete (20 ml) và rửa tuần tự bằng amoni clorua bão hòa trong nước (20 ml), nước (20 ml), và natri clorua bão hòa trong nước (10 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hấp thụ trong heptan, dẫn đến sự tạo thành của hỗn hợp màu trắng. Lọc hỗn hợp này để thu được 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (2,00 g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,29 (12H, s), 1,63 - 1,72 (2H, m), 1,72 - 1,8 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,88 - 3,09 (2H, m), 4,20 - 4,33 (2H, m), 7,56 (1H, s).

Điều chế tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,16 g, 0,21 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (0,656 g, 2,50 mmol), *tert*-butyl (1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-ylcarbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,00 g, 2,08 mmol; được điều chế theo Ví dụ 10) và kali phosphat, tribazơ, (1,09 g, 6,25 mmol) trong 1,4-đioxan (20 ml) và nước (2 ml). Hỗn hợp được khử khí lại và được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 24 giờ dưới nitơ. Để cho hỗn hợp phản ứng nguội đi, và bổ sung silic oxit. Cô hỗn hợp mới này dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 50% trong heptan để tạo ra *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,70 g, 69%) dưới dạng chất rắn. Nguyên liệu này được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

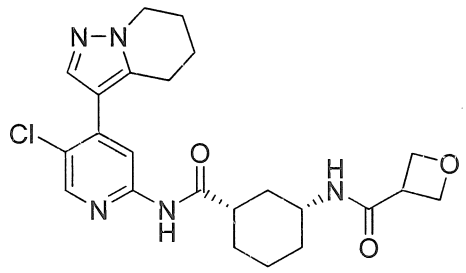
Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung TFA (2 ml) vào dung dịch có khuấy của of *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (700 mg, 1,43 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, chất dễ bay hơi bị

loại bỏ trong chân không, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX, rửa giải bằng amoniac 7N trong metanol. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (550 mg, 99%) dưới dạng chất rắn. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

Ví dụ 67: *N*-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit

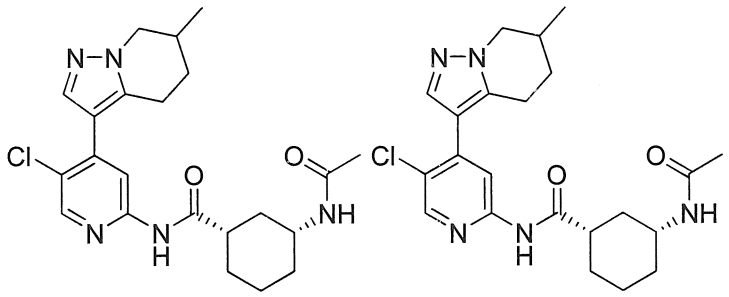


Bổ sung HATU (166 mg, 0,44 mmol) và DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) tuần tự vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol; được điều chế theo Ví dụ 31b) và axit oxetan-3-cacboxylic (45 mg, 0,44 mmol) trong DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ trước khi được pha loãng bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Gôm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep Phenyl OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 150 mm) bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa amoni hyđroxit 0,2 %, độ pH 10) và MeCN làm chất rửa giải để thu được N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)-oxetan-3-carboxamit (20 mg).

Phản ứng thứ hai được thiết lập như sau: Bổ sung HATU (140 mg, 0,37 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (150 mg, 0,34 mmol), axit oxetan-3-cacboxylic (45 mg, 0,44 mmol), DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol) và DMF (1,2 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian

3 giờ. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng građien EtOAc từ 80 đến 100% trong hexan, để thu được N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (50 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phần cặn này được kết hợp với sản phẩm từ phản ứng thứ nhất và tinh chế lại bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep Phenyl OBD, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 150 mm) để thu được N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (54 mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,10 - 1,26 (1H, m), 1,37 - 1,68 (3H, m), 2,17 - 1,84 (7H, m), 2,37 - 2,22 (1H, m), 2,57 - 2,43 (1H, m), 2,95 (2H, t), 3,67 (1H, tt), 3,85 - 4,00 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,89 - 4,78 (4H, m), 5,52 (1H, br d), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,60 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 458.

Ví dụ 68 và Ví dụ 69: Chất đồng phân 1 và Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 68, Chất đồng phân 1 Ví dụ 69, Chất đồng phân 2

Các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình của metyl chưa được biết đến đối với Ví dụ 68 và Ví dụ 69, nhưng trái ngược trong Ví dụ 68 so với Ví dụ 69.

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (163 g, 0,379 mmol; hỗn hợp của Ví dụ 68 và Ví dụ 69, tỉ lệ chưa được biết) được tách riêng bằng cách sử dụng

các điều kiện SFC (Cột: Chiralpak AS, 5 µm, đường kính 21,2 mm, chiều dài 250 mm, tốc độ dòng chảy 20 ml/phút trong 7 phút), rửa giải bằng metanol 25% trong CO_2, để thu được Chất đồng phân 1 (3,10 phút) của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (65 mg, 28%, Ví dụ 68) và Chất đồng phân 2 (4,09 phút) của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (68, 29%, Ví dụ 69) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 68, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,05 - 1,25 (4H, m), 1,65 - 1,33 (4H, m), 1,85 - 2,09 (7H, m), 2,15 - 2,32 (2H, m), 2,38 - 2,53 (1H, m), 2,86 - 3,03 (2H, m), 3,70 (1H, dd), 3,82 - 3,97 (1H, m), 4,33 (1H, dd), 5,47 (1H, br d), 7,89 (1H, s), 8,12 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Ví dụ 69, Chất đồng phân 2:

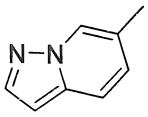
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,09 - 1,24 (4H, d), 1,34 - 1,58 (4H, m), 1,86 - 2,08 (7H, m), 2,15 - 2,32 (1H, m), 2,41 - 2,51 (1H, m), 2,86 - 3,03 (1H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,95 (1H, m), 4,33 (1H, dd), 5,52 (1H, br d), 7,88 (1H, s), 8,15 - 8,21 (2H, m), 8,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Chiralpak AS
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 50 mm,
Pha Động A:	CO_2 (100%)
Pha Động B:	Metanol
Građien:	Pha Động B 25% Đẳng Dòng
Tốc độ Dòng chảy	1 ml/phút trong 2 phút
Thời gian Lưu:	1,05 phút, Ví dụ 68, Chất đồng phân 1
	1,44 phút, Ví dụ 69, Chất đồng phân 2
độ dôi quang học	>98%, Ví dụ 68, Chất đồng phân 1
	>98%, Ví dụ 69, Chất đồng phân 2

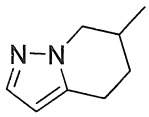
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 6-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung đioxan (32 ml) và nước (6,0 ml) vào kali cacbonat (1,82 g, 13,2 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (1,9 ml, 13 mmol) và 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,3 g, 6,60 mmol). Huyền phù phản ứng được khử khí bằng nitơ. Bổ sung Tiền chất xúc tác RuPhos Thế hệ Thứ 3 (0,27 g, 0,33 mmol), và ngâm phản ứng trong bể dầu mà đã được gia nhiệt sơ bộ đến nhiệt độ 100°C. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 4 giờ và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp thu được, và rửa dịch lọc bằng natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 5 đến 40% trong hexan để tạo ra 6-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,680 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 2,29 (3H, s), 6,53 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,49 - 8,52 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 133.

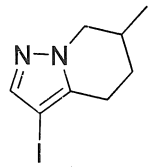
Điều chế 6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung metanol (45 ml) và axit axetic (0,5 ml) vào bình thót cổ đã được nạp 6-metylpyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,71 g, 5,4 mmol) và platin(IV) oxit (0,12 g, 0,54 mmol). Bình thót cổ được sục bằng nitơ, được hút chân không, và sau đó đưa vào khí quyển hyđro (bong bóng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 18 giờ và sau đó lọc qua tầng Celite®. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và sau đó pha loãng bằng đietyl ete. Rửa hỗn hợp bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-

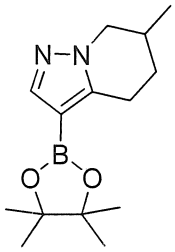
a]pyriđin thô (0,71 g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,1 (3H, d), 1,50 (1H, dtd), 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,08 - 2,27 (1H, m), 2,64 - 2,80 (1H, m), 2,87 - 2,96 (1H, m), 3,64 (1H, dd), 4,27 (1H, ddd), 5,99 (1H, s), 7,39 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 137.

Điều chế 3-iođo-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung NIS (1,16 g, 5,14 mmol) vào dung dịch 6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,70 g, 5,14 mmol) trong axetonitril (12 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Rửa hỗn hợp thu được bằng nước, và chiết lớp nước bằng EtOAc (4 x 100 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước và cô dưới áp suất giảm. Gôm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 5 đến 50% trong hexan, để tạo ra 3-iođo-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,10 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 27°C) 1,15 (3H, d), 1,42 - 1,61 (1H, m), 1,90 - 2,07 (1H, m), 2,08 - 2,22 (1H, m), 2,52 - 2,60 (1H, m), 2,75 - 2,86 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 7,49 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

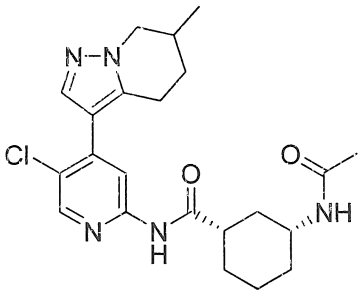
Điều chế 6-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung tetrahyđrofuran (3 ml) vào bình thót cổ đã được nạp 3-iođo-6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,40 g, 1,53 mmol). Ngâm phản ứng trong bể nước đá, và bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 1,5 ml, 2,0 mmol). Duy trì phản ứng giữa 0 và 3°C trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

đioxaborolan (0,426 g, 2,29 mmol) thông qua bơm tiêm, và bể đá được loại bỏ. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ và sau đó pha loãng bằng amoni clorua bão hòa trong nước. Hỗn hợp được chiết trong EtOAc (3x), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 6-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,186 g). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

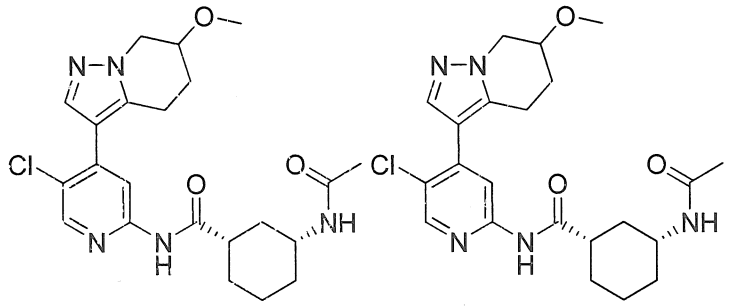


Hỗn hợp của Ví dụ 68 và Ví dụ 69, tỉ lệ chưa được biết

Bổ sung 1,4-đioxan (5 ml) và nước (0,63 ml) vào bình thót cổ đã được nạp (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,23 g, 0,55 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12) và 6-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,19 g, 0,71 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và sục bằng nitơ. Sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,444 g, 1,36 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,040 g, 0,05 mmol). Phản ứng được thiết lập trong bể dầu được gia nhiệt từ trước đến nhiệt độ 95°C, và duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 2 giờ. Sau đó để phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Celite® bằng cách sử dụng dịch rửa etyl axetat. Rửa dịch lọc bằng natri clorua bão hòa trong nước, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu xám thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải từ 1 đến metanol 10% trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,16 g, 69%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,99-1,15 (4H, m), 1,20 - 1,33

(3H, m), 1,37 - 1,48 (1H, m), 1,68 - 1,77 (6H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,10 - 2,20 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,79 - 2,87 (2H, m), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 4,26 (1H, dd) , 7,73 (1H, br d), 7,76 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Ví dụ 70 và Ví dụ 71: Điều chế chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 70, Chất đồng phân 1 Ví dụ 71, Chất đồng phân 2

Các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình của metoxy chưa được biết đến đối với Ví dụ 70 và Ví dụ 71 nhưng trái ngược trong Ví dụ 70 so với Ví dụ 71.

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,22 mmol) được phân giải bằng các điều kiện HPLC điều chế (cột Chiralpak IA, 5 µm, 20 mm đường kính, chiều dài 250 mm, nhiệt độ cột 25°C, tốc độ dòng chảy 15 ml/phút), rửa giải bằng etanol 50% đẳng dòng trong hexan trong 22 phút để thu được chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (10,8 phút) 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,030 g, 30 %) và chất đồng phân rửa giải chậm hơn (17,9 phút) 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,030 g, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 70, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,34 (3H, m), 1,72 - 1,80 (6H, m), 1,84 - 1,97 (2H, m), 2,07 - 2,19 (1H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,70 - 2,92 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,48 - 3,63 (1H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,23

(2H, d), 7,76 - 7,83 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ví dụ 71, Chất đồng phân 2:

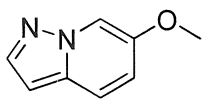
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,72 - 1,80 (6H, m), 1,85 - 1,97 (2H, m), 2,06 - 2,19 (1H, m), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,71 - 2,92 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,23 (2H, d), 7,76 - 7,83 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Cột Chiralpak IA,
Kích thước Cột:	3 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 50 mm,
Nhiệt độ Cột:	25°C
Pha Động A:	Hexan chứa đietylamin 0,1%
Pha Động B:	Etanol
Građien:	Pha Động B 50% Đẳng Dòng
Tốc độ Dòng chảy	1,5 ml/phút trong 10 phút
Thời gian Lưu:	1,31 phút, Ví dụ 70, Chất đồng phân 1
	2,04 phút, Ví dụ 71, Chất đồng phân 2
độ dôi quang học	100%, Ví dụ 70, Chất đồng phân 1
	100%, Ví dụ 71, Chất đồng phân 2

Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

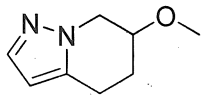
Điều chế 6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung xesi cacbonat (3,31 g, 10,2 mmol) vào 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyriđin (1,00 g, 5,08 mmol), MeOH (0,41 ml, 10 mmol), paladi axetat (0,057 g, 0,25 mmol) và 2-(đi-1-adamantylphosphino)-3,6-đimetoxy-2',4'6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (AdBrettPhos; 0,14 g, 0,25 mmol) trong toluen (10 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Lặp lại phản ứng nêu trên trong

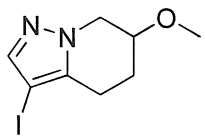
phản ứng riêng rẽ. Ngay khi cả hai phản ứng được nguội đi, chúng được kết hợp, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 20% trong ete dầu mỏ. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được 6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,83 g, 55%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 3,82 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 7,01 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,87 (1 H, s), 8,38 (1 H, s).

Điều chế 6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



6-Metoxypyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,36 g, 2,4 mmol) và paladi trên cacbon (10 % theo khối lượng; 0,078 g, 0,73 mmol) trong MeOH (50 ml) được khuấy dưới khí quyển hyđro ở 20 atm và 80°C trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp qua miếng Celite®, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn thu được bằng EtOAc (25 ml) và rửa tuần tự bằng natri hyđrogencacbonat bão hòa trong nước (25 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (25 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,30 g, 81%) dưới dạng chất rắn sáp màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) 1,85 - 1,94 (1H, m), 1,98 - 2,09 (1H, m), 2,71 - 2,78 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,89 (1H, m), 4,02 - 4,18 (2H, m), 5,97 (1H, d), 7,34 (1H, d).

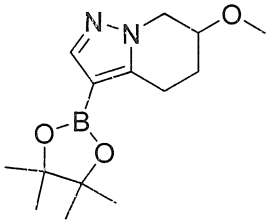
Điều chế 3-iođo-5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



Bổ sung NIS (0,559 g, 2,48 mmol) vào 5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,27 g, 1,77 mmol) trong axetonitril (10 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, và pha loãng phần cặn thu được bằng EtOAc (25 ml). Rửa hỗn hợp mới này tuần tự bằng nước (25 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (25 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải EtOAc từ 0 đến 30% trong ete

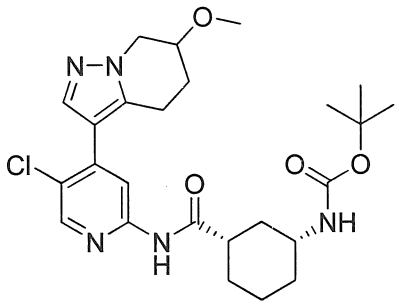
dầu mỏ. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được 3-iođo-5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,40 g, 81%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 21°C) 1,78 - 1,99 (1H, m), 2,02 - 2,23 (1H, m), 2,53 - 2,60 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,82 - 3,96 (1H, m), 4,07 - 4,26 (2H, m), 7,48 (1H, s).

Điều chế 6-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin



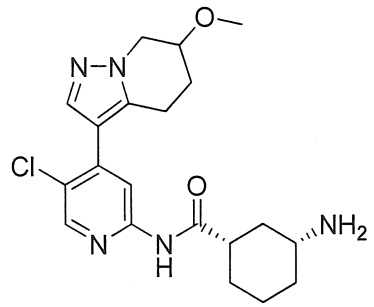
Bổ sung n-BuLi (0,805 ml, 2,01 mmol) vào 3-iođo-6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,4 g, 1,44 mmol), 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,401 g, 2,16 mmol), và TMEDA (0,30 ml, 2,0 mmol) trong THF (20 ml) được làm lạnh xuống -78°C dưới nitơ. Hỗn hợp thu được được duy trì ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước (200 ml), chiết bằng EtOAc (3 x 150 ml), làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 6-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,400 g, 100 %) dưới dạng gôm không màu, bị tạp nhiễm bằng 14 % theo khối lượng nguyên liệu bắt đầu des-iođo (phân tích NMR). Nguyên liệu này được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,049 g, 0,06 mmol) vào 6-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (0,387 g, 1,25 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,3 g, 0,63 mmol; được điều chế theo Ví dụ 10) và xesi cacbonat (0,611 g, 1,88 mmol) trong đioxan (10 ml) và nước (1 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng EtOAc (200 ml). Rửa hỗn hợp thu được tuần tự bằng nước (200 ml) và natri clorua bão hòa trong nước (200 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 60% trong ete dầu mỏ. Cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,14 g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 504.

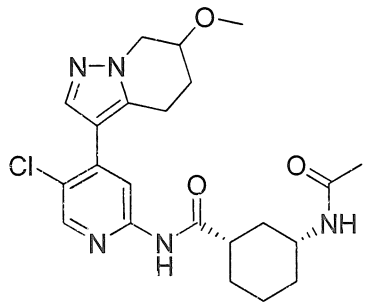
<u>Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit</u>



Bổ sung TFA (4 ml, 51,92 mmol) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (0,14 g, 0,28 mmol) trong DCM (10 ml).

Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô phản ứng dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-N-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit thô dưới dạng muối axit đi-trifloaxetic (0,15 g, 98%) và gôm màu vàng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 404.

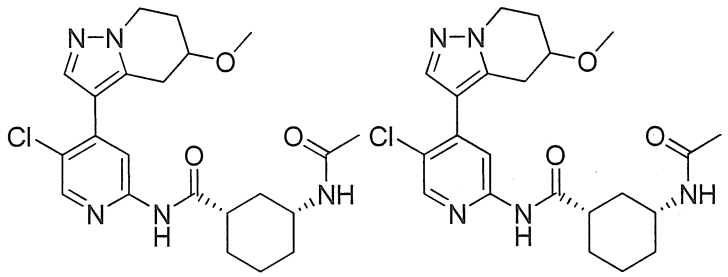
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Hỗn hợp của Ví dụ 70 và Ví dụ 71, tỉ lệ chưa được biết.

Bổ sung axetic anhyđrit (0,023 ml, 0,25 mmol) vào (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (muối axit đi-trifloaxetic; 0,15 g, 0,25 mmol) và TEA (0,17 ml, 1,2 mmol) trong DCM (5 ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó cô phản ứng dưới áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (cột XBridge Prep C18 OBD, đường kính 21,2 mm, chiều dài 250 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_4HCO_3 0,1 %) và MeCN làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,100 g, 91%; hỗn hợp của Ví dụ 70 và Ví dụ 71) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ví dụ 72 và Ví dụ 73: Điều chế chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 72, Chất đồng phân 1 Ví dụ 73, Chất đồng phân 2

Các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình của metoxy chưa được biết đến đối với Ví dụ 72 và Ví dụ 73 nhưng trái ngược trong Ví dụ 72 so với Ví dụ 73.

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (120 mg, 0,270 mmol; được điều chế theo quy trình của Ví dụ 70 và 71 thay thế 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyriđin cho 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyriđin) được phân giải bằng các điều kiện HPLC điều chế (cột Chiralpak ID, 5 µm, 20 mm đường kính, chiều dài 250 mm, nhiệt độ cột 25°C, tốc độ dòng chảy 15 ml/phút), rửa giải bằng etanol 50% đẳng dòng trong hexan trên 31 phút để thu được chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (16,0 phút) 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,040 g, 33,3 %) và chất đồng phân rửa giải chậm hơn (24,8 phút) 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (0,040 g, 33,3 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 72, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) δ 1,03 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,65 - 1,84 (6H, m), 1,84 - 1,94 (1H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 2,94 (1H, m), 2,97 - 3,08 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,50 - 3,63 (1H, m), 3,82 - 3,91 (1H, m), 4,06 - 4,24 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ví dụ 73, Chất đồng phân 2:

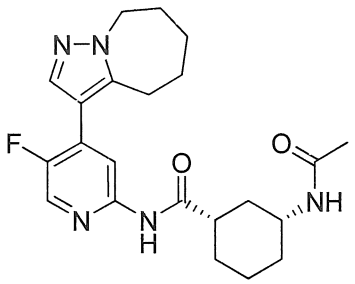
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) δ 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,84 - 1,92 (1H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 2,93 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,48 - 3,62 (1H, m), 3,82 - 3,91

(1H, m), 4,06 - 4,24 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Cột Chiralpak ID-3,
Kích thước Cột:	3 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 50 mm,
Nhiệt độ Cột:	25°C
Pha Động A:	Hexan chứa đietylamin 0,1%
Pha Động B:	Etanol
Građien:	Pha Động B 50% Đẳng Dòng
Tốc độ Dòng chảy:	1,5 ml/phút trong 10 phút
Thời gian Lưu:	1,57 phút, Ví dụ 72, Chất đồng phân
	12,54 phút, Ví dụ 73, Chất đồng phân 2
Độ dôi quang học	99,9%, Ví dụ 72, Chất đồng phân 1
	>99%, Ví dụ 73, Chất đồng phân 2

Ví dụ 74: Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

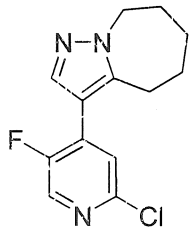


Bổ sung axetic anhyđrit (0,11 ml, 1,1 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (350 mg, 0,94 mmol), trietylamin (0,28 ml, 2,0 mmol) và DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung silic oxit, và hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn đã được hấp thụ thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng metanol 0,5% trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (200 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 – 1,07 (1H, m), 1,30 (3H, m), 1,57 - 1,96

(13H, m), 2,56 - 2,62 (1H, m), 2,68 – 2,93(2H, m), 3,47 - 3,66 (1H, m), 4,19 - 4,4 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,32 (1H, d), 10,48 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

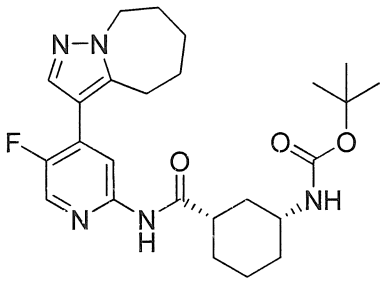
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin



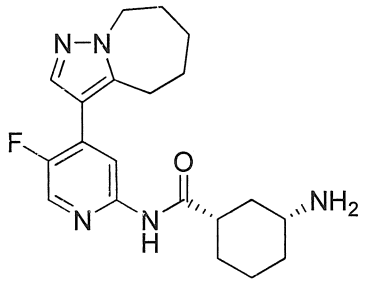
2-Clo-5-flo-4-iođopyriđin (1,064 g, 4,13 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (1,30 g, 4,96 mmol; được điều chế theo Ví dụ 66), Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (0,325 g, 0,41 mmol) và kali phosphat, đibazơ, (2,16 g, 12,4 mmol) được hòa tan trong đioxan đã khử khí (20 ml) và nước (1 ml) ở nhiệt độ 21°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 24 giờ và sau đó để nguội. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (30 ml), rửa bằng nước (10 ml), và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải EtOAc từ 0 đến 50% trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được làm bay hơi đến khô để thu được 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (0,650 g, 59%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,62 - 1,94 (6H, m), 2,77 - 2,88 (2H, m), 4,29 - 4,4 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,50 (1H, d), 8,25 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,30 g, 0,26 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin (0,700 g, 2,63 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat (0,638 g, 2,63 mmol; được điều chế theo Ví dụ 25), 9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphino)xanthen (0,305 g, 0,53 mmol) và xesi cacbonat (2,58 g, 7,90 mmol) trong 1,4-đioxan (10 ml). Hỗn hợp thu được được sục trong thời gian 5 phút dưới nitơ, và huyền phù thu được được đưa vào các điều kiện vi sóng (120°C, 17 giờ). Để nguội hỗn hợp phản ứng và phân chia giữa nước (20 ml) và etyl axetat (100 ml) trước khi lọc. Các lớp được tách riêng, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, hấp thụ lên silic oxit, và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng EtOAc 50% trong heptan. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat thô (0,90 g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

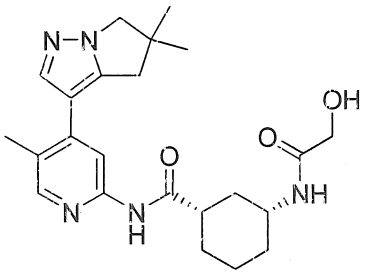
<u>Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit</u>



Bổ sung TFA (1 ml) vào dung dịch *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (600 mg, 1,27 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, và sau đó cô phản

ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký trao đổi ion, bằng cách sử dụng cột SCX và rửa giải bằng amoniac 7N trong metanol. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (350 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

Ví dụ 75: Điều chế (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)xyclohexancarboxamit



Bổ sung xesi cacbonat (436 mg, 1,34 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (35 mg, 0,04 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (168 mg, 0,470 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23) và (1S,3R)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (186 mg, 0,45 mmol) trong 1,4-đioxan (3,7 ml) và nước (0,7 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 18 giờ và sau đó để nguội và pha loãng bằng EtOAc (50 ml). Rửa hỗn hợp mới này bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Chiết các lớp nước bằng EtOAc (2 x 50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng MeOH 10% trong DCM, để thu được (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)xyclohexancarboxamit (78 mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,18 - 1,38 (9H, m), 1,46 (1H, q), 1,65 - 1,92 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,57 - 2,67 (1H, m), 2,85 (2H, s), 3,58 - 3,72

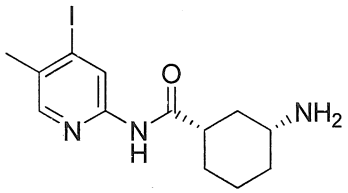
(1H, m), 3,78 (1H, d), 3,93 (2H, s), 5,36 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,77 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,13 (1H, 2), 10,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 426.

Sự Quay Quang Học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+82

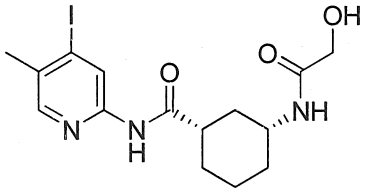
Quy trình dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4M; 2 ml, 8 mmol) vào tert-butyl ((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (530 mg, 1,15 mmol; được điều chế theo Ví dụ 47) trong MeOH (11 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (550 mg) dưới dạng muối đihyđroclorua, chất rắn màu trắng. Chất rắn này được đưa sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,11 - 1,36 (3H, m), 1,49 (1H, q), 1,76 - 1,88 (2H, m), 1,88 - 1,89 (1H, m) 2,04 (1H, d), 2,30 (3H, s), 2,54 - 2,67 (1H, m), 2,94 – 3,07 (1H, m), 8,03 (3H, br. s), 8,17 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,58 (1H, br. s). Một chất tương đương HCl được phát hiện, chất thứ hai được giả định là bị che giấu dưới đỉnh HOD rộng ở 5,9 phần triệu. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

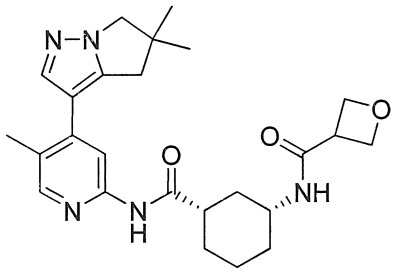
Điều chế (1S,3R)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung HATU (328 mg, 0,86 mmol) vào hỗn hợp của (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (228 mg, 0,53 mmol), axit 2-hyđroxyaxetic (66 mg, 0,86 mmol), TEA (0,24 ml, 1,7 mmol), DMF (2,8 ml), và DCM (2,8 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ trong thời gian 5 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCM và rửa bằng nước (4 x 25 ml) và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được (1S,3R)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (186 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,17 - 1,34 (3H, m) 1,43 (1H, q) 1,60 - 1,91 (4H, m) 2,28 (3H, s), 2,54 - 2,69 (1H, m), 3,56 - 3,72 (1H, m), 3,78 (2H, d), 5,36 (1H ,t) 7,55 (1H, d) 8,16 (1H, s) 8,61 (1H, s) 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 418.

Ví dụ 76: Điều chế *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit



Bổ sung xesi cacbonat (247 mg, 0,76 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (20 mg, 0,03 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (90 mg,

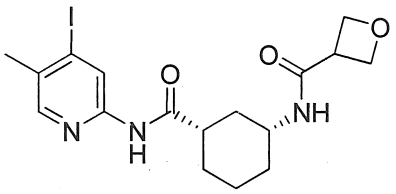
0,25 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23) và *N*-((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (112 mg, 0,25 mmol) trong 1,4-đioxan (2,1 ml) và nước (0,4 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 18 giờ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng EtOAc (50 ml). Rửa hỗn hợp bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Chiết các lớp nước kết hợpbằng EtOAc (2 x 50 ml), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng MeOH 10% trong DCM, để thu được chất rắn màu trắng nhờ (72 mg). Nguyên liệu này được tinh chế lại bằng sắc ký silic oxit nhanh, metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (50 mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,21 - 1,37 (9H, m) 1,68 - 1,84 (3H, m), 1,89 (1H, br d), 2,33 (3H, s), 2,55 - 2,67 (1H, m), 2,84 (2H, s), 3,53 - 3,74 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,54 - 4,65 (4H, m), 7,73 - 7,84 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,14 (1H, s), 10,28 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 452.

Sự quay Quang học:

Nồng độ:	0,1 g/dl
Đèn:	Natri
Chiều dài Bước sóng:	589 nm
Nhiệt độ:	25°C
Chiều dài đường đi:	10 cm
Thể tích tế bào:	1 ml
Dung môi:	DMSO
[α] =	+70,5

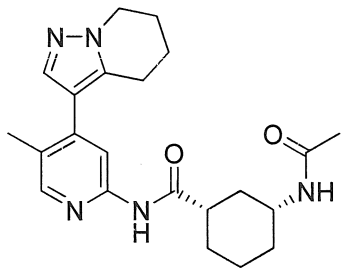
Quy trình để điều chế nguyên liệu bắt đầu *N*-((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế *N*-((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit



Bổ sung HATU (219 mg, 0,58 mmol)vào dung dịch (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit đihyđroclorua (228 mg, 0,53 mmol; được điều chế theo Ví dụ 75), axit oxetan-3-cacboxylic (59 mg, 0,58 mmol), TEA (0,24 ml, 1,7 mmol), DCM (2,8 ml) và DMF (2,8 ml) để tạo ra dung dịch không màu. Phản ứng chuyển thành màu vàng theo thời gian; sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô phản ứng dưới áp suất giảm và sau đó pha loãng bằng DCM. Rửa hỗn hợp bằng nước (3 x 50 ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng MeOH từ 0 đến 10% và DCM để thu được *N*-((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit (112 mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,99 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,37 (3H, m), 1,70 - 1,83 (3H, m), 1,84 - 1,94 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,54 - 2,64 (1H, m), 3,55 - 3,73 (2H, m), 4,54 - 4,64 (4H, m), 7,81 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 444.

Ví dụ 77: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

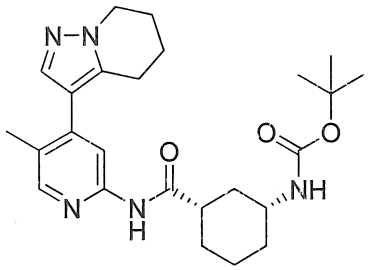


Bổ sung axetic anhyđrit (0,048 ml, 0,51 mmol) vào dung dịch có khuấy của (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (150 mg, 0,42 mmol), trietylamin (0,12 ml, 0,89 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung silic oxit và chất dễ bay hơi bị loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng metanol 0,5% trong etyl axetat để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-metyl-4-(4,5,6,7-

tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (140 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,04 - 1,11 (1H, m), 1,22 - 1,35 (3H, m), 1,7 - 1,94 (9H, m), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,51 - 3,61 (1H, m), 4,13 (2H, t), 7,62 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 396.

Quy trình dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

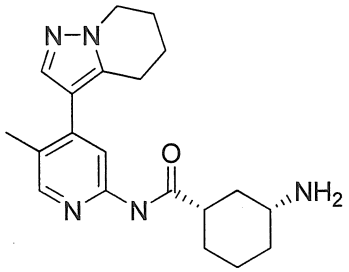
Điều chế *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (86 mg, 0,11 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin (324 mg, 1,31 mmol), *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((4-iođo-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (500 mg, 1,09 mmol, được điều chế theo Ví dụ 47, Hợp chất trung gian) và kali phosphat, tribazơ, (569 mg, 3,27 mmol) trong 1,4-đioxan (10 ml) và nước (1 ml). Hỗn hợp được khử khí và được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 24 giờ dưới nitơ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và bổ sung silic oxit. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, rửa giải bằng etyl axetat 60% đẳng dòng trong heptan, để thu được *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (220 mg, 45%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1,05-1,14 (1H, m), 1,21 - 1,31 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 - 1,94 (7H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,75

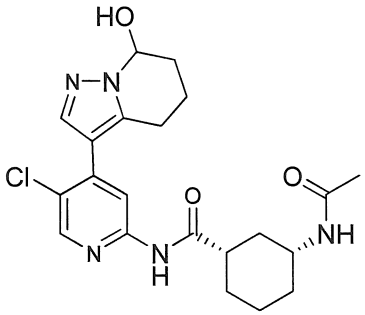
(2H, t), 4,13 (2H, t), 6,75 (1H, br d), 7,62 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,25 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 454.

Điều chế (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung TFA (1 ml) vào *tert*-butyl ((1R,3S)-3-((5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (200 mg, 0,44 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, và chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX, rửa giải bằng amoniac 7N trong metanol. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-amino-N-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (150 mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 354.

Ví dụ 78: (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(7-hyđroxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

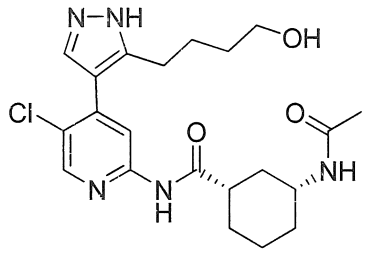


Hỗn hợp chưa biết của các chất đồng phân không đối quang dưới dạng cấu hình hyđroxy chưa được biết.

Bổ sung pyriđin lưu huỳnh trioxit (40 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-(4-hyđroxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-

yl)xyclohexancarboxamit (100 mg, 0,23 mmol, được điều chế trong Ví dụ 78a) trong DCM:DMSO 2:1 (4 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 2 giờ ở nhiệt độ 0°C pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 15 % trong DCM chứa 0,2% trietylamin, để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được nghiền thành bột bằng 10% DCM trong hexan để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(7-hyđroxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (74 mg, 74%) dưới dạng chất rắn bọt màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,98 - 1,11 (1H, m), 1,18 - 1,41 (3H, m), 1,70 - 1,81 (6H, m), 1,85 - 2,18 (4H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,67 - 2,91 (2H, m), 3,49 -3,67 (1H, m), 4,23 - 4,40 (1H, m), 5,54 - 5,73 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,59 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 432.

Ví dụ 78a: Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-(4-hyđroxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

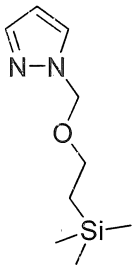


Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 2,2 ml, 8,8 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (300 mg, 0,44 mmol) trong metanol (3 ml). Khuấy phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn thu được bằng nước (40 ml) và bazơ hóa bằng natri bicacbonat. Sau đó hỗn hợp được làm bão hòa bằng natri clorua và chiết bằng etyl axetat (5x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 30% trong DCM, để thu được thô (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-(4-hyđroxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit

(163 mg, 83%) dưới dạng gôm. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,02 - 1,23 (1H, m), 1,24 - 1,47 (5H, m), 1,52 - 1,66 (2H, m), 1,75 - 1,88 (6H, m), 1,88 - 1,97 (1H, m), 2,59 - 2,76 (3H, m), 3,35 - 3,43 (2H, m), 3,54 - 3,68 (1H, m), 4,25 - 4,39 (1H, m), 7,66 (0,6H, s), 7,79 (1H, d), 7,92-8,02 (0,4H, m), 8,12-8,21 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,62 (1H, s), 12,91 (0,4H, br s), 12,98 (0,6H, br s) - tỉ lệ 2:3 của các chất hỗ biến pyrazol. *m/z*: ES+ [M+H]+ 434.

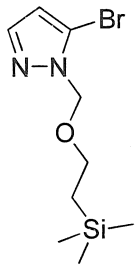
(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dùng làm nguyên liệu bắt đầu được điều chế như sau:

Điều chế 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol



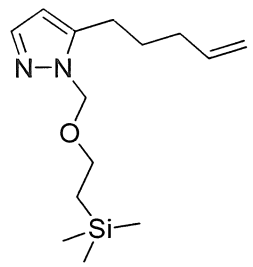
Bổ sung từng phần NaH (60% theo khối lượng trong dầu khoáng; 1,85 g, 46,3 mmol) vào 1H-pyrazol (3,0 g, 44,1 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ 5°C trong khoảng thời gian 10 phút dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung từng giọt SEM-Cl (8,2 ml, 46 mmol) vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 ml) và rửa tuần tự bằng Et_2O (3 x 50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (6,5 g, 78%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (s, 9 H), 0,79 - 0,95 (2H, m), 3,48 - 3,62 (2H, m), 5,45 (2H, s), 6,36 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,91 (1H, d).

Điều chế 5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol



Bổ sung từng giọt lithi magie 2,2,6,6-tetrametylpiperiđin-1-iđe điclorua (25,2 ml, 27,7 mmol) vào 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (5 g, 25 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ 21°C dưới nitơ. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ 21°C trong thời gian 1 giờ. Sau 1,5 giờ làm lạnh phản ứng xuống 0°C, và sau đó bổ sung 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan (8,21 g, 25,2 mmol). Bể đá được loại bỏ, và hỗn hợp được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng; sau 18 giờ, làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng natri clorua bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 40% trong hexan, để thu được 5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (4,2 g, 60%) dưới dạng dầu màu nâu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (9H, s), 0,88 - 0,96 (2H, m), 3,61 (2H, t), 5,49 (2H, s), 6,58 (1H, d), 7,67 (1H, d).

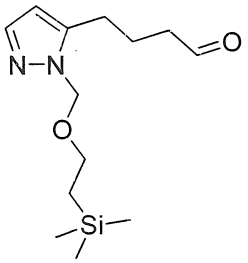
Điều chế 5-(pent-4-en-1-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol



Bổ sung Tiền chất xúc tác RuPhos Thế hệ Thứ 3 (0,247 g, 0,30 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (4,1 g, 15 mmol), axit pent-4-en-1-ylboronic (2,19 g, 19,2 mmol) và xesi cacbonat (9,64 g, 29,6 mmol) trong 1,4-đioxan (120 ml), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Bổ sung natri bicacbonat trong nước, và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri

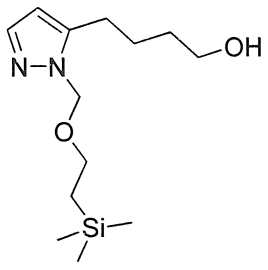
sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 50% trong hexan, để thu được 5-(pent-4-en-1-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,2 g, 55%) dưới dạng dầu màu vàng sáng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (9H, s), 0,75 - 0,93 (2H, m), 1,66 - 1,88 (2H, m), 2,15 (2H, q), 2,61 - 2,85 (2H, m), 3,44 - 3,61 (2H, m), 4,92 - 5,22 (2H, m), 5,43 (2H, s), 5,89 (1H, ddt), 6,18 (1H, d), 7,42 (1H, d).

Điều chế 4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-yl)butanal



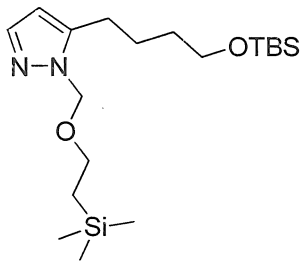
5-(Pent-4-en-1-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,14 g, 8,03 mmol) được hòa tan trong DCM (40 ml) và làm lạnh xuống -78°C. Ozon được tạo bong bóng qua dung dịch trong thời gian 12 phút. Sau đó phản ứng được sục bằng ozon bằng cách sử dụng dòng nitơ, và bổ sung triphenylphosphin (2,11 g, 8,03 mmol). Để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 50% trong hexan, để thu được 4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-yl)butanal (1,34 g, 62%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (9H, s), 0,76 - 0,94 (2H, m), 1,81 - 2,01 (2H, m), 2,57 - 2,60 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,42 - 3,64 (2H, m), 5,43 (2H, s), 6,20 (1H, d), 7,43 (1H, d), 9,74 (1H, t).

Điều chế 4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-yl)butan-1-ol



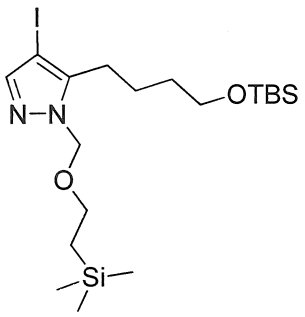
Bổ sung natri borohyđrua (0,372 g, 9,84 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-yl)butanal (1,32 g, 4,92 mmol) trong metanol (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 1 giờ trong điều kiện này. Sau đó pha loãng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Lọc phần cặn thô thu được qua nút silic oxit rửa giải bằng etyl axetat. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được 4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-yl)butan-1-ol (1,1 g, 85%) dưới dạng dầu màu nâu sáng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (9H, s), 0,86 (2H, t), 1,43 - 1,59 (2H, m), 1,61 - 1,79 (2H, m), 2,72 (2H, t), 3,39 - 3,64 (4H, m), 4,43 (1H, t), 5,42 (2H, s), 6,16 (1H, d), 7,42 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 271.

Điều chế 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol



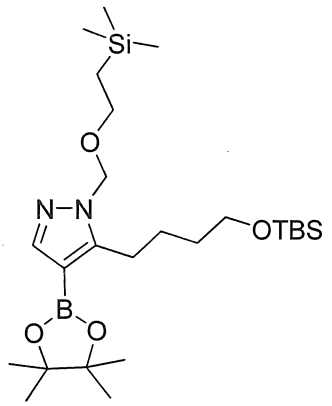
Bổ sung TBS-Cl (0,94 g, 6,2 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-yl)butan-1-ol (1,1 g, 4,1 mmol) và imiđazol (0,85 g, 12 mmol) trong DCM (20 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 40% trong hexan, để tạo ra 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (1,5 g, 96%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (9H, s), 0,09 (6H, s), 0,81 - 0,89 (2H, m), 0,92 (9H, s), 1,49 - 1,62 (2H, m), 1,65 - 1,80 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,47 - 3,61 (2H, m), 3,67 (2H, t), 5,43 (2H, s), 6,15 (1H, d), 7,42 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 385.

Điều chế 5-(4-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol



Bổ sung NIS (0,89 g, 4,0 mmol) vào dung dịch có khuấy của 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (1,5 g, 4,0 mmol) trong DCM (25 ml) ở nhiệt độ 0°C. Bể đá được loại bỏ, và khuấy phản ứng trong thời gian 18 giờ trong điều kiện này. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 50% trong hexan, để tạo ra 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (1,7 g, 85%) dưới dạng gôm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (9H, s), 0,07 (6H, s), 0,82 - 0,88 (2H, m), 0,91 (9H, s), 1,45 - 1,74 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,48 - 3,60 (2H, m), 3,64 (2H, t), 5,48 (2H, s), 7,55 (1H, s).

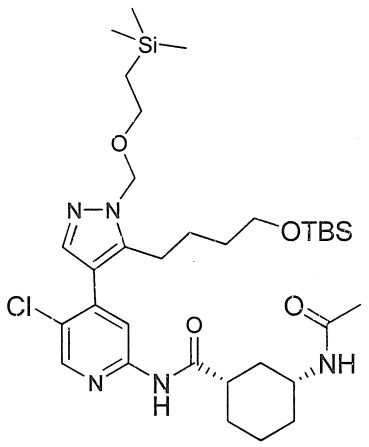
Điều chế 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol



Bổ sung THF (16 ml) vào 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (800 mg, 1,57 mmol). Làm lạnh phản ứng xuống 0°C, và bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua

trong THF (1,3 M; 1,57 ml, 2,04 mmol). Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung từng giọt 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,48 ml, 2,3 mmol). Để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Pha loãng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulphat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Đưa phần cặn thu được sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0,00 (9H, s), 0,05 (6H, s), 0,83 - 0,91 (11H, m), 1,30 (12H, s), 1,45 - 1,55 (2H, m), 1,55 - 1,69 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,48 - 3,69 (4H, m), 5,44 (2H, s), 7,54 (1H, s).

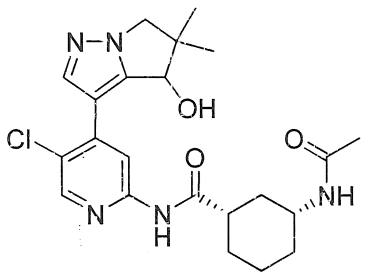
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5-(4-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



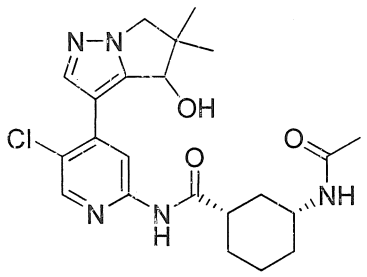
Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (28 mg, 0,04 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khử khí của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (300 mg, 0,71 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12), 5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (472 mg, 0,92 mmol) và Cs_2CO_3 (695 mg, 2,13 mmol) trong 1,4-đioxan (4 ml) và nước (1 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ và sau đó để nguội và được pha loãng bằng natri clorua bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (2x) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải

metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)butyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (423 mg, 88%) dưới dạng gôm màu vàng sáng (độ tinh khiết HPLC: 91%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) -0,08 (6H, s), -0,05 - -0,02 (9H, m), 0,75 - 0,79 (9H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 1,04-1,16 (1H, m), 1,20 - 1,40 (5H, m), 1,42 - 1,62 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,54 - 2,67 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,40 - 3,48 (2H, m), 3,51 - 3,62 (3H, m), 5,48 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,74 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, s), 10,62 (1H, s). Mức bội ở nhiệt độ 1,04 – 1,16 phần triệu bị che một phần bằng độ không tinh sạch pinacol. *m/z*: ES+ [M+H]+ 678.

Ví dụ 79 và Ví dụ 80: Chất đồng phân 1 và Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Ví dụ 79, Chất đồng phân 1



Ví dụ 80, Chất đồng phân 2

Các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình của hyđroxy chưa được biết đến đối với Ví dụ 79 và Ví dụ 80 nhưng trái ngược trong Ví dụ 79 so với Ví dụ 80

(1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (180 mg, 0,32 mmol) được phân giải thành các thành phần đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng các điều kiện SFC (Cột: Chiralpak AS, 5 µm, đường kính 21,2 mm, chiều dài 250 mm, tốc độ dòng chảy 75 ml/phút trên 8 phút), rửa giải bằng isopropanol 20% trong CO_2, để thu được chất đồng phân rửa giải nhanh hơn 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (49 mg, 27%) dưới dạng màng trong và chất đồng phân rửa giải chậm hơn 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(4-((*tert*-

butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (42 mg, 22%) dưới dạng màng trong.

Sau đó mỗi chất đồng phân được khử bảo vệ như sau: Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 0,500 ml, 14,40 mmol) từng giọt vào dung dịch chất đồng phân 1 (49 mg) hoặc chất đồng phân 2 (42 mg) của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit trong THF (2 ml). Khuấy dung dịch không màu thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó pha loãng bằng EtOAc (10 ml). Rửa hỗn hợp thu được bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel trước khi tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được chất đồng phân 1 (26 mg, 67%) hoặc chất đồng phân 2 (16 mg, 48%) của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(4-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 79, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,01 - 1,20 (7H, m), 1,20 - 1,34 (3H, m), 1,67 - 1,85 (6H, m), 1,90 (1H, d), 2,58 - 2,66 (1H, m), 3,51 - 3,63 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,68 (1H, d), 5,53 (1H, d) 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,37 (2H, d), 10,52 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ví dụ 80, Chất đồng phân 2:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1,16 (7H, m), 1,22 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, br d), 2,56 - 2,68 (1H, m), 3,47 - 3,66 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,68 (1H, d) 5,53 (1H, d) 7,75 (1H, br d), 7,93 (1H, s), 8,37 (2H, s), 10,52 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

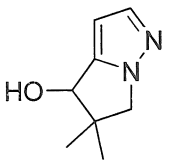
Các điều kiện SFC phân tích:

Cột:	Chiralpak AS
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 50 mm,
Pha Động A:	CO_2 (100%)
Pha Động B:	Isopropanol

Građien:	Pha Động B từ 10% đến 60% Đẳng Dòng
Tốc độ Dòng chảy:	2,8 ml/phút trong 5 phút
Nhiệt độ Cột:	40°C (100 bar)
Thời gian Lưu:	1,66 phút, Ví dụ 79, Chất đồng phân 1
	1,90 phút, Ví dụ 80, Chất đồng phân 2
độ dôi quang học	>96,4%, Ví dụ 79, Chất đồng phân 1
	>98%, Ví dụ 80, Chất đồng phân 2

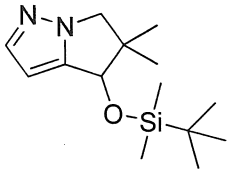
Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-ol



Bổ sung $NaBH_4$ (202 mg, 5,33 mmol) vào dung dịch 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-on (400 mg, 2,66 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14) trong MeOH (12 ml) để tạo ra hỗn hợp màu trắng. Khuấy phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 1 giờ và sau đó làm dừng bằng nước. Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (25 ml) và sau đó chiết thêm bằng IPA 25% trong cloroform (50 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, được cô dưới áp suất giảm (405 mg, định lượng) để thu được dầu trong. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,11 (6H, s), 3,75 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,49 (1H, d), 6,11 (1H, d), 7,42 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 153.

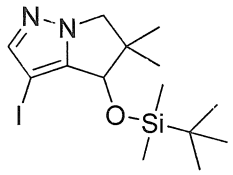
Điều chế 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung TBS-Cl (501 mg, 3,33 mmol) vào dung dịch 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-4-ol (405 mg, 2,66 mmol), imiđazol (362 mg, 5,32 mmol), và DCM (12 ml) để tạo ra huyền phù màu trắng. Khuấy phản ứng ở nhiệt

độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó pha loãng bằng DCM (100 ml) và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm trước khi hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM để thu được 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (391 mg, 55%) dưới dạng dầu trong. *m/z*: ES+ [M+H]+ 267.

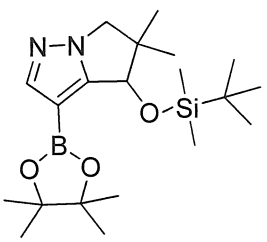
Điều chế 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-3-iođo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung NIS (330 mg, 1,47 mmol) vào dung dịch 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (391 mg, 1,47 mmol) trong DCM (3 ml) để tạo ra dung dịch màu đỏ. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng DCM (50 ml) và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-3-iođo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (350 mg, 61%) dưới dạng bọt màu đỏ

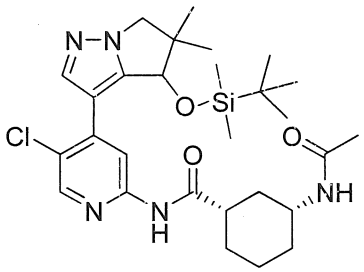
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,19 (3H, s), 0,23 (3H, s) 0,87 (9H, s) 1,03 (3H, s) 1,12 (3H, s) 3,81 (1H, d) 3,96 (1H, d) 4,52 - 4,63(1H, s) 7,47 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 393.

Điều chế 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



Bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 0,89 ml, 1,2 mmol) vào dung dịch 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-3-iođo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (350 mg, 0,89 mmol) trong THF (2,2 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó bổ sung từng giọt 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (0,273 ml, 1,34 mmol). Để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó pha loãng phản ứng bằng EtOAc (25 ml) và rửa bằng amoni clorua bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được thô 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (290 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng bọt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,81 (9H, s), 0,92 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,22 (6H, s), 1,24 (6H, s), 3,70 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,47 (1H, s), 7,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 393.

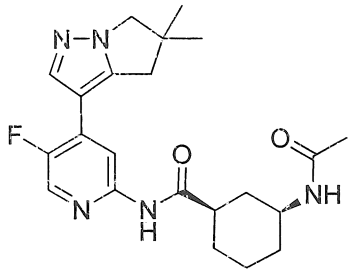
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung xesi cacbonat (641 mg, 1,97 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (52 mg, 0,07 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (270 mg, 0,69 mmol) và (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (276 mg, 0,66 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12) trong 1,4-đioxan (5,4 ml) và nước (1,1 ml). Sau đó để phản ứng ấm lên 85°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ trước khi được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký

silic oxit nhanh, gradien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(4-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (180 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) -0,38 (3H, d), 0,00 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,03 - 1,47 (10H, m), 1,76 - 2,01 (7H, m), 2,61 - 2,75 (1H, m), 3,51-3,72 (1H, m), 3,96 (1H, d), 4,06 (1H, d), 4,87 (1H, s), 7,79 - 7,87 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,46 (1H, s), 10,67 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 560.

Ví dụ 81: (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung xesi cacbonat (482 mg, 1,48 mmol) và Tiền chất xúc tác XPhos Thế hệ Thứ 2 (15 mg, 0,02 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (142 mg, 0,54 mmol; được điều chế theo Ví dụ 23), (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (200 mg, 0,49 mmol), đioxan (4,1 ml), và nước (0,8 ml). Duy trì phản ứng ở nhiệt độ 95°C; sau 4 giờ, bổ sung thêm 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (100 mg). Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong 18 giờ nữa, làm lạnh, và sau đó pha loãng bằng EtOAc (150 ml) và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 100% trong hexan sau đó là bằng MeOH từ 0 đến 10% trong EtOAc, để thu được chất rắn màu be. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 0,98 - 1,19 (1H, t), 1,19 - 1,41 (9H, m), 1,73 - 1,83 (6H, m), 1,90 (1H, br d), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,50 - 3,64

(1H, m), 3,94 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,28 (1H, d)), 8,30 (1H, d), 10,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Sự quay Quang học:

Nồng độ: 0,1 g/dl

Đèn: Natri

Chiều dài Bước sóng: 589 nm

Nhiệt độ: 25°C

Chiều dài đường đi: 10 cm

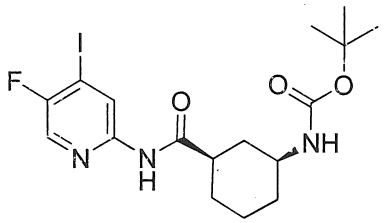
Thể tích tế bào: 1 ml

Dung môi: MeOH

[α] = -101

Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit được mô tả dưới đây:

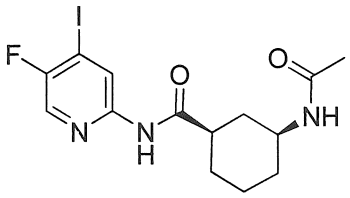
Điều chế *tert*-butyl ((1S,3R)-3-((5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat



Bổ sung từng giọt 1-clo-*N*,*N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (489 µl, 3,70 mmol) vào dung dịch axit (1R,3S)-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic (660 mg, 2,7 mmol; được điều chế theo Ví dụ 25 thay thế (1R,3S)-benzyl 3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat cho (1S,3R)-benzyl 3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylat) trong DCM (6,3 ml). Sau 1 giờ, bổ sung dung dịch 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin (587 mg, 2,47 mmol; được điều chế theo Ví dụ 54) và pyriđin (400 µl, 4,9 mmol) trong DCM (6 ml). Sau 18 giờ, pha loãng phản ứng bằng DCM (200 ml) và rửa bằng nước và natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được *tert*-butyl ((1S,3R)-3-((5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (1,10 g,

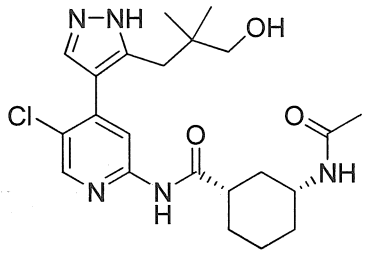
96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,02 - 1,18 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,38 (10H, s), 1,62 - 1,81 (3H, m), 1,82 - 1,94 (1H, m), 2,56 - 2,71 (1H, m), 3,48 - 3,59 (1H, m), 6,78 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,60 (1H, d), 10,59 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 486.

Điều chế (1R,3S)-3-axetamiđo-*N*-(5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M; 2,7 ml, 11 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl ((1S,3R)-3-((5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat (500 mg, 1,08 mmol) trong metanol (8,97 ml) ở nhiệt độ trong phòng Sau khi khuấy trong điều kiện này trong thời gian 19 giờ, cô phản ứng dưới áp suất giảm. Bổ sung trietylamin (750 µl, 5,4 mmol) và axetic anhyđrit (200 µl, 2,2 mmol) vào phần cặn thu được. Khuấy phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 1 giờ và sau đó pha loãng bằng DCM (100 ml). Rửa hỗn hợp thu được bằng HCl trong nước 1N, nước, và natri clorua bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 100% trong hexan sau đó là bằng metanol từ 0 đến 10% trong etyl axetat, để thu được (1R,3S)-3-axetamiđo-N-(5-flo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit (200 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,40 (3H, m), 1,71 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,92 (1H, m) 2,54 - 2,64 (1H, m) 3,48 - 3,58 (1H, m) 7,76 (1H, d) 8,25 (1H, s) 8,61 (1H, d) 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 406.

Ví dụ 82a: Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit



Bổ sung axit clohyđric trong đioxan (4 M, 0,27 ml, 1,09 mmol) vào dung dịch chứa tỉ lệ 7:3 của các chất đồng phân pyrazol chưa xác định của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit và (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,75 g, 1,1 mmol) trong metanol (2 ml). Sau 4 giờ, lưu trữ phản ứng trong thiết bị lạnh trong thời gian 6 ngày, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bazơ hóa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (x2). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải metanol từ 0 đến 40% trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,48 g, 98 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,49-0,66 (m, 6H), 0,97-1,13 (1H, m), 1,27 (3H, d), 1,71 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d), 2,54 - 2,70 (3H, m), 2,93-3,06 (2H, m), 3,45 - 3,66 (1H, m), 4,34 (0,3H, br s), 4,45 - 4,64 (0,7H, m), 7,54 (0,7H, br s), 7,74 (1H, d), 7,87 (0,3H, br s), 8,08 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,55 (1H, s), 12,77 (0,7H, br s), 12,89 (0,3H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 448.

Sự quay Quang học:

Nồng độ: 0,1 g/dl

Đèn: Natri

Chiều dài Bước sóng: 589 nm

Nhiệt độ: 25°C

Chiều dài đường đi: 10 cm

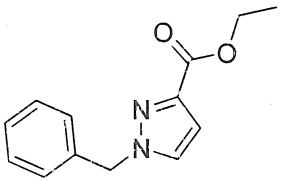
Thể tích tế bào: 1 ml

Dung môi: DMSO

[α] = +72

Quy trình để điều chế nguyên liệu bắt đầu hỗn hợp của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit và (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit được mô tả dưới đây:

Điều chế etyl 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat

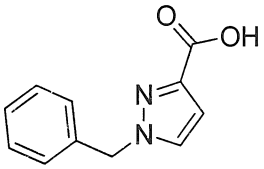


Bổ sung natri hyđrua (60 % theo khối lượng trong dầu khoáng; 3,14 g, 78,5 mmol) vào dung dịch etyl 1H-pyrazol-3-cacboxylat (10 g, 71,4 mmol), benzyl bromua (12,7 ml, 107 mmol), và DMF (100 ml) ở nhiệt độ 0°C từng phần trên 3 phút Bằng cách khuấy mạnh. Hỗn hợp được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Rửa hỗn hợp thu được bằng nước (x3) và natri clorua bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 50% trong hexan, để thu được etyl 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat (11,3 g, 69%) dưới dạng dầu màu hổ phách rửa giải chậm hơn. Cũng được phân lập là etyl 1-benzyl-1H-pyrazol-5-cacboxylat (2,69 g, 16,4%) dưới dạng dầu màu hổ phách sáng.

Etyl 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 1,28 (3H, t), 4,25 (2H, q), 5,43 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,23 - 7,42 (5H, m), 7,97 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 231.

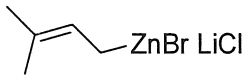
Điều chế axit 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylic



Bổ sung lithi hyđroxit (1,3 g, 56 mmol) vào dung dịch etyl 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylat (11,3 g, 49,1 mmol) trong tetrahyđrofuran (55 ml), nước (19 ml), và metanol (19 ml). Sau khi khuấy trong điều kiện này trong thời gian 1,5 giờ, rót phản ứng vào etyl axetat và làm dừng bằng axit clohyđric trong nước (1N; 57 ml, 57 mmol). Rửa hỗn hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng dạng dầu. Chất rắn này được hấp thụ trong lượng DCM tối thiểu và sau đó pha loãng bằng ete 50% trong hexan. Sau khi khuấy mạnh trong thời gian 15 phút lọc hỗn hợp để thu được axit 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylic (3,78 g, 38%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng.

Bổ sung thêm axit clohyđric trong nước (1N) vào các lớp nước kết hợp đến khi hỗn hợp ở độ pH 5. Sau đó chiết các lớp nước kết hợp bằng etyl axetat (x3), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được hấp thụ trong hexan và khuấy mạnh trong thời gian 10 phút. Khi lọc, chất rắn kết tinh màu trắng thu được được làm khô trong chân không để thu được thêm axit 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylic (5,3 g, 53%) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 5,40 (2H, s), 6,69 (1H, d), 7,22 - 7,41 (5H, m), 7,92 (1H, d), 12,07 - 13,22 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 203.

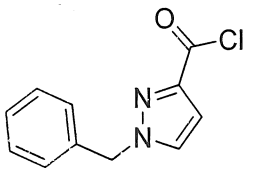
Điều chế 1-bromo-3-metylbut-2-en lithi clorua



Theo quy trình Samann & Knochel (*Synthesis*, **2013**, 45, 1870), lithi clorua (1,78 g, 42,0 mmol) trong bình thót cổ làm khô bằng ngọn lửa được làm khô trong chân không bằng súng nhiệt trong thời gian 5 phút. Khi nguội, bổ sung bột kẽm (5,0 g, 77 mmol) sau đó là THF (37 ml). Sau khi khuấy mạnh trong thời gian 5 phút, bổ sung 1,2-đibromoetan (0,19 ml, 2,2 mmol) và sau đó TMS-Cl (0,39 ml, 3,1 mmol). Hỗn hợp thu được được để có khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời

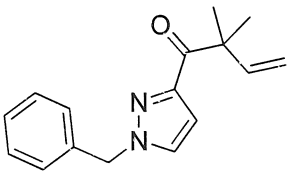
gian 2 phút và sau đó ngâm trong bể nước. Bổ sung từng giọt dung dịch màu nâu sáng của 1-bromo-3-metylbut-2-en (4 ml, 35 mmol) trong THF (37 ml) trong 30 phút, và bể nước được loại bỏ. Hỗn hợp màu đen được duy trì trong điều kiện này trong thời gian 1,5 giờ và sau đó ngừng khuấy. Để hỗn hợp này lắng xuống trong thời gian 18 giờ và sau đó sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl clorua



Bổ sung hai giọt DMF vào hỗn hợp của axit 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacboxylic (5,26 g, 26,0 mmol) và oxalyl clorua (3,4 ml, 39 mmol) trong DCM (100 ml). Sau 4 giờ,cô dung dịch màu vàng sáng trong hiện tại dưới áp suất giảm, và làm khô dầu màu vàng-màu da cam thu được trong chân không có gia nhiệt (súng nhiệt) để loại bỏ oxalyl clorua dư. Dầu màu da cam/màu hổ phách đậm hiện tại được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

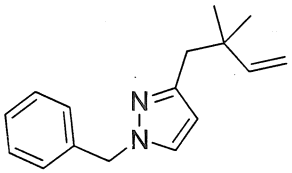
Điều chế 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylbut-3-en-1-on



Bổ sung từng giọt (3-metylbut-2-en-1-yl) kẽm (II) bromua lithi clorua (77 ml, 32,5 mmol) trong THF (như được mô tả ở trên) vào dung dịch màu vàng của 1-benzyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl clorua (5,74 g, 26,0 mmol) trong tetrahyđrofuran (53 ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau 45 phút làm dừng phản ứng bằng natri clorua bão hòa trong nước 50%, và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 50% trong hexan, để thu được 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylbut-3-en-1-on (5,2 g, 79%) dưới dạng dầu màu hổ phách nhạt trong. Cô các phân đoạn sản phẩm không tinh khiết dưới áp suất giảm và tinh chế lại bằng cách sử dụng cùng điều kiện để thu được thêm 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylbut-3-en-1-on (0,81 g, 12%) dưới dạng dầu màu hổ phách nhạt. ^{1}H NMR

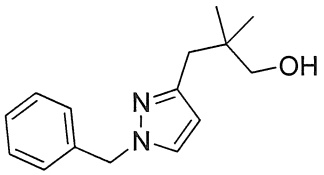
(DMSO-d_6, 27°C) 1,40 (6H, s), 5,02 (1H, dd), 5,07(1H, dd), 5,43 (2H, s), 6,44 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,25 - 7,40 (5H, m), 7,89 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255.

Điều chế 1-benzyl-3-(2,2-đimetylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol



Bổ sung hyđrazin monohyđrat (5,1 ml, 67 mmol) vào dung dịch 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylbut-3-en-1-on (3,42 g, 13,45 mmol) và 2,2'-oxybis(ethan-1-ol) (35 ml, 369 mmol) ở nhiệt độ 120°C. Sau đó để phản ứng ấm lên 180°C và bổ sung cẩn thận kali hyđroxit trong nước (3,8 ml, 67 mmol) và sau đó là 8 chip KOH. Sau 1 giờ, bổ sung 4 chip KOH nữa. Duy trì phản ứng trong điều kiện này trong 2 giờ nữa và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp bằng ete (x3). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 30% trong hexan, để thu được 1-benzyl-3-(2,2-đimetylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol (2,72 g, 84%) dưới dạng dầu không màu trong. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,96 (6H, s), 4,85 (1H, s), 4,88 - 4,93 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,83 - 5,94 (1H, m), 6,02 (1H, d), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,22 - 7,35 (3H, m), 7,64 (1H, d). Mức bội 2H bị che giấu dưới tín hiệu DMSO. *m/z*: ES+ [M+H]+ 241.

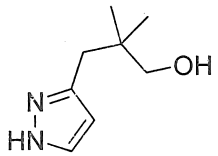
Điều chế 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylpropan-1-ol



Ozon được tạo bong bóng qua dung dịch 1-benzyl-3-(2,2-đimetylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol (2,7 g, 11 mmol) trong metanol (45 ml) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, dẫn đến tạo ra dung dịch màu vàng-xanh lá cây sáng. Sau đó bổ sung natri borohyđrua (1,1 g, 28 mmol), và để cho phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, bổ sung 200 mg nữa của natri borohyđrua, và duy trì phản ứng trong điều kiện này trong 20 phút nữa. Sau đó cô phản ứng dưới áp suất giảm và làm dừng bằng HCl đặc trong nước (4,5 ml). Pha loãng hỗn hợp màu

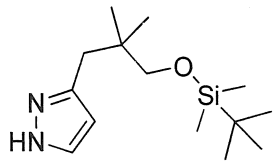
trắng thu được bằng nước và etyl axetat và bazơ hóa bằng kali cacbonat đến khi độ pH 8. Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (x3). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước và làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCM và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 100% trong hexan) để thu được 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylpropan-1-ol (2,14 g, 78%) dưới dạng dầu không màu trong. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,78 (6H, s), 2,42 (2H, s), 3,11 (2H, d), 4,44 (1H, t), 5,26 (2H, s), 6,04 (1H, d), 7,12 - 7,19 (2H, m), 7,23 - 7,36 (3H, m), 7,65 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 245.

Điều chế 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)propan-1-ol



Hỗn hợp đã khử khí của 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-đimetylpropan-1-ol (2,10 g, 8,59 mmol), axit clohyđric trong nước (1N; 3,9 ml, 3,9 mmol), và 20 % theo khối lượng $Pd(OH)_2$ trên cacbon (0,151 g, 0,21 mmol) được cho vào khí quyển hyđro và làm ấm lên 50°C. Sau 2 giờ, lọc phản ứng trong khi vẫn đang ấm bằng dịch rửa metanol. Cô dịch lọc không màu trong dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng sáng, mà sau đó được cô lại từ toluen (x3). Điều này tạo ra gôm màu vàng sáng (0,45 đương lượng muối HCl) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,79 (6H, s), 2,55 (2H, s), 3,11 (2H, s), 6,18 (1H, d), 7,70 (1H, d), 9,63 (1H, br s). Tín hiệu OH và HCl không được quan sát. *m/z*: ES+ [M+H]+ 155.

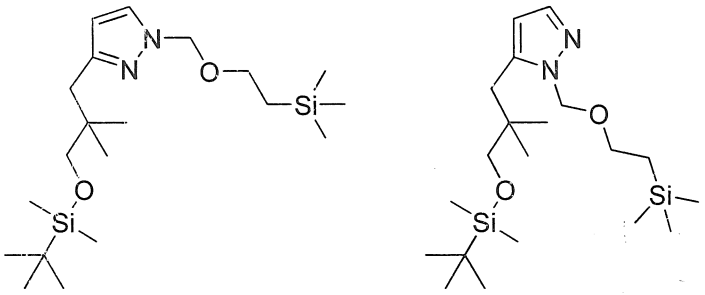
Điều chế 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol



Bổ sung từng giọt TBS-Cl (50 % theo khối lượng trong toluen; 4,5 ml, 13 mmol) vào dung dịch thô 2,2-đimetyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)propan-1-ol (0,45 mol muối HCl; 1,47 g, 8,59 mmol) và imiđazol (1,75 g, 25,8 mmol) trong DCM (81 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, bổ sung 1 ml nữa của TBS-Cl trong toluen.

Hỗn hợp màu trắng được duy trì trong điều kiện này trong thời gian 1,5 giờ và sau đó rót vào natri bicacbonat bão hòa trong nước. Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng DCM (2x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Dầu không màu trong thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 60% trong hexan, để thu được 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol (2,13 g, 92%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt trong. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,00 (s, 6H), 0,75 (6H, s), 0,86 (9H, s), 3,22 (2H, s), 5,92 (1H, br s), 7,08 - 7,67 (1H, m), 12,35 (1H, br s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 269.

Điều chế hợp chất 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol

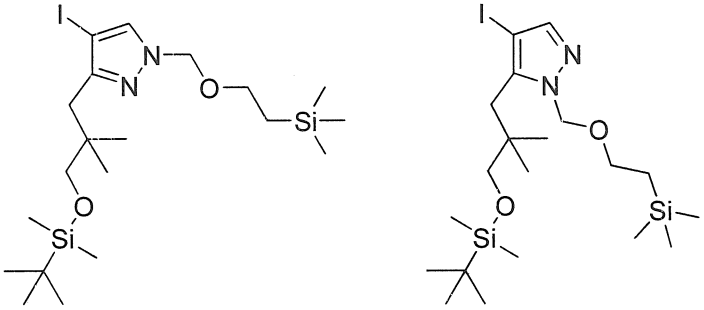


Được phân lập dưới dạng tỉ lệ 2:3 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM chưa xác định.

Bổ sung natri hyđrua (60 % theo khối lượng trong dầu khoáng; 0,381 g, 9,52 mmol) trong một phần vào dung dịch 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol (2,13 g, 7,93 mmol) trong DMF (11 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, bổ sung từng giọt (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (SEM-Cl; 1,8 ml, 9,5 mmol). Sau 10 phút, bổ sung 100 µl nữa của SEM-Cl cùng với 20 mg NaH (60 % theo khối lượng huyền phù trong dầu khoáng). Sau 15 phút cuối cùng, làm dừng phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và pha loãng bằng etyl axetat. Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước 50% (x2) và sau đó là natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu không màu trong. Tinh chế dầu này bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat

từ 0 đến 20% trong hexan, để thu được hỗn hợp không tách của 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol hợp chất và 5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,58 g, 81,6%) dưới dạng tỉ lệ 2:3 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM chưa xác định và dầu không màu trong. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,02 - 0,07 (6H, m), 0,77-0,84 (8H, m), 0,89 (9H, s), 2,44 (1,2H, s), 2,65 (0,8H, s), 3,23 (0,8H, m), 3,27 (1,2H, m), 3,48 (2H, t), 5,31 (1,2H, s), 5,40 (0,8H, s), 6,05 (0,6H, d), 6,09 (0,4H, d), 7,40 (0,4H, d), 7,71 (0,6H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 399

Điều chế hợp chất 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol

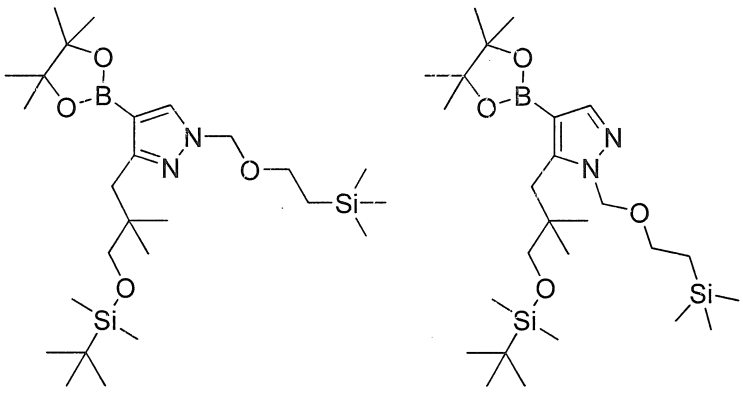


Được phân lập dưới dạng tỉ lệ 2:3 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM chưa xác định.

Bổ sung NIS (1,78 g, 7,91 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp 2:3 chưa xác định của 3-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol hợp chất và 5-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,58 g, 6,48 mmol) trong axetonitril (34 ml). Sau 18 giờ, bổ sung 1,8 g NIS nữa, và để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ 50°C. Sau 4 giờ, bổ sung 400 mg nữa của NIS. Sau 4 giờ nữa, để phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó rót phản ứng vào natri clorua bão hòa trong nước 50% và chuẩn độ bằng natri thiosulfat đến khi tất cả màu đỏ-hổ phách đậm biến mất. Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng

natri clorua bão hòa trong nước. Sau đó làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 15% trong hexan, để thu được hợp chất 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,93 g, 86%) dưới dạng hỗn hợp 2:3 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM chưa xác định và dầu màu vàng sáng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,02 - 0,06 (6H, m), 0,76 - 0,92 (17H, m), 2,45 (1,2H, s), 2,71 (0,8H, s), 3,29 - 3,32 (0,8H, m), 3,34 - 3,37 (1,2H, m), 3,50 (2H, td), 5,33 (1,2H, s), 5,47 (0,8H, s), 7,56 (s, 0,4H), 7,96 (0,6H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 525.

Điều chế hợp chất 3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2- đimetylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol

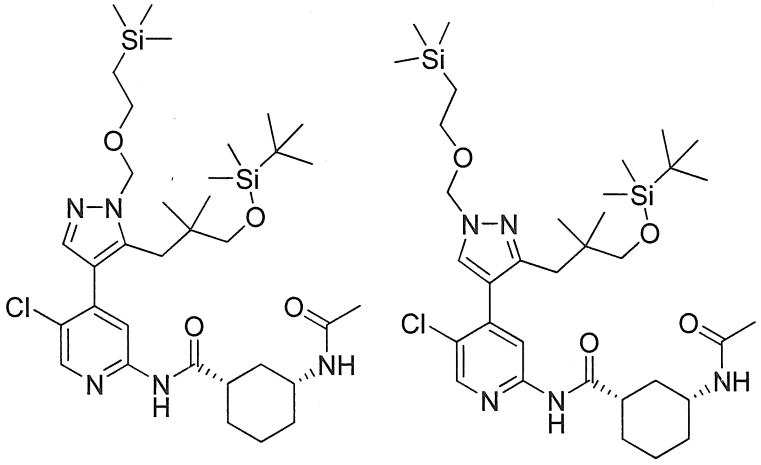


Được phân lập dưới dạng tỉ lệ 3:2 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM như được thể hiện

Bổ sung từng giọt phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua trong THF (1,3 M; 6,45 ml, 8,39 mmol) vào dung dịch của hỗn hợp 2:3 chưa xác định của hợp chất 3-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-iođo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,93 g, 5,59 mmol) trong THF (40 ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau 1 giờ, bổ sung từng giọt 2-

isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,8 ml, 8,9 mmol), và để phản ứng có khuấy trong điều kiện này trong thời gian 2 giờ. Sau đó ngâm phản ứng trong bể đá (0°C). Sau 2 giờ nữa, rót phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3x), và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 10% trong hexan trên 20 phút) để thu được hỗn hợp 3:2 xác định của 3-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (2,37 g, 80%) dưới dạng dầu không màu trong. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,01 - 0,06 (6H, m), 0,73 - 0,84 (8H, m), 0,87 - 0,92 (9H, m), 1,24 (12H, s), 2,63 (1,2H, s), 2,85 (0,6H, s), 3,26 (0,8H, s), 3,33 (1,2H, s), 3,50 (2H, t), 5,33 (1,2H, s), 5,43 (8H, s), 7,54 (4H, s), 7,91 (0,6H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 525.

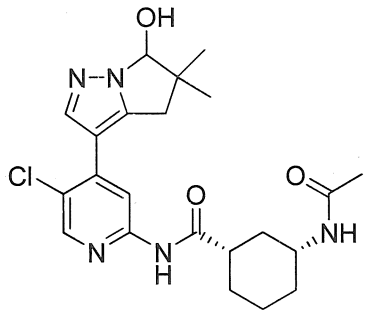
Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit và (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit



Được phân lập dưới dạng tỉ lệ 3:7 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM

$PdCl_2$(dppf) (sản phẩm cộng DCM; 0,061 g, 0,07 mmol) và xesi cacbonat (1,45 g, 4,46 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khử khí của (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-iođopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,74 g, 1,49 mmol; được điều chế theo Ví dụ 12), hỗn hợp 3:2 của 3-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol và 5-(3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (0,813 g, 1,55 mmol), 1,4-đioxan (12 ml), và nước (2,5 ml). Để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ 93°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ. Sau đó để phản ứng nguội, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng natri clorua bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn màu xanh-đen thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 50 đến 100% trong hexan sau đó là metanol từ 0 đến 10% trong etyl axetat, để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(3-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit và (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5-(3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)-2,2-đimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-clopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,75 g, 73%) trong tỉ lệ 3:7 của các chất đồng phân được bảo vệ bằng SEM chưa xác định dưới dạng thủy tinh màu hổ phách sáng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) -0,06 - 0,02 (15H, m), 0,61 (1,7H, s), 0,72 (4,3H, s), 0,81 (6,3H, s), 0,84 - 0,93 (4,7H, m), 1,04 - 1,22 (1H, m), 1,22 - 1,40 (3H, m), 1,71 - 1,87 (6H, m), 1,88 - 1,98 (1H, m), 2,58 - 2,73 (2,4H, m), 2,91 (0,6H, s), 3,12 (0,6H, s), 3,19 (1,4H, s), 3,55 - 3,67 (3H, m), 5,46 (1,3H, s), 5,57 (0,7H, s), 7,66 (0,3H, s), 7,78 (1H, d), 8,09 (0,7H, s), 8,12 - 8,15 (0,3H, s), 8,15-8,17 (0,7H, s), 8,42-8,44 (0,7H, s), 8,46 (0,3H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 692.

Ví dụ 82: Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit

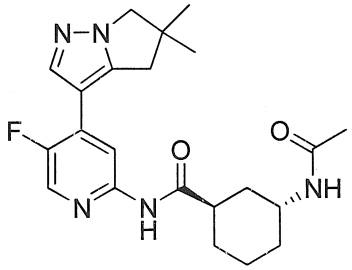


Hỗn hợp chưa biết của chất đồng phân không đối quang dưới dạng cấu hình hyđroxy chưa được biết

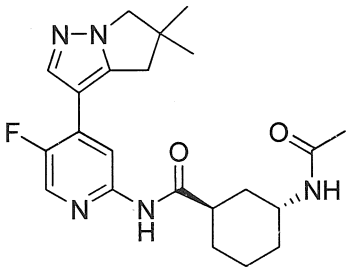
Bổ sung pyriđin lưu huỳnh trioxit (0,30 g, 1,9 mmol) vào dung dịch (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,48 g, 1,1 mmol, được điều chế trong Ví dụ 82a) trong DCM (6,8 ml) và đimetylsulfoxit (3,4 ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch thu được được duy trì trong điều kiện này trong thời gian 15 phút và sau đó rót vào etyl axetat và amoni clorua bão hòa trong nước. Các lớp được tách riêng và rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa trong nước 50% và sau đó natri clorua bão hòa trong nước 100%. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn đục thu được được hấp thụ trong DCM và tinh chế bằng sắc ký silic oxit nhanh, gradien rửa giải metanol từ 0 đến 40% trong etyl axetat, để thu được chất rắn bọt màu trắng (460 mg). Chất rắn này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Phenyl Prep, silic oxit 5µ, đường kính 19 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_4OH 0,2%, độ pH 10) và metanol làm chất rửa giải. Cô các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn dưới áp suất giảm để thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(6-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (255 mg, 53%) dưới dạng chất rắn bọt màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 27°C) 0,99 - 1,16 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,23 - 1,40 (3H, m), 1,73 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,75 (1H, d), 2,95 (1H, d), 3,50 - 3,63 (1H, m), 5,25 (1H, s), 6,92 (1H, br s), 7,75 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ví dụ 83 và Ví dụ 84: Điều chế (1R,3R)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-

carboxamit và (1S,3S)-3-axetamiđo-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit



Ví dụ 83, Chất đồng phân 1



Ví dụ 84, Chất đồng phân 2

Ví dụ 83 và Ví dụ 84 là các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Cấu hình tuyệt đối Ví dụ 83 và 84 chưa được biết, nhưng đối ngược với nhau. Cấu hình tương đối là trans đối với cả Ví dụ 83 và Ví dụ 84.

Bổ sung trietylamin (0,29 ml, 2,1 mmol) và axetic anhyđrit (0,066 ml, 0,70 mmol) vào trans-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit triệt quang (0,24 g, 0,64 mmol) trong DCM (4 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, rửa hỗn hợp bằng nước và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải MeOH từ 0 đến 10% trong DCM, để thu được trans-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit triệt quang (0,270 g) dưới dạng dầu không màu. Nguyên liệu triệt quang được phân giải bằng HPLC điều chế (cột Phenomonex Lux C4, silic oxit 20 µm, đường kính 50 mm, chiều dài 250 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp 70/30 của heptan/IPA làm chất rửa giải ở nhiệt độ 120 ml/phút. Các phân đoạn chứa chất đồng phân 1 (rửa giải nhanh hơn) và chất đồng phân 2 (rửa giải chậm hơn) được làm bay hơi đến khô. Chất đồng phân 1 (114 mg) được tinh chế lại bằng HPLC điều chế (cột Waters XBridge Prep C18 OBD, silic oxit 5µ, đường kính 30 mm, chiều dài 100 mm), bằng cách sử dụng hỗn hợp phân cực giảm của nước (chứa NH_3 1%) và MeCN làm chất rửa giải để thu được chất đồng phân 1 của trans-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,081 g, 31%).

Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (0,090 g, 34%) được phân lập từ sự tinh chế điều chế bất đối xứng thứ nhất.

Ví dụ 83, Chất đồng phân 1:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,29 (6H, s), 1,45 - 1,83 (9H, m), 1,86 (3H, s), 2,71 - 2,84 (1H, m), 2,94 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,54 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,22 - 8,34 (2H, m), 10,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Ví dụ 84, Chất đồng phân 2:

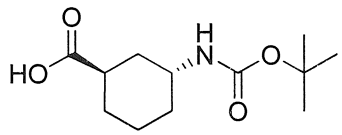
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,35 (6H, s), 1,44 - 1,92 (7H, m), 1,95 - 2,04 (4H, m), 2,54 (1H, s), 3,02 (2H, s), 3,94 (2H, s), 4,17 - 4,35 (1H, m), 5,57 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,08 (2H, d), 8,34 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Các Điều Kiện Bất Đối Xứng Phân Tích:

Cột:	Cột Chiralpak IA ID-2
Kích thước Cột:	5 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 250 mm,
Pha Động A:	Heptan
Pha Động B:	Isopropanol
Građien:	Pha Động B 30% Đẳng Dòng
Tốc Độ Dòng Chảy:	2 ml/phút trong 15 phút
Thời Gian Lưu:	6,34 phút, Ví dụ 83, Chất đồng phân 1
	8,93 phút, Ví dụ 84, Chất đồng phân 2
độ dôi quang học	>98% (cả hai chất đồng phân)

Quy trình được dùng để điều chế trans-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit triệt quang được mô tả dưới đây:

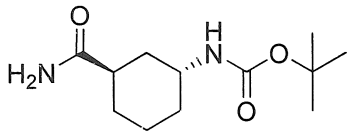
Điều chế axit trans-3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)xyclohexan-1-cacboxylic triệt quang



triệt quang

Dung dịch axit trans-3-aminoxyclohexancacboxylic hyđroclorua triệt quang (2,00 g, 11,1 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (7,9 ml, 44 mmol) trong 1,4-đioxan (16 ml) và nước (16 ml) được làm lạnh xuống 0°C. Sau đó bổ sung từng phần đi-tert-butyl đicacbonat (2,67 g, 12,25 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, mà được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng sau khi phần cuối cùng được bổ sung. Sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, và bổ sung axit clohyđric trong nước 2 M để điều chỉnh độ pH về 2. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (2 x 200 ml), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (100 ml) và làm khô trên Na_2SO_4. Lọc hỗn hợp thu được, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được màu trắng được làm khô trong chân không trong thời gian 18 giờ để thu được axit trans-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexan-1-cacboxylic triệt quang (2,73 g, 101%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,25 - 1,33 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,45 - 1,61 (6H, m), 1,71 - 1,81 (1H, m), 2,58 - 2,69 (1H, m), 3,55 (1H, br s), 6,71 (1H, br s), 12,03 (1H, br s).

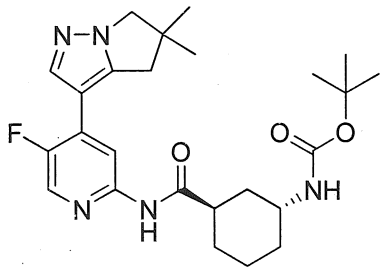
Điều chế *tert*-butyl trans-(-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat triệt quang



triệt quang

Bổ sung CDI (3,14 g, 19,39 mmol) vào dung dịch axit trans-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohexancacboxylic triệt quang (1,73 g, 7,11 mmol) trong DMF (15 ml) ở nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp thu được được duy trì trong điều kiện này trong thời gian 4 giờ. Sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và bổ sung muối axit axetic amoniac (3,49 g, 45,3 mmol). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 60 giờ nữa. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá, và lọc hỗn hợp thu được. Làm khô chất kết tủa đã được thu gom trong chân không để tạo ra *tert*-butyl trans-(3-carbamoylxyclohexyl)carbamat triệt quang (0,95 g, 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,45 (9H, s), 1,48 - 1,56 (2H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,79 - 1,92 (2H, m), 2,45 (1H, dt), 3,84 (1H, s), 4,57 (1H, s), 5,35 (1H, br s), 5,66 (1H, br s).

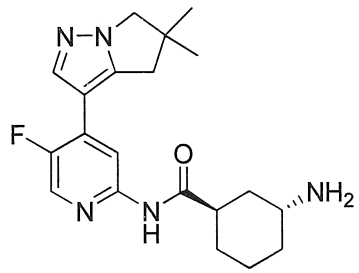
Điều chế *tert*-butyl (trans-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat triệt quang



triệt quang

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,094 g, 0,08 mmol) vào *tert*-butyl (trans-3-carbamoylxyclohexyl)carbamat triệt quang (0,235 g, 0,97 mmol), 3-(2-clo-5-flopyriđin-4-yl)-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (0,215 g, 0,81 mmol, được điều chế theo Ví dụ 25), (9,9-đimetyl-9H-xanthen-4,5-điyl)bis(điphenylphosphane) (0,094 g, 0,16 mmol) và xesi cacbonat (0,791 g, 2,43 mmol) trong 1,4-đioxan (6 ml) và nước (1,2 ml). Khử khí huyền phù thu được trong thời gian 10 phút dưới nitơ và sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 48 giờ. Để hỗn hợp nguội đi, pha loãng bằng nước (40 ml), và chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm bay hơi để tạo ra nguyên liệu thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silic oxit nhanh, građien rửa giải etyl axetat từ 0 đến 60% trong heptan. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết đến khô để thu được *tert*-butyl (trans-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat triệt quang (0,322 g, 84%) dưới dạng chất rắn bọt màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

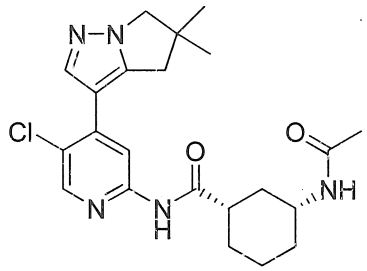
Điều chế trans-3-amino-*N*-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit triệt quang



triệt quang

Bổ sung axit trifloaxetic (2,3 g, 20 mmol) vào dung dịch tert-butyl (trans-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat triệt quang (0,322 g, 0,68 mmol) trong DCM (10 ml). Sau 15 phút, tinh chế phản ứng bằng sắc ký trao đổi ion bằng cách sử dụng cột SCX. Rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng cách sử dụng NH_3 1M trong MeOH và cô các phân đoạn tinh khiết dưới áp suất giảm để thu được trans-3-amino-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit triệt quang (0,237 g, 93%) dưới dạng màng khô màu trắng. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

Ví dụ 85: Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit



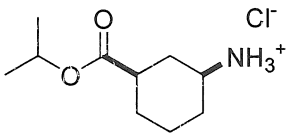
Bổ sung 5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-amin (56,7 g, 215,7 mmol) và pyriđin (0,073 l, 863 mmol) vào huyền phù mịn của axit (1S,3R)-3-axetamiđoxyclohexan-1-cacboxylic (49,9 g, 84% khối lượng/khối lượng, 227 mmol) trong EtOAc (1 l) dưới khí quyển nitơ. Sau đó bổ sung từ từ 1 đến propanphosphonic anhyđrit (T_3P, ≥50 % theo khối lượng trong EtOAc; 206 g, 324 mmol) trong thời gian 1 giờ. Sau 20 giờ nữa có khuấy, bổ sung nước (400 ml), và khuấy hỗn hợp hai pha này trong 10 phút nữa. Rửa lớp hữu cơ bằng natri cacbonat bão hòa trong nước (300 ml) và nước (300 ml). Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được được hấp thụ trong axetonitril (300 ml) và cô lại dưới áp suất giảm. Lại bổ sung axetonitril (450 ml), và gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 70°C. Tinh thể mầm được bổ sung, và huyền phù đặc được khuấy ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 3 giờ. Sau đó để hỗn hợp nguội xuống 20°C và duy trì trong điều kiện này trong thời gian 3 ngày. Lọc huyền phù này, và rửa chất kết tủa đã được phân lập bằng axetonitril (3 x 100 ml) và sau đó làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 45°C. Điều này tạo ra (1S,3R)-3-axetamiđo-*N*-(5-

clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhờ (83,2 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 23 °C) 1,08 - 1,23 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 - 1,57 (3H, m), 1,86 - 2,04 (6H, m), 2,26 (1H, d), 2,38 - 2,52 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,79 - 3,92 (1H, m), 3,94 (2H, s), 5,51 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,24 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430. Xác định đặc điểm thống nhất với Ví dụ 14.

Tinh thể thu được từ Ví dụ 85 được phân tích bằng XRPD, xác nhận rằng chất rắn chỉ chứa Dạng A, đã được xác định đặc điểm từ trước trong Ví dụ 14.

Quy trình được dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu 5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-amin và axit (1S,3R)-3-axetamiđoxyclohexan-1-cacboxylic được mô tả dưới đây:

Điều chế cis-3-(isopropoxycacbonyl)xyclohexanaminium clorua

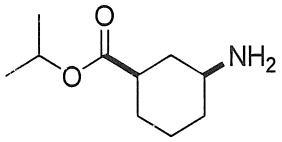


triệt quang

Bổ sung axit clohyđric (từ 5 đến 6 M trong 2-propanol; 16 ml) vào huyền phù của axit 3-aminobenzoic (10 g, 73 mmol) trong 2-propanol (100 ml). Sau đó bổ sung rhođi (5% trên Al_2O_3; 0,75 g, 0,36 mmol), và cho hỗn hợp này vào khí quyển hyđro (8 bar) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 ngày. Bổ sung thêm axit clohyđric (từ 5 đến 6 M trong 2-propanol; 5 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70 °C trong bình thép kín trong 2 ngày nữa. Sau đó lọc hỗn hợp qua Celite® bằng cách sử dụng 2-propanol (2 x 10 ml) và rửa bằng nước (2 x 20 ml). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được xử lý bằng 2-propanol (50 ml) và cô lại dưới áp suất giảm trước khi được tạo huyền phù trong 100 ml isopropyl axetat nóng (70 °C). Để hỗn hợp nguội từ từ xuống 20°C và sau đó khuấy trong 15 phút nữa. Lọc hỗn hợp, và rửa chất rắn đã được thu gom bằng isopropyl axetat (3 x 30 ml) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được cis-3-(isopropoxycacbonyl)xyclohexanaminium clorua (7,5 g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, 23 °C) 1,27 (6H, d), 1,30 - 1,57 (4H, m),

1,90 - 2,14 (3H, m), 2,28 (1H, d), 2,52 (1H, tt), 3,20 - 3,36 (1H, m), 5,01 (1H, hept).

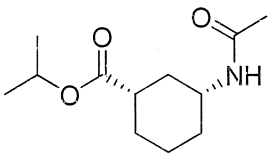
Điều chế cis-isopropyl 3-aminoxyclohexancacboxylat



triệt quang

Bổ sung từ từ dung dịch natri hyđroxit (2,72 g, 68,1 mmol) trong nước (20 ml) vào hỗn hợp của cis-3-(isopropoxycacbonyl)xyclohexanaminium clorua (14,0 g, 62 mmol) trong nước (50 ml) và i-Pr axetat (150 ml) ở nhiệt độ 20 °C đến khi đạt được độ pH bằng 10,9. Chiết lớp nước bằng i-Pr axetat (2 x 50 ml) và cô lớp hữu cơ đã tập hợp lại dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cô lại từ isopropyl axetat (2 x 20 ml) để thu được cis-isopropyl 3-aminoxyclohexancacboxylat dưới dạng dầu không nhớt không màu(11,86 g, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 0,83 - 0,97 (1H, m), 0,82 - 1,27 (5H, m), 1,11 (6H, d), 1,67 - 1,82 (3H, m), 1,93 - 2,02 (1H, m), 2,18 (1H, tt), 2,56 (1H, tt), 4,88 (1H, hept).

Điều chế (1S,3R)-isopropyl 3-axetamiđoxyclohexancacboxylat



bất đối xứng

NOVOZYM 435 (3 g, mua từ Novozymes A/S Đan Mạch (hoạt tính 10000 PLU/g)) được bổ sung vào dung dịch trong của cis-isopropyl 3-aminoxyclohexancacboxylat (59,4 g, 298 mmol) trong isopropyl axetat (480 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 12 giờ và sau đó lọc. Rửa chất kết tủa đã được thu gom bằng isopropyl axetat (150 ml), và rửa dịch lọc bằng axit clohyđric trong nước (2 M; 200 ml). Chiết lớp nước bằng isopropyl axetat (3 x 150 ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được lọc lại và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng (43 g). Chất rắn này được hấp thụ trong isopropyl axetat (2 x 200 ml) và cô lại dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong isopropyl axetat (400 ml) và rửa bằng natri cacbonat bão hòa trong nước (50 ml).

Chiết lớp nước bằng isopropyl axetat (100 ml), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (50 ml) và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hấp thụ trong isopropyl axetat (2 x 100 ml) và cô lại dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được xử lý bằng xyclopentylmetylether (70 ml) và xyclohexan (140 ml). Điều này tạo ra huyền phù, mà được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Thu được dung dịch đồng nhất, mà, khi nguội xuống 20°C, trở thành hỗn hợp. Tinh thể mầm được bổ sung ở nhiệt độ 50°C. Khuấy huyền phù thu được trong 2 ngày sau đó lọc và rửa chất rắn bằng 33% xyclopentylmetyl ete trong xyclohexan (2 x 30 ml). Sau khi làm khô dưới áp suất giảm, thu được (1S,3R)-isopropyl 3-axetamiđoxyclohexancacboxylat (26,8 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,01 - 1,13 (1H, m), 1,20 (6H, d), 1,22 - 1,45 (3H, m), 1,77 - 1,93 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,12 - 2,26 (1H, m), 2,37 (1H, tt), 3,70 - 3,91 (1H, m), 4,96 (1H, p), 5,67 (1H, d).

Các điều kiện SFC phân tích:

Cột: Lux C2

Kích thước Cột: 3 µm, đường kính 4,6 mm, chiều dài 150 mm,

Nhiệt độ Cột: 40°C

Pha Động A: CO_2 (100%)

Pha Động B: Isopropanol

Gradien: Pha Động B 15% Đẳng Dòng

Áp suất Cửa ra: 120 bar

Tốc Độ Dòng Chảy 3,5 ml/phút trong 5 phút

Thời Gian Lưu:

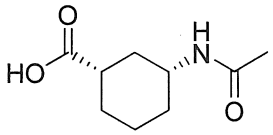
1,9 phút, (1R,3S)-isopropyl 3-axetamiđoxyclohexancacboxylat

2,7 phút, (1S,3R)-isopropyl 3-axetamiđoxyclohexancacboxylat

độ dôi quang học

99,9%, (1S,3R)-isopropyl 3-axetamiđoxyclohexancacboxylat

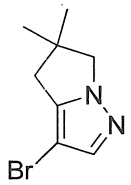
<u>Điều chế axit (1S,3R)-3-axetamiđoxyclohexancacboxylic</u>



bất đối xứng

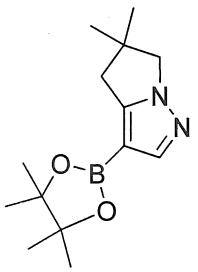
Bổ sung dung dịch natri hyđroxit trong nước (3,8 M; 3,9 ml, 14,8 mmol) dưới khí quyển nitơ vào dung dịch (1S,3R)-isopropyl 3-axetamiđoxyclohexancacboxylat (1,71 g, 7,37 mmol) trong MeOH (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 1 giờ và sau đó bổ sung dung dịch axit clohyđric trong nước (3,8 M; 4,5 ml) vào hỗn hợp đến khi đạt được độ pH bằng 1. Bổ sung etyl axetat (10 ml), và các lớp được tách riêng. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (4 x 10 ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C. Phần cặn thu được được cô lại từ etyl axetat (2 x 10 ml) để thu được axit (1S,3R)-3-axetamiđoxyclohexancacboxylic (1,4 g, 94%; 92 % theo khối lượng) bị tạp nhiễm bởi natri clorua dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 20°C) 1,08 - 1,47 (4H, m), 1,78 - 1,99 (6H, m), 2,12 (1H, d), 2,3 - 2,45 (1H, m), 3,58 - 3,74 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 186.

3-Bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



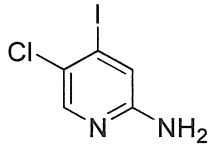
Bình phản ứng được nạp 5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (79,5 g, 525 mmol; được điều chế theo Ví dụ 14) và CH_2Cl_2 (800 ml) dưới khí quyển nitơ. NBS (95,4 g, 533 mmol) được bổ sung từng phần trong 15 phút. Giữ nhiệt độ phản ứng ở giữa 20 và 23 °C trong quá trình bổ sung. Sau 0,5 giờ có khuấy ở nhiệt độ 20°C, bổ sung dung dịch trong nước Na_2SO_3 8 % theo khối lượng (250 ml), và khuấy hỗn hợp hai pha này trong điều kiện này trong thời gian 45 phút. Rửa lớp hữu cơ bằng natri cacbonat bão hòa trong nước (1 x 250 ml, 1 x 200 ml) và nước (100 ml). Sau đó cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 30°C và 400 mbar. Cô lại phần cặn thu được từ THF (3 x 100 ml) để thu được 3-bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (138 g, 99%; 81 % theo khối lượng bằng phân tích độ mạnh NMR) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,29 (6H, s), 2,64 (2H, s), 3,89 (2H, s), 7,41 (1H, s).

Điều chế 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol



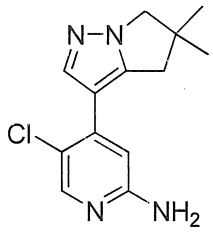
Bổ sung từ từ dung dịch butyllithi (2,5 M trong hexan; 0,309 l, 774 mmol) vào dung dịch 3-bromo-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (137 g, 516 mmol; 81 % theo khối lượng) và triisopropyl borat (0,21 l, 929 mmol) trong THF (0,7 l) và toluen (0,7 l) ở nhiệt độ - 70 °C dưới khí quyển nitơ trong bình thót cổ có 3 cổ dung tích 3 l được lắp với nhiệt kế. Giữ nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ - 65 đến - 70 °C trong quá trình bổ sung. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, bổ sung dung dịch 2,3-đimetylbutan-2,3-điol (91 g, 774 mmol) trong toluen (0,5 l) trong thời gian 10 phút. Để hỗn hợp từ từ đạt đến nhiệt độ trong phòng trong bể nước đá và sau đó khuấy trong 18 giờ nữa. Chuyển hỗn hợp phản ứng vào bình phản ứng dung tích 5l chứa dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước lạnh 10 °C (2,5 l). Khuấy hỗn hợp hai pha này trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 20°C, và rửa lớp hữu cơ bằng nước (2 x 500 ml) sau đó là cô ở nhiệt độ 35°C để thu được 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (194 g, 92%; 64 % theo khối lượng bằng phân tích độ mạnh NMR). Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,21 (6H, s), 1,26 (12H, s), 2,77 (2H, s), 3,84 (2H, s), 7,74 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

Điều chế 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin



Bổ sung 5-clo-2-flo-4-iođopyriđin (90 g, 350 mmol) hòa tan trong NMP (200 ml) vào dung dịch 10 °C của amoni hyđroxit trong nước đặc (trong nước 26%; 298 g, 4,54 mol). Giữ nhiệt độ phản ứng dưới 10°C trong quá trình bổ sung. Bịt kín bình và sau đó làm ấm lên 100°C. Sau 18 giờ, để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó thu được huyền phù. Hỗn hợp thô này được kết hợp với hỗn ohwpj thu được trong thí nghiệm quy mô nhỏ được thực hiện trong các điều kiện giống hệt bắt đầu từ 8 g (31 mmol) of 5-clo-2-flo-4-iođopyriđin. Bổ sung MTBE (500 ml) và nước (200 ml). Các lớp được tách riêng, và chiết lớp nước bằng MTBE (2 x 250 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (100 ml) và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu be. Cô lại chất rắn này dưới áp suất giảm từ MTBE (2 x 200 ml) để loại bỏ nước dư. Sau đó hòa tan hỗn hợp thô này trong toluen (400 ml) nóng (65°C) bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi quay. Sau đó để hỗn hợp từ từ đạt đến 45°C sau đó bổ sung tinh thể mầm. Để huyền phù thu được từ từ nguội xuống 10°C và sau đó khuấy trong 18 giờ nữa trong điều kiện này. Lọc huyền phù này và rửa chất rắn đã được thu gom bằng toluen được làm lạnh bằng nước đá (2 x 70 ml). Điều này tạo ra 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (63,8 g, 65,9%) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) 6,23 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,92 (1H, s).

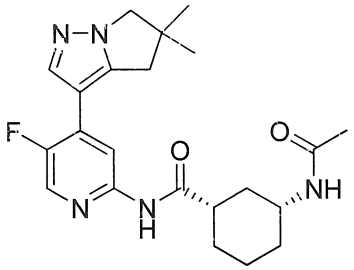
Điều chế 5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-amin



Bổ sung tuần tự kali cacbonat (81 g, 582,6 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (3,41 g, 4,66 mmol) vào hỗn hợp đã khử khí của 5-clo-4-iođopyriđin-2-amin (59,9 g, 233 mmol) và 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (64 % theo khối lượng; 110 g, 268 mmol) trong axetonitril (500 ml) và nước (500 ml). Gia nhiệt hỗn hợp hai pha màu đỏ nhạt trong đến nhiệt độ 50°C. Sau khi khuấy mạnh trong thời gian 2 giờ, bổ sung thêm Pd(dppf)Cl_2 (1,0 g, 1,4 mmol), và khuấy hỗn hợp trong 20 giờ nữa trong điều kiện

này. Sau đó để hỗn hợp nguội xuống 20°C và bổ sung etyl axetat (450 ml). Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng nước (200 ml). Sau đó bổ sung chất tẩy tạp Pd Silicycle (SilaMetS)-thiol, (cat# R51030B; 20 g) vào lớp hữu cơ, và hỗn hợp được khuấy thêm trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 20°C. Sau đó lọc hỗn hợp và cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn này được hòa tan trong DCM (100 ml), và sau đó lọc dung dịch qua miếng silicagel ngắn, rửa giải bằng 2-propanol 5% trong CH_2Cl_2. Cô các phân đoạn sản phẩm dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu. Bổ sung metylisobutylketon (MIBK, 250 ml), và gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 70°C và sau đó để nguội từ từ xuống 20°C. Khuấy huyền phù thu được trong điều kiện này trong thời gian 18 giờ và sau đó lọc rửa bằng metyl isobuylketon (5 x 30 ml) để thu được 5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-amin dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (50,7 g, 193 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,28 (6H, s), 2,81 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,56 (2H, br s), 6,41 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,03 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

Ví dụ 86: Điều chế (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit



Bổ sung 4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-amin (31,8 g, 129 mmol) và pyriđin (43,9 ml, 517 mmol) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ 20°C vào huyền phù của axit (1S,3R)-3-axetamiđoxyclohexan-1-cacboxylic (29,9 g, 136 mmol; 84 % theo khối lượng, được điều chế theo Ví dụ 85) trong EtOAc (800 ml). T_3P (≥50 % theo khối lượng trong EtOAc; 123 g, 194 mmol) được bổ sung trong 40 phút, và khuấy hỗn hợp thu được trong 21 giờ trong điều kiện này. Sau đó bổ sung nước (400 ml). Khuấy hỗn hợp hai pha này trong thời gian 10 phút, và các lớp được tách riêng. Rửa lớp hữu cơ bằng natri cacbonat bão hòa trong nước (300 ml) và nước (300 ml) trước khi lọc và nồng độ dưới áp

suất giảm để thu được chất bán rắn màu nâu đậm. Bổ sung axetonitril (250 ml), và để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ 70°C sau đó thu được dung dịch màu nâu đồng nhất. Để hỗn hợp này đạt đến 60°C, bổ sung thêm axetonitril (200 ml), và khuấy bột nhão này trong 2 giờ nữa trong điều kiện này trước khi để cho nguội từ từ xuống 20°C. Khuấy huyền phù thu được trong 3 ngày sau đó lọc và rửa chất rắn bằng CH_3CN (250 ml). Sau khi làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 48 °C trong thời gian 20 giờ, thu được (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit (49,2 g, 119 mmol) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,08 - 1,23 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 - 1,58 (3H, m), 1,88 – 1,94 (1H, m), 1,96 – 2,01 (5H, m), 2,26 (1H, d), 2,38 - 2,42 (1H, m), 3,00 (2H, s), 3,80 - 3,91 (1H, m), 3,93 (2H, s), 5,47 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,09 - 8,17 (2H, m), 8,31 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414. Thống nhất với sự xác định đặc điểm trong Ví dụ 25

Tinh thể của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit thu được bằng quy trình được mô tả trong Ví dụ 86 được phân tích bằng XRPD. Kết quả được lập bảng dưới đây và được thể hiện trên Hình 5, xác nhận rằng chất rắn chứa chỉ Dạng B.

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit, các đỉnh chính Dạng B được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây:

Đỉnh	2θ	Cường độ %
1	8,3	100,0 (vs)
2	11,0	12,6 (s)
3	13,1	13,5 (s)
4	16,6	51,0 (vs)
5	19,4	42,7 (vs)
6	20,4	11,7 (s)
7	22,3	68,0 (vs)

8	27,0	17,1 (s)
9	27,2	22,0 (s)
10	28,6	32,1 (vs)

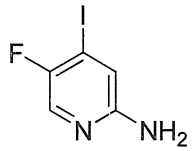
Theo sáng chế, sáng chế đề xuất dạng tinh thể, Dạng B, mà có mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-teta = 8,3, 11,0, 13,1, 16,6, 19,4, 20,4, 22,3, 27,0, 27,2 và 28,6 °. Phân tích DSC chỉ ra rằng dạng B nóng chảy với điểm bắt đầu ở 191°C và đỉnh ở 193°C. TGA chỉ ra rằng Dạng B thể hiện sự giảm khối lượng bằng khoảng 1,6% khi gia nhiệt từ 22 °C lên 210°C. Biểu đồ nhiệt DSC/TGA điển hình được thể hiện trên Hình 6.

Sự chuyển hóa của Dạng A thành Dạng B

100 mg (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit, Dạng A (được phân lập từ Ví dụ 25) được bổ sung trong lọ 20 ml. Bổ sung 2,0 ml axeton vào lọ này để thu được huyền phù. Khuấy bột nhão thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua cuối tuần và sau đó làm khô trong không khí bằng cách bay hơi. Chất rắn màu trắng thu được được xác định đặc điểm và được xác định là (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit, Dạng B.

Quy trình dùng để điều chế nguyên liệu bắt đầu 4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-amin được mô tả dưới đây:

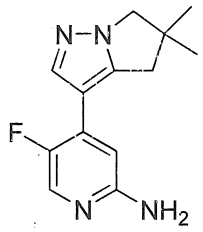
Điều chế 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin



Bình hyđro hóa bằng thép dung tích 5 l được nạp amoniac trong nước (26%; 777 g, 11,9 mol) và 2,5-điflo-4-iođopyriđin (220 g, 913 mmol). Để hỗn hợp lạnh xuống 5°C, và bổ sung từ từ NMP (500 ml) trong một số phút (thoát khí). Bịt kín bình và sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 100°C. Sau 36 giờ, nhiệt độ phản ứng giảm xuống 90°C, và duy trì phản ứng trong điều kiện này trong thời gian 3,5 ngày. Sau đó để hỗn hợp nguội xuống 5°C, và bổ sung MTBE (1 l) và nước (500

ml). Chiết lớp nước bằng MTBE (2 x 500 ml), và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (200 ml), lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu vàng nhợt thu được được cô lại từ MTBE (2 x 500 ml), và sau đó bổ sung toluen (400 ml). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 70°C, và thu được dung dịch màu nâu đồng nhất. Bổ sung từ từ heptan (500 ml). Sau đó để dung dịch đồng nhất này từ từ đạt đến 18°C trong bể nước với tinh thể mầm được bổ sung khi hỗn hợp đạt đến 42°C. Khuấy hỗn hợp qua đêm trong điều kiện này. Lọc huyền phù này, và rửa chất rắn đã được thu gom bằng toluen 45% trong heptan (200 ml) sau đó làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40 °C để thu được 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin (111 g, 51%) dưới dạng chất rắn màu xám nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 4,52 (2H, br s), 6,89 (1H, d), 7,79 (1H, s).

Điều chế 4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-amin



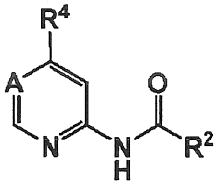
Kali cacbonat (63,1 g, 457 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (2,67 g, 3,66 mmol) được bổ sung tuần tự dưới nitơ vào hỗn hợp đã khử khí của 5-flo-4-iođopyriđin-2-amin (43,5 g, 182,8 mmol) và 5,5-đimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol (86 g, 210 mmol; 64 % theo khối lượng, được điều chế theo Ví dụ 85) trong axetonitril (400 ml) và nước (400 ml). Gia nhiệt hỗn hợp hai pha màu đỏ nhạt đến nhiệt độ 50°C và khuấy mạnh trong 5 giờ. Làm lạnh phản ứng và sau đó bổ sung etyl axetat (400 ml). Các lớp được tách riêng, và rửa lớp hữu cơ bằng nước (200 ml). Bổ sung chất tẩy tạp Pd Silicycle (SilaMetS)-thiol, (cat# R51030B, 10 g) vào lớp hữu cơ, và sau đó khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ 20°C. Lọc hỗn hợp, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu. Bổ sung isopropanol (200 ml), và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 70 °C mà tạo ra dung dịch màu nâu đậm đồng nhất. Sau đó để hỗn hợp từ từ nguội xuống 20°C và sau đó khuấy trong 15 giờ. Lọc huyền phù thu được và rửa chất rắn được thu lấy bằng (4 °C) isopropanol lạnh (3 x 30 ml) để thu

được 4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-amin (32 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 ^oC) 1,34 (6H, s), 2,91 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,30 (2H, s), 6,51 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,93 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 247.

Tất cả các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này, bao gồm các bằng sáng chế, đơn sáng chế, bài báo, sách giáo khoa, và tài liệu tương tự, và các tài liệu được viện dẫn trong bản mô tả này, đến phạm vi mà chúng đã được thể hiện, và được kết hợp trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

A là $C(R^5)$ hoặc N;

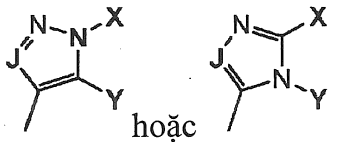
R^5 là H, C_{1-3} alkyl, CN hoặc halogen;

R^2 là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{10}, OR^{10}, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, $C(O)R^{10}$, $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)OR^{10}$, NH_2, NHR^{10}, $N(R^{10})_2$, NHC(O)H, $NHC(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)H$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $NHS(O)_2R^{10}$, $NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $NHC(O)OR^{10}$, $NR^{10}C(O)OR^{10}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, $NR^{10}C(O)NH_2$, $NR^{10}C(O)NHR^{10}$, $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{10}$, $C(O)NHS(O)_2R^{10}$, $C(O)NR^{10}S(O)_2R^{10}$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR^{10}$, $S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2NHC(O)OR^{10}$, $S(O)_2NR^{10}C(O)OR^{10}$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó một hoặc nhiều nhóm CH_2 vòng có thể tùy ý được thay thế bằng số lượng tương ứng của nhóm -C(O), một hoặc nhiều nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc N-oxit;

R^{10}, vào mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-C_{1-6} alkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó hai nhóm R^{10} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh; và mỗi nhóm R^{10} alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl nêu trên có thể còn được thế bằng một hoặc hai

phần tử thế độc lập được chọn từ CN, OH, halogen, C_{1-3} alkyl, -O-C_{1-3} alkyl, NH_2, NH-C_{1-3} alkyl, và NHC(O)-C_{1-3} alkyl.

R^4 là :



hoặc

trong đó X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh mà, ngoài nitơ bắc cầu, có thể chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S , mà vòng có thể là no hoặc no một phần; trong đó một hoặc hai nhóm CH_2 có thể tùy ý được thay thế bằng số lượng tương ứng của nhóm -C(O), một hoặc nhiều nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ vòng có thể được oxy hóa tùy ý để tạo thành S-oxit hoặc N-oxit và trong đó vòng có thể được thế trên cacbon của vòng bằng một hoặc hai phần tử thế R^{10} hoặc trên nitơ của vòng bằng phần tử thế R^{12}.

J là N hoặc CR^{11}; và

R^{11} là H, C_{1-3} alkyl;

R^{12} vào mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-C_{1-6} alkyl, $C(O)NH_2$, C(O)H; trong đó nhóm R^{12} alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể còn được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ CN, OH, và halogen, C_{1-3} alkyl, NH_2, và NH-C_{1-3} alkyl, NHC(O)-C_{1-3} alkyl, hoặc muối dược dụng của chúng.

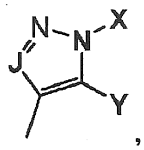
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là $C(R^5)$, tùy ý trong đó R^5 là clo hoặc flo.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng $NHCOR^{10}$ hoặc R^{10}, hơn nữa trong đó R^2 tùy ý được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl hoặc từ xyclopentyl và xyclohexyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^2 là xyclohexyl đã được thế bằng $NHCOR^{10}$.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh đã được thế bằng $NHCOR^{10}$.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là:



tùy ý trong đó J là $C(R^{11})$, trong trường hợp đó R^{11} tùy ý là H.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh, tùy ý trong đó một nhóm CH_2 trong vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh được thế bằng hai nhóm metyl.

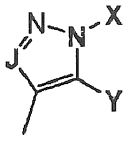
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là $C(R^5)$;

R^5 là halogen;

R^2 là xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh, tùy ý là xyclohexyl trong trường hợp đó R^5 có thể là Cl;

R^4 là :



;

và X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A là $C(R^5)$;

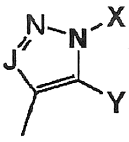
R^5 là clo;

R^2 là xyclohexyl đã được thế bằng $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl;

J là CH;

R^4 là:



;

và X và Y cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh, tùy ý là pyroliđinyl trong đó một nhóm CH_2 được thế bằng hai nhóm metyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(R)-N-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
cis-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;
(R)-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-3-carboxamit;
cis-3-hyđroxy-N-(4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclobutancarboxamit ;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđroimiđazo[1,2-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1R,3S)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;
N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;
N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;
(1S,3R)-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(R)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;
(S)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
cis-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;
cis-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit;
trans-3-hyđroxy-N-(6-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclobutancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(6-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyrimiđin-4-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(2-xyanoaxetamiđo)xyclohexancarboxamit;

tert-butyl ((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)carbamat;

(1S,3R)-3-amino-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;

(R)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;

N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)-3-metyloxetan-3-carboxamit;

(S)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;

(R)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;

(1S,3R)-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-((S)-2-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit;

(S)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-3-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-xyano-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1R,3S)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(S)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;
(R)-N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)tetrahyđrofuran-2-carboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclopentanecarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-amino-N-(4-(5,5-đimetyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(3-hyđroxypropanamiđo)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(cis-3-hyđroxyxyclobutancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit
(1S,3R)-3-amino-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit;
(1S,3R)-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-N-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-(1-hyđroxyxyclopropancarboxamiđo)xyclohexancarboxamit;
N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;
cis-N-(5-clo-4-(6,6-đimetyl-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[1,2-a]imiđazol-3-yl)pyriđin-2-yl)-3-hyđroxyxyclobutancarboxamit;

Chất đồng phân 1 của trans-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của trans-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của trans-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-flo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
N-((1R,3S)-3-((5-clo-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;
Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-metoxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-flo-4-(5,6,7,8-tetrahyđro-4H-pyrazolo[1,5-a]azepin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)-3-(2-hyđroxyaxetamiđo)xyclohexancarboxamit;

N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-metylpyriđin-2-yl)carbamoyl)xyclohexyl)oxetan-3-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-metyl-4-(4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(7-hyđroxy-4,5,6,7-tetrahyđropyrazolo[1,5-a]pyriđin-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-(4-hyđroxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 1 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

Chất đồng phân 2 của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(4-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1R,3S)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5-(3-hyđroxy-2,2-đimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit;

(1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(6-hyđroxy-5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit;

(1R,3R)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit; và

(1S,3S)-3-axetamiđo-N-(4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-5-flopyriđin-2-yl)xyclohexan-1-carboxamit, hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit ở dạng kết tinh, tùy ý là ở dạng kết tinh về cơ bản tinh khiết được đặc trưng bởi các đỉnh đặc trưng ở khoảng 2-teta = 5,9; 7,0; 9,4; 10,5; 11,5; 11,7; 17,6; 18,0; 20,2 và 21,0° trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit, hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là muối dược dụng của (1S,3R)-3-axetamiđo-N-(5-clo-4-(5,5-đimetyl-5,6-đihyđro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)pyriđin-2-yl)xyclohexancarboxamit.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 14.

16. Dược phẩm bao gồm:

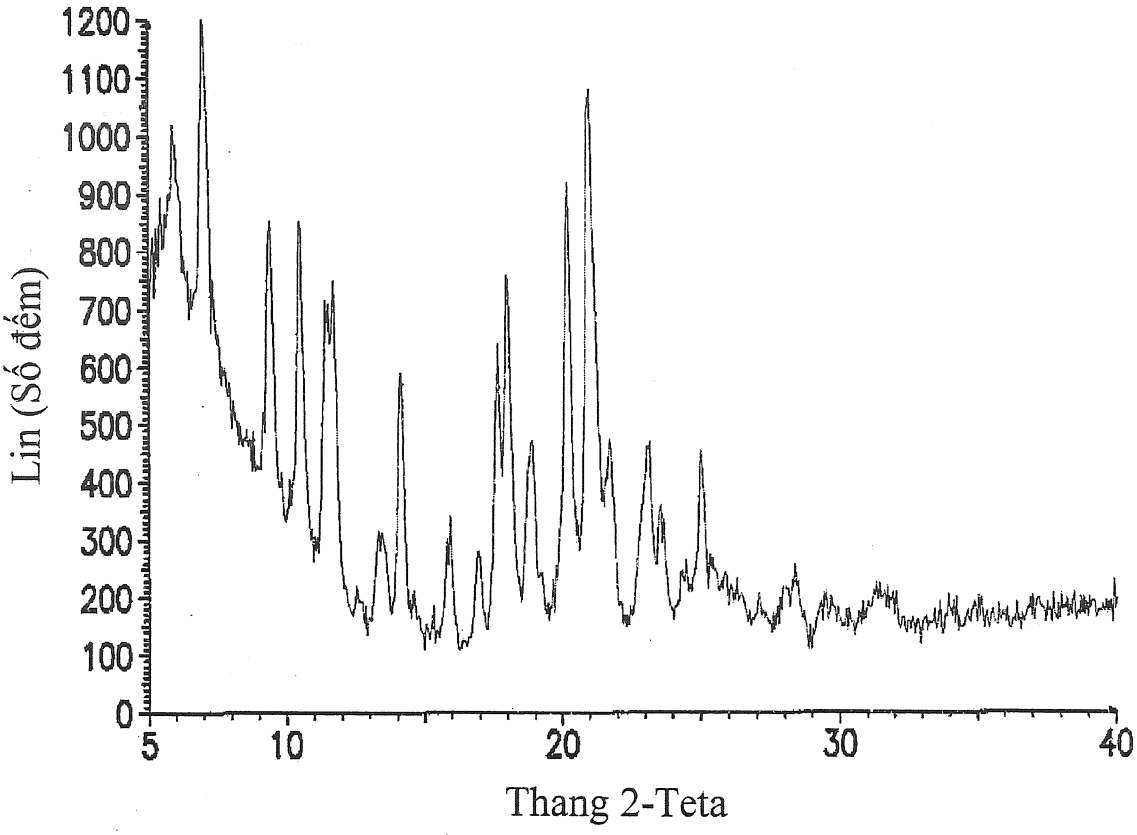
hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 tới 14 để chữa bệnh ung thư; và

chất mang.

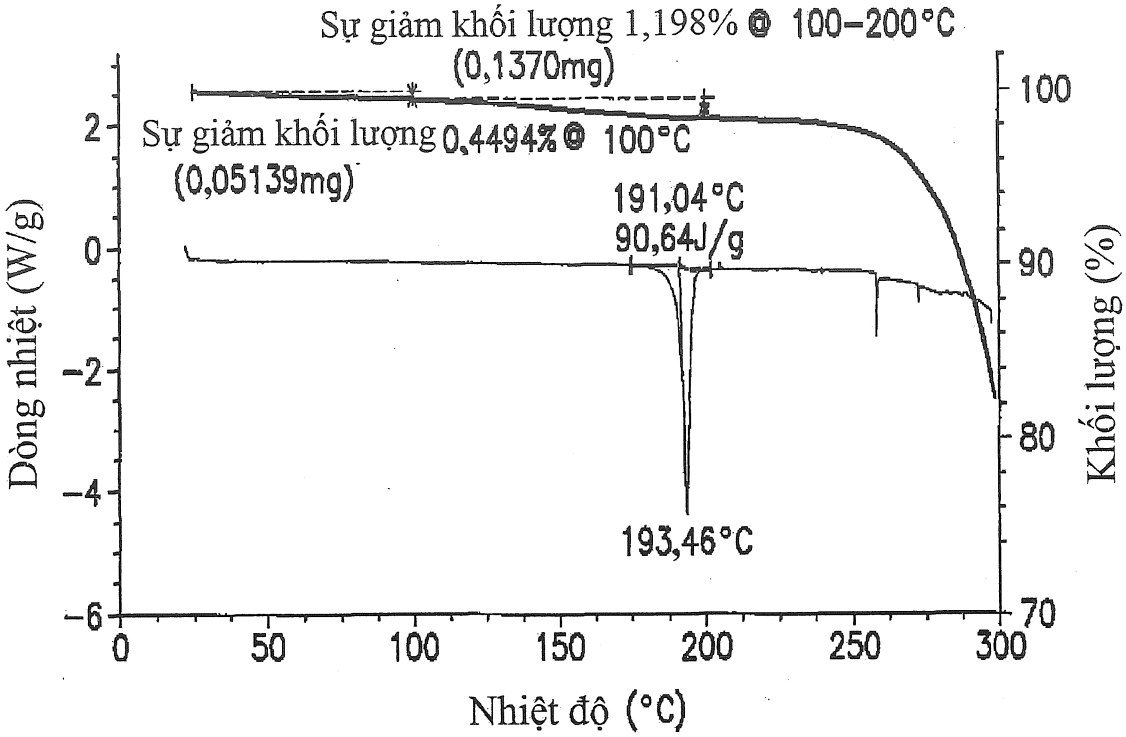
17. Dược phẩm bao gồm :

hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 tới 14 để chữa bệnh ung thư là bệnh máu ác tính được chọn trong số bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho thể nang hoặc khối u rắn được chọn trong số bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư ruột già; và

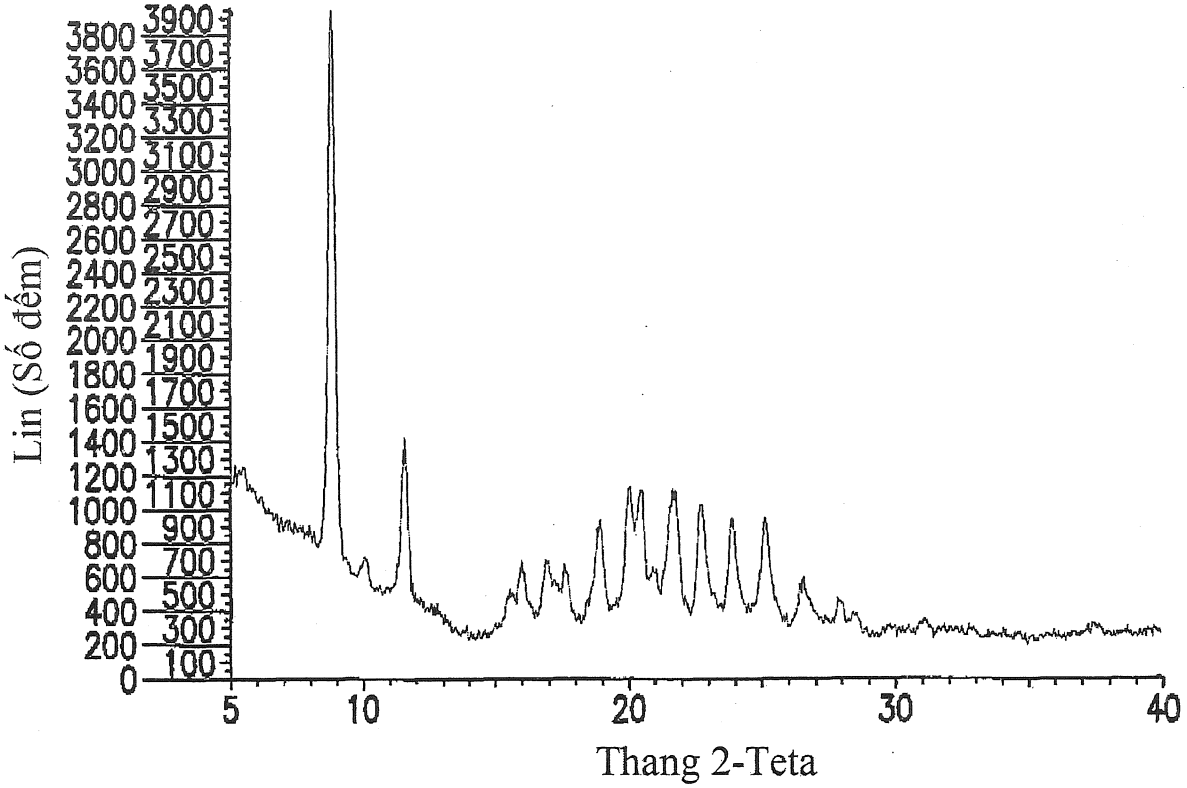
chất mang.


Lin (Số đếm)
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
5
10
20
30
40
Thang 2-Teta

HÌNH 1

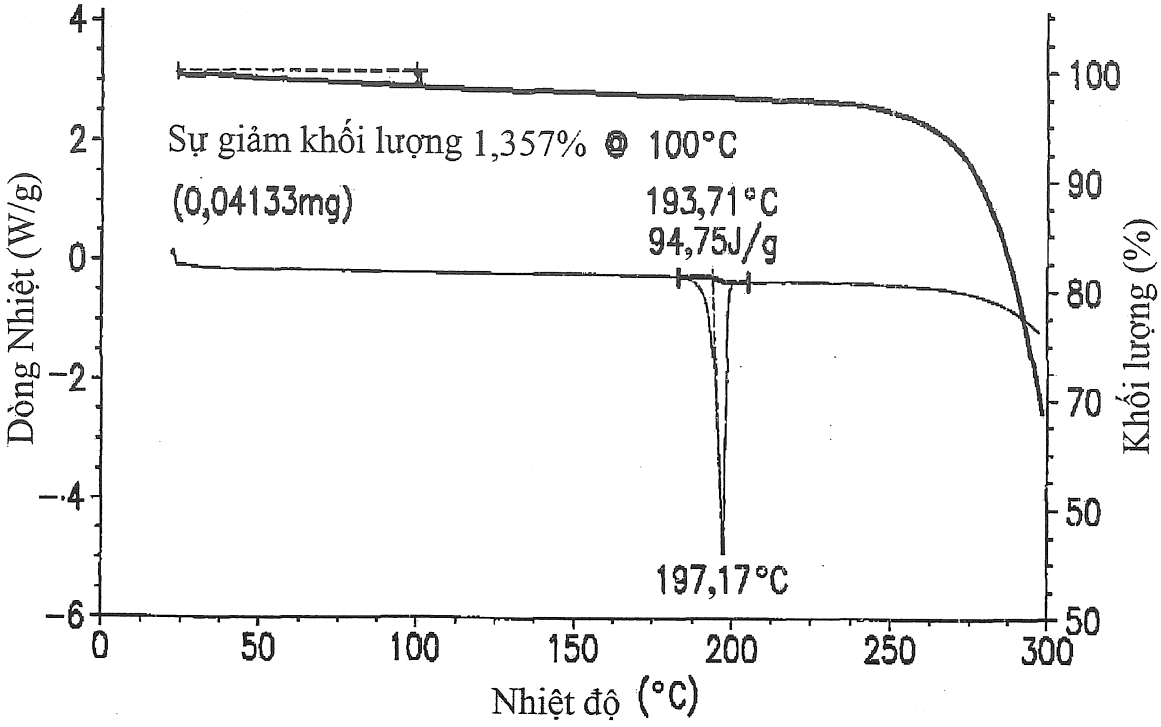

Sự giảm khối lượng 1,198% @ 100–200°C
(0,1370mg)
Sự giảm khối lượng 0,4494% @ 100°C
(0,05139mg)
191,04°C
90,64J/g
193,46°C
Dòng nhiệt (W/g)
Khối lượng (%)
Nhiệt độ (°C)
2
0
−2
−4
−6
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300

HÌNH 2

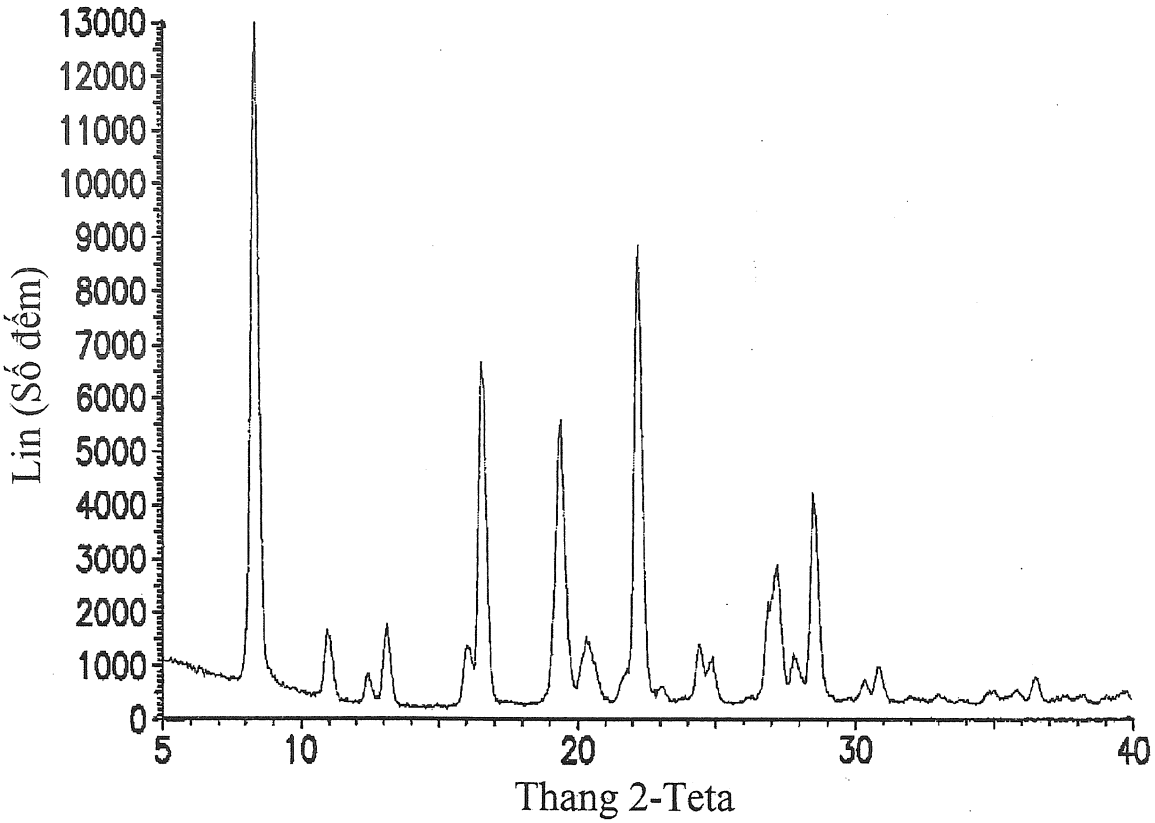

Lin (Số đếm)
3900
3800
3700
3600
3500
3400
3300
3200
3100
3000
2900
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
5
10
20
30
40
Thang 2-Teta

HÌNH 3

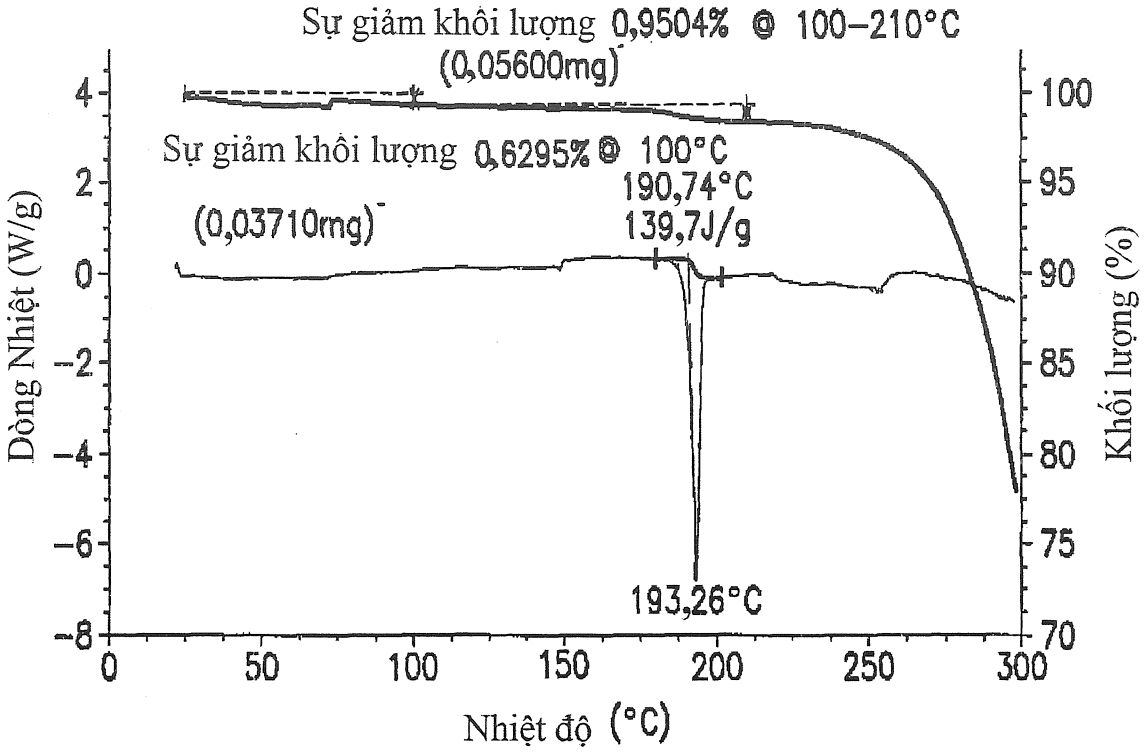
4/8


Sự giảm khối lượng 1,357% @ 100°C
(0,04133mg)
193,71°C
94,75J/g
197,17°C
Dòng Nhiệt (W/g)
Khối lượng (%)
Nhiệt độ (°C)
4
2
0
-2
-4
-6
100
90
80
70
50
50
0
50
100
150
200
250
300

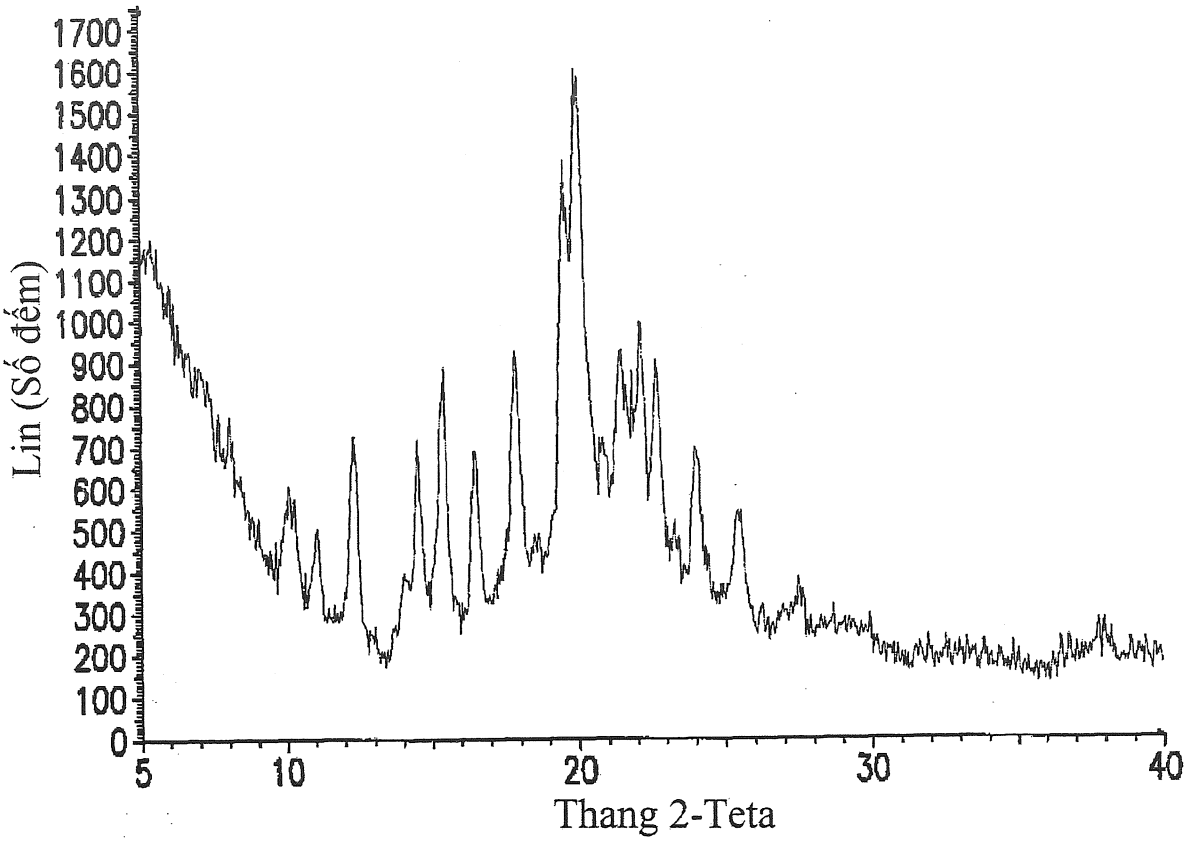
HÌNH 4


13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Lin (Số đếm)
5
10
20
30
40
Thang 2-Teta

HÌNH 5

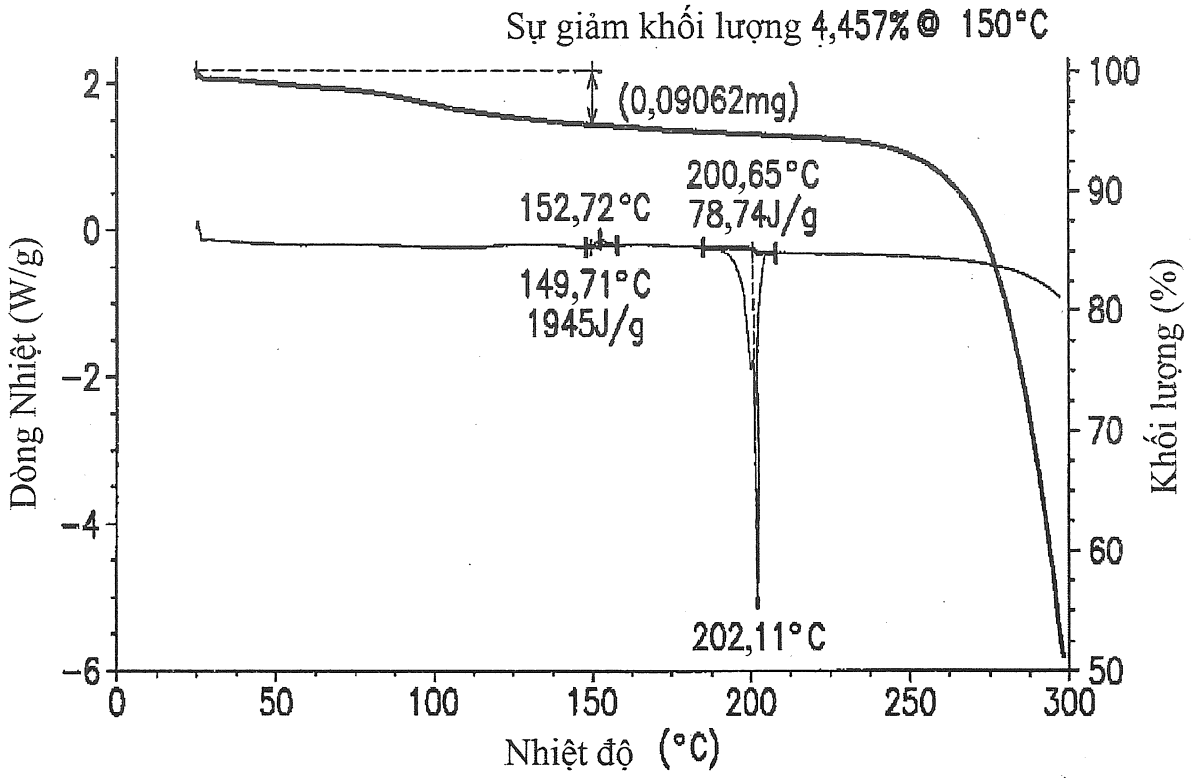

Sự giảm khối lượng 0,9504% @ 100–210°C
(0,05600mg)
Sự giảm khối lượng 0,6295% @ 100°C
(0,03710mg)
190,74°C
139,7J/g
193,26°C
Dòng Nhiệt (W/g)
Khối lượng (%)
Nhiệt độ (°C)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
100
95
90
85
80
75
70
0
50
100
150
200
250
300

HÌNH 6


Lin (Số đếm)
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
5
10
20
30
40
Thang 2-Teta

HÌNH 7

8/8


Sự giảm khối lượng 4,457% @ 150°C
(0,09062mg)
200,65°C
78,74J/g
152,72°C
149,71°C
1945J/g
202,11°C
Dòng Nhiệt (W/g)
Khối lượng (%)
Nhiệt độ (°C)
2
0
-2
-4
-6
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300

HÌNH 8